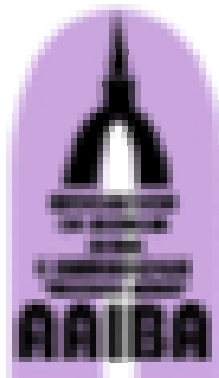


# **Actualidades en Asma, Alergia e Inmunología**

**Publicación Oficial de la  
Asociación de Alergia, Asma e Inmunología  
" Buenos Aires"**

**Vol. 5 N° 3**

**III Congreso Argentino  
Multidisciplinario  
En Asma, Alergia e Inmunología**



**OCTUBRE 2003**

## PRÓLOGO

---

Estimado lector:

Han transcurridos 10 años desde nuestra Fundación como Sociedad Científica, hemos caminado estos primeros años al ritmo de crecientes actividades propias y de forma asociada; así como denominamos a nuestros congresos multidisciplinarios, consideramos al intercambio con las especialidades afines, un amplificador de la capacidad para resolver problemáticas comunes y un optimizador de la calidad de atención aportando soluciones a nuestros pacientes.

Se nos han conferido el alto honor y responsabilidad de presidir este III Congreso, que tiene el carácter distintivo de festejar nuestro 10º Aniversario y de posicionar a AAIBA en la racionalidad de la “Actividad Científica basada en la Evidencia para una Práctica Médica Cotidiana”.

**Este libro es el reflejo del mismo ya se presentan aquí muchos de los temas desarrollados por nuestros reconocidos relatores, que hacen realidad hoy la actividad científica, esperando que a través de ellos sea posible ampliar los horizontes de nuestra especialidad.**

El avance de la especialidad ha sido extraordinario en la última década, y una cada día mas frondosa literatura, marca el progreso en el conocimiento desde la inmunopatogenia y la genética hacia el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en patologías tan importantes y prevalentes como son el Asma Bronquial, pasando por la Dermatitis atópica, sin olvidarnos de la Rinitis, la Anafilaxia, las alergopatías oculares, las inmunodeficiencias, las inmunizaciones, las reacciones adversas a alimentos y a drogas, etc.. Los diversos capítulos que recorrerán a continuación los guiarán por esos senderos .

En nuestro nombre; y en nombre del Comité Organizador expresamos nuestro más profundo agradecimiento por el esfuerzo y la participación brindada por todos los colaboradores de esta obra. Nuestra dedicación será compensada con vuestra lectura.

Dra. Marta P. La Forgia  
Secretaria General

Dr. Dario I. Colombaro  
Presidente

Congreso 10º Aniversario  
III Congreso Argentino Multidisciplinario en Asma, Alergia e Inmunología  
X Encuentro de Grupo de Investigación y Estudio

## INDICE TEMÁTICO

### ACTUALIDADES EN ASMA, ALERGIA E INMUNOLOGÍA

#### CAPITULO ALERGIA

##### **Anafilaxia**

|                                                                      |   |
|----------------------------------------------------------------------|---|
| Anafilaxia desencadenada por ejercicio o estimulo físico .....       | 7 |
| Reacciones anafilacticas producidas por la picadura de insectos..... | 9 |

##### **Inmunoterapia**

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| Aergia bacteriana: inmunoterapia bacteriana.....                 | 13 |
| Aspectos legales de la inmunoterapia.....                        | 15 |
| Inmunoterapia subcutánea.....                                    | 19 |
| Hacia un consenso en Inmunoterapia.....                          | 21 |
| Indicaciones para una correcta práctica de la inmunoterapia..... | 23 |

#### CAPITULO ALERGIA OCUPACIONAL

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Sindrome de sensibilidades quimicas multiples su relacion con los estados<br>prolongados de fatiga..... | 25 |
| Enfermedades asociadas a los materiales de construcción, de revestimiento<br>y de equipamiento.....     | 28 |

#### CAPITULO ALERGO INMUNO - DERMATOLOGÍA

##### **Aspectos inmunopatogénicos de importancia terapéutica en dermatología**

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Inmunomoduladores tópicos: Inhibidores de la calcineurina..... | 31 |
| Psoriasis, modelo de inflamación por células T.....            | 32 |
| Lepra, modelo inmunopatogénico. Nuevas estrategias.....        | 33 |

##### **Dermatitis atópica**

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| Dermatitis atópica: perspectivas terapéuticas en pediatría..... | 34 |
|-----------------------------------------------------------------|----|

##### **Dermatitis por contacto y piel sensible**

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Piel sensible. concepto .clasificacion y manejo del paciente.....             | 37 |
| Dermatitis no eczematosas por contacto.....                                   | 38 |
| Dermatitis por cosméticos.....                                                | 40 |
| Marcadores inflamatorios tempranos en la Dermatitis de Contacto Alérgica..... | 41 |

##### **Eczema**

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| Los eczemas son muchos y pican..... | 42 |
|-------------------------------------|----|

## ***El niño y el ácaro***

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Prurigo agudo infantil..... | 45 |
| Sarna.....                  | 46 |

## ***Terapéutica tópica***

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| Terapéutica tópica en dermatología..... | 47 |
|-----------------------------------------|----|

## ***Urticaria***

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| Claves para el diagnóstico de urticarias..... | 51 |
|-----------------------------------------------|----|

## **CAPITULO ALERGO INMUNO – OFTALMOLOGÍA**

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| Blefar-conjuntivitis alérgica.....           | 53 |
| Tratamiento tópico de la alergia ocular..... | 56 |
| Toxicidad medicamentosa a nivel ocular.....  | 58 |

## **CAPITULO ALERGO INMUNO – ORL**

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Poliposis nasal.....  | 60 |
| Rinitis alérgica..... | 66 |
| Rinosinusitis.....    | 74 |

## **CAPITULO ASMA**

### ***Asma en situaciones especiales***

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Asma en la tercera edad..... | 80 |
| Asma por fármacos.....       | 86 |

### ***Asma y deportes***

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Asma y deporte: aspectos médico-legales.....                       | 89 |
| Asma y deporte.....                                                | 93 |
| Asma inducido por ejercicio (aie) asma y deporte. Tratamiento..... | 96 |

### ***Fisiopatología***

|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Estado actual de los conocimientos acerca de la fisiopatología del asma,<br>los cambios estructurales que se producen y el papel de los factores neurológicos..... | 99 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### ***Tratamiento***

|                                                 |     |
|-------------------------------------------------|-----|
| Asma en pediatría inmunoterapia específica..... | 102 |
| Asma en pediatría.....                          | 106 |
| Tratamiento farmacológico del asma.....         | 109 |
| Terapias alternativas en asma bronquial.....    | 111 |

|                                               |     |
|-----------------------------------------------|-----|
| <b><i>Asma : enfoque etiológico</i></b> ..... | 115 |
|-----------------------------------------------|-----|

|                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| <b><i>El asma silbar y silbar sin poder respirar</i></b> ..... | 116 |
|----------------------------------------------------------------|-----|

## **CAPITULO INMUNOLOGÍA**

### ***Inmunodeficiencias, manifestaciones cutáneas***

|                                                 |     |
|-------------------------------------------------|-----|
| Inmunodeficiencias primarias y eczema.....      | 127 |
| Inmunodeficiencias y eczemas: introducción..... | 130 |

### ***Laboratorio en conectivopatías***

|                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Influencia del hallazgo de auto-anticuerpos en enfermedades autoinmunes.....                                                                   | 131 |
| Utilidad de los métodos de diagnóstico complementarios de laboratorio en la asistencia de pacientes con enfermedades del tejido conectivo..... | 134 |

## **CAPITULO CURSO DE RADIOLOGÍA**

|                                                        |     |
|--------------------------------------------------------|-----|
| Diagnóstico por imágenes en la vía aérea superior..... | 135 |
| Utilidad de los metodos por imágenes en el torax.....  | 139 |

## **CAPITULO EPOC**

|                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Conducta terapeutica en epoc.....                                                    | 144 |
| Diagnósticos diferenciales en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc)..... | 148 |
| EPOC- criterios diagnosticos.....                                                    | 168 |

## **CAPITULO INFECCIONES EN ORLY NEUMONOLOGÍA**

|                                            |     |
|--------------------------------------------|-----|
| Neumonias adquiridas en la comunidad.....  | 172 |
| Infecciones en vías aéreas superiores..... | 176 |

## **CAPITULO INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS Y EDUCATIVAS**

### ***Intervenciones educativas***

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Aportes de la educación para la salud para mejorar la adhesión al tratamiento en los enfermos alérgicos.....        | 183 |
| Intervenciones educativas en asma y alergia programas educativos en el hospital gral de agudos dr. c. argerich..... | 186 |

### ***Intervenciones psicologicas***

|                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| Fortalecimiento de la resiliencia en el paciente con asma..... | 188 |
| Intervenciones psicológicas en asma y alergia.....             | 191 |

## **CAPITULO INVESTIGACIÓN CLINICA**

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| Investigacion clinica en america latina una inversion con futuro..... | 194 |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|

## **CAPITULO REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS**

|                                                    |     |
|----------------------------------------------------|-----|
| Alergia alimentaria y nomenclatura alergénica..... | 196 |
| Reacciones adversas a los alimentos.....           | 203 |

## **CAPITULO TABAQUISMO**

|                    |     |
|--------------------|-----|
| Epidemiología..... | 208 |
|--------------------|-----|

## **CAPITULO TERAPEUTICA**

### ***Antihistamínicos***

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| El uso de antihistamínicos en el embarazo.....                     | 210 |
| Nuevos y viejos antihistamínicos y su efecto antiinflamatorio..... | 211 |

## TEMAS LIBRES

|                                                                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Antígeno 5 de <i>polybia scutellaris</i> (camoati) y reacciones anafilácticas:<br>aspectos estructurales e inmunológicos.....                           | 214 |
| Distribución y frecuencia de la hipersensibilidad a medicamentos en la<br>población adulta.....                                                         | 214 |
| Distribución y frecuencia de enfermedades alérgicas crónicas<br>recurrentes en adultos. ....                                                            | 215 |
| Evaluación de la determinación de factores de riesgo (fr) en pacientes que<br>van a recibir medios de radiocontraste iodados (mcri).....                | 215 |
| Riesgo relativo de padecer enfermedades alérgicas crónicas, en individuos<br>diabéticos y no diabéticos. estudio analítico transversal comparativo..... | 216 |
| Riesgo relativo de sensibilización a drogas en pacientes diabéticos y no diabéticos.....                                                                | 216 |
| Dermatitis herpetiforme, reacción adversa a alimentos no IgE mediada.....                                                                               | 216 |
| Urticaria y angioedema inducidos por fármacos.....                                                                                                      | 217 |

# ALERGIA ANAFILAXIA

## ANAFILAXIA DESENCADENADA POR EJERCICIO O ESTIMULO FÍSICO

Marta Patricia La Forgia  
Médica esp. Dermatología y Alergia e Inmunología  
HGA "C. Argerich"  
mlaforgia@baliens.com

La **anafilaxia** es un trastorno potencialmente mortal cuya sintomatología incluye eritema, prurito generalizado, urticaria, angioedema, edema laríngeo, asma, rinitis, conjuntivitis, picazón del paladar, nariz o del oído medio, náuseas, vómitos, dolor abdominal, palpitaciones, palidez, sensación de muerte inminente, colapso, pérdida de la conciencia.

Se estimó una prevalencia de 3.2 casos por 100 000 personas por año a partir de un registro hospitalario danés.

Las reacciones anafilácticas (mediadas por Ig E específica) se distinguen de las pseudo anafilácticas o anafilactoideas (no Ig E específicas) por sus mecanismos pero no por sus síntomas. Dado que la severidad de las reacciones pueden ser de mayor o menor grado, una definición operativa puede incluir una o ambas de las siguientes manifestaciones: dificultad respiratoria (por edema laríngeo o asma) e hipotensión (presentado como palidez, colapso o pérdida de la conciencia), además de los otros síntomas que suelen estar presentes.

El hallazgo de elevación de beta- triptasa en suero (dentro de las primeras 2 horas) permite adjudicar los síntomas a la degranulación mastocitaria, independiente del estímulo productor, cuando las reacciones son severas (si bien el estudio no es completamente excluyente)

Las urticarias físicas son definidas por estímulo provocador y constituyen para Grattan y colaboradores el 35 % de las urticarias crónicas. Pueden ocurrir como enfermedades aisladas o asociadas entre sí y a otros tipos de urticaria.

En muchos casos el factor físico puede ser definido exactamente, tal el grado de temperatura en urticaria por frío o la longitud de onda de RUV en urticaria solar, pero los mecanismos patogénicos subyacentes permanecen aún oscuros. La investigación del rol de Ig E, el complemento, la histamina y aún de los mastocitos han obtenido resultados contradictorios

**En general la reacción ocurre dentro de la hora del estímulo y dicha zona permanece no reactiva por horas después. Existen dos grupos principales: de tipo contacto y de tipo reflejo. En el primero, la reacción esta confinada al área del estímulo; mientras que en el segundo, estructuras distantes pueden afectarse. Si el estímulo es suficientemente intenso puede existir alteración sistémica.**

### CLASIFICACION URTICARIA FISICA (definida por el estímulo desencadenante)

Dermatografismo

U. acuagénica

U. por frío

U. por calor generalizado (colinérgica) / U. por calor localizado/ Anafilaxis inducida por ejercicio

U. adrenérgica

U. demorada por presión

U. solar

Angioedema vibratorio

Las urticarias físicas han sido reconocidas como potenciales desencadenantes de anafilaxia en las últimas décadas y si bien su frecuencia es escasa dentro de la etiología de la misma (6% para anafilaxia desencadenada por ejercicio, en una casuística sobre 266 pacientes) debe ser considerada. Dado que el diagnóstico en este subgrupo de urticarias se efectúa con pruebas de provocación el conocimiento de las mismas puede contribuir al diagnóstico y a la prevención.

Las variantes que han sido implicadas mas consistentemente con anafilaxia incluyen las desencadenadas por ejercicio, colinérgicas y mas raramente por frío.

La **urticaria colinérgica** es causada por incremento de la temperatura corporal central logrado en forma activa o pasiva siendo los factores provocadores ejercicio, baño o ducha caliente y stress emocional.

Las lesiones ocurren en cualquier parte del cuerpo son siempre pruríticas pálidas o discretamente eritematosas, puntiformes (1-5 mm), no coalescen y pueden acompañarse de síntomas sistémicos. Las ronchas duran habitualmente menos de 2 horas.

La prueba de provocación consiste en realizar ejercicio que induzca sudoración: jogging por 30', correr en el lugar por 5-10' o bicicleta por 5-15' o tomar un baño a 40-45° C por 10-20'. La reacción ocurre a los 15-30' en

el 100% de los individuos. Si se utiliza metacolina la respuesta es mas precoz 5-15' pero solo es positiva en 30-50 % de los pacientes. Una minoría de estos pacientes pueden desencadenar anafilaxia cuando el inductor es el ejercicio

La **anafilaxia inducida por el ejercicio** se diferencia porque sólo el ejercicio la provoca. No hay síntomas por calentamiento pasivo corporal Las actividades aeróbicas son las responsables más comunes Se ha descrito una forma familiar

En algunos casos la anafilaxia inducida por el ejercicio es dependiente de alimentos . Dos pueden ser los casos: 1) que la ingesta de un alimentos específico asociado con ejercicio induzca la anafilaxis o que 2) la carga alimentaria independiente de la clase de alimento sea la inductora asociada al ejercicio

Para el primer caso se supone que el ejercicio disminuye el umbral para los alergenos Ig E específicos o a la inversa los alergenos al ejercicio. Una reacción similar ocurriría con la gliadina de los cereales ( Rast y Prick (+) a gliadina)

En esta categoría han sido implicadas además de alimentos a ciertas drogas como AAS y ácido nufilpropiónico

La frecuencia de los ataques tiende a disminuir con el tiempo y la mejoría se asocia con la modificación de la actividad física y la eliminación de alimentos u otros factores desencadenantes.

Si se identifica el alérgeno alimentario este debe ser evitado. En general los antihistamínicos como mantenimiento pueden disminuir la gravedad del ataque

El paciente debe llevar siempre una adrenalina autoinyectable, no efectuar actividad física estando solo y suspender la actividad ante síntomas premonitorios. Además no ejercitarse hasta 4 a 6 horas después de comer y evitar AAS y AINES.

La **urticaria por frío** es producida por temperatura fría proveniente tanto del aire, del agua, o de un alimento o bebida. La ingesta de bebidas frías puede causar síntomas de edema mucoso y de la lengua que pueden confundir con anafilaxia en el 25 % de los pacientes

Es mas común su aparición durante la 2 o 3 década de la vida Se ha comunicado hipotensión y anafilaxia ante inmersión total y síntomas sistémicos se han observado en el 50 % de los pacientes en algún momento de la evolución

La urticaria por frio se clasifica en: adquirida que puede ser primaria o secundaria (rara) a crioglobulinemia, crioibrinogenemia; o ser un síntoma transitorio en mononucleosis, sífilis, terapia antiveneno o tratamiento con griseofulvina. Las lesiones duran menos de 2 horas. .

La provocación se efectúa con un cubo de hielo por 10 a 20 minutos; o con objeto frío dimensiones fijas por 8 minutos; o sumergiendo, por ejemplo el brazo, en agua fría a 5-10° C por 4 a 10 minutos. Las ronchas aparecen minutos después al recalentarse la piel en 90% de los sujetos con enfermedad activa

La urticaria por frío refleja es sólo inducida por frío generalizado corporal, para lo cual debe producirse enfriamiento en una habitación a 4° C por 30 minutos. Existen formas familiares de inicio neonatal y localizadas (muy raras)

Recientemente se ha descrito anafilaxia inducida por ejercicio en asociación con baja temperatura en un joven japonés con episodios de ronchas y disnea cuando concurría a su escuela en bicicleta en el invierno La provocación consistió en ejercicio durante 15 minutos combinado con exposición a frío localizado antes o después del mismo obteniéndose respuesta sólo en el sitio de dicho desafío

Evitar el estímulo es la primera indicación del tratamiento como en el resto de las urticarias físicas. En este caso debe prohibirse el baño en el mar o en piletas al aire libre. Usualmente mejoran con la administración regular de antihistamínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

Chong SU, Worm M, Zuberbier T.Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis.Int Arch Allergy Immunol 2002 Sep;129(1):19-26.

Grabbe J.Pathomechanisms in physical urticaria. Investig Dermatol Symp Proc 2001 Nov;6(2):135-6

Grattan CE ; Sabroe RA ; Greaves MW .Chronic urticaria J Am Acad Dermatol 2002 May;46(5 Pt 1):645-57.

li M, Sayama K, Tohyama M, Hashimoto K.A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis.Br J Dermatol. 2002 Aug;147(2 ):368-70

Lawlor, F. in The physical urticarias in Allergic skin disease edit. by Leung, D. and Greaves, M. M Deker New York-Basel 2000: 195-211

Kemp SF. Lockey RF. Wolf BL. Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 casesNew England Journal of Medicine. 344(2):109-13, 2001 Jan 11.

Rusznak C y Peebles RS Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. A guide to prevention, recognition and emergent treatmentPostgraduate Medicine 111(5):101-114, 2002

Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, Sheffer AL.The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study.J Allergy Clin Immunol. 1999 Jul;104(1):123-7.

Varjonen E, Vainio E, Kalimo K.Life-threatening, recurrent anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise.Clin Exp Allergy. 1997 Feb;27(2):162-6.



## REACCIONES ANAFILACTICAS PRODUCIDAS POR LA PICADURA DE INSECTOS

Dr. Félix Pal

Director de la Carrera de Posgrado en Alergia e Inmunología Clínica

Unidad Académica AAIBA (U.B.A.)

felixpal@hotmail.com

Los insectos que pueden provocar reacciones anafilácticas al inyectar veneno por medio de su aguijón abdominal, pertenecen al orden de los Himenópteros y se distribuyen en tres familias Apidos (abejas), Véspidos (avispa) y Formícidos (hormigas). Por ser el aguijón parte del aparato ovopositor solo las hembras producen este tipo de accidente.

Dentro del gran número de avispas que habitan nuestro país, pueden originar reacciones severas la picadura de la avispa colorada (Polistes) en el centro norte del territorio y las especies Yellow Jacket (Véspula Germánica) y Hornet en la zona patagónica. Siendo estas últimas originarias de Europa, migraron primero a los Estados Unidos y luego a Chile para trasponer por último los Andes.

Las variedades de abejas producen veneno con una composición similar, distinguiéndose los diferentes tipos: europeo, oriental o africano, solo por sus conductas disímiles.

Las hormigas de las que trataremos pertenecen a dos especies del género solenopsis: Richteri o Invicta, siendo esta última más agresiva. Se trata de las pequeñas hormigas coloradas oriundas del cono sur de América Latina.

Los componentes de los venenos que inciden en la sensibilización son proteínas y polipéptidos destacándose en las abejas: Fosfolipasa A2 (Api m 1), Hialuronidasa (Api m 2), Fosfatasa Ácida (Api m 4), Melitina (Api m 3) y Apamina. Últimamente se ha identificado una proteína de bajo peso molecular denominada Api m 6, como una de las que induce en individuos hipersensibles a dicho veneno, a la producción de anticuerpos Ig E, Ig G e Ig G 4 específicos. (5)

En el veneno de avispas encontramos Fosfolipasa A1 (Dol m 1), Hialuronidasa (Dol m 2), Fosfatasa Ácida (Dol m 3), Antígeno 5 (Dol m 5) y Mastoparan.

Los antígenos principales del veneno de las hormigas coloradas son SOL i 1, (actividad de fosfolipasa), Sol i 2 (actividad de fosfolipasa), SOL i 3 (actividad de antígeno 5) y solamente en la especie Invicta SOL i IV.

Estos son los componentes que han demostrado importancia en la respuesta Ig E mediada, pero los venenos tienen muchísimas otras sustancias como Histamina, Dopamina, Norepinefrina, Kininas, Leucotrienos, etc. en las abejas y avispas y alcaloides insolubles en las hormigas.

Se cree que alrededor de un 3-4% de la población experimenta reacciones anafilácticas a causa de picaduras, siendo difícil contar con una cifra de mortalidad aceptable debido a la inexactitud de los certificados de defunción y a la confusión con otras patologías en los casos de muerte súbita de adultos mayores, generalmente en áreas rurales o suburbanas, muchas veces con una atención médica demorada y sin testigos al producirse la pérdida del conocimiento. (6) La estimación para nuestro país es de 10 casos por año. (2)

Si se trata de una picadura de hormiga colorada en la pantorrilla o el pie seguida de reacción fulminante, es probable que aún efectuándose la autopsia quede inadvertida la pequeña lesión que no ha tenido tiempo de evolucionar.

Entre el 18 y el 47% de los fallecidos no tenían antecedentes previos y si bien la gran mayoría desarrolla los síntomas en los primeros quince minutos, habiendo relación entre precocidad y severidad, en contados casos esto puede suceder horas o días después. (1-2) En las regiones infectadas por hormigas coloradas, como lo es gran parte de nuestro territorio, esta constituye un gran riesgo de accidentes anafilácticos. (8)

En el año 1990 intenté conocer la situación en nuestro país a través de una encuesta enviada a especialistas en alergia, sólo recibí 31 respuestas que representaban el 6.6% de los interrogados, constando en éstas doce muertes sobre un total de 109 afectados (11%). A diferencia de los Estados Unidos la abeja ocupa el primer lugar en las picaduras con desenlace fatal, seguida por las avispas y por último la hormiga colorada, habiendo acontecido la mayoría de los decesos en ciudades del interior o áreas rurales (66.5%). La abeja es también responsable de la mayoría de los accidentes no mortales, seguida por las hormigas coloradas y por último las avispas. Al igual que en Estados Unidos los varones son doblemente afectados en comparación con las mujeres, un cuarto de ellos en la infancia (0-10 años). (2)

La reacción normal ante una picadura de abeja o avispa consiste en leve eritema, la formación de una pápula edematosa pequeña y dolor o ardor local que dura unas pocas horas cediendo gradualmente, por supuesto esto no requiere medicación alguna ni investigaciones posteriores.

La gran reacción local con edema y eritema extendidos en un área variable, que generalmente ocupa una superficie de varios centímetros cuadrados, alarma al paciente y origina su consulta, y en estos casos es dable esperar que tenga elevados niveles de Ig E específica para el veneno (RAST) y test cutáneo positivo. En general estos individuos tienden a repetir este tipo de reacción, situación verificable en el 90% de ellos, pero el diez por ciento restante puede generalizar una respuesta posterior.

Las hormigas coloradas aferran la piel con sus mandíbulas y luego pican varias veces con el aguijón abdominal sin abandonar la sujeción de la víctima, por lo tanto dibujan un círculo de papulitas (elemento orientador

del diagnóstico). Cada una de estas lesiones desarrolla una roncha (10 mm) rodeada de eritema (25-50 mm) en pocos minutos, con gran prurito y sensación de quemadura, luego gradualmente toma la apariencia de una pústula que comienza a formarse a las cuatro horas y persiste unos días (3 a 10), luego se rompe quedando una costra que cuando cae deja una mácula pigmentada, un pequeño nódulo o una cicatriz. En algunos casos se puede observar una gran reacción local en el inicio del proceso. (1-2)

Motivados por cualquiera de estos insectos, en la encuesta nacional los síntomas generalizados observados fueron:

- 1º) Angioedema (fuera del sitio de la picadura o extendido)
- 2º) Urticaria generalizada
- 3º) Prurito cutáneo generalizado
- 4º) Áreas extensas de eritema
- 5º) Hipotensión arterial
- 6º) Disnea
- 7º) Edema laríngeo
- 8º) Broncoespasmo
- 9º) Pérdida del conocimiento
- 10º) Estertor traqueal
- 11º) Náuseas
- 12º) Vómitos
- 13º) Diarrea
- 14º) Edema faríngeo
- 15º) Convulsiones

Las causas de muerte en esta patología son, por orden de frecuencia:

- 1º) Edema de la vía aérea alta, generalmente con abundantes secreciones, por lo tanto: obstrucción de laringe (edema de epiglotis), faringe, tráquea.
- 2º) Colapso circulatorio (shock)
- 3º) No es infrecuente la ausencia de hallazgos en la autopsia

El broncoespasmo concomitante tiende a agravar el cuadro y raramente lesiones hemorrágicas o edema del Sistema Nervioso Central desencadenan convulsiones.

La atopía no es factor de riesgo aumentado para padecer estas reacciones, pero, si el cuadro sucede en un asmático, estos tienden a tener síntomas más intensos (broncoespasmo), que se agravan ante cada nuevo ataque. Existe tendencia familiar a presentar este tipo de reacción .

Ante la consulta el interrogatorio debe dirigirse a obtener el mayor número de datos respecto a la circunstancia de la picadura y los síntomas presentados a continuación, tanto locales como generales. A continuación debemos tratar de establecer la especie de insecto que actuó, si fue una abeja, ésta deja el aguijón en el sitio, dado que el mismo presenta salientes en su eje que traban la extracción una vez introducido; además la piel humana es elástica y acompaña el movimiento. Las avispas tienen un aguijón liso al que, casi siempre, extraen una vez que han picado.

Respecto a las hormigas coloradas es muy importante instruir a los pacientes para que no rasquen las lesiones que como hemos dicho evolucionan hacia una pústula estéril, pues la infección de estas puede dar lugar a graves cuadros sépticos locales muy dolorosos de evolución tórpida y aún a sepsis generalizadas.

Los hormigueros de estas especies son sobresalientes del nivel del piso si éste es húmedo, siendo en este caso fácilmente vistos, pero en terrenos arenosos y secos son chatos pasando por lo tanto inadvertidos. Además, el hecho de que no comen la hierba sobre la boca del hormiguero ni alrededor de él, exponen al individuo que toma asiento o permanece de pie sobre el mismo a un ataque feroz.

Desde hace unos 25 años se dispone de venenos de abeja o avispa para estudiar y tratar a estos enfermos. Al comprobarse poco después, que la terapia con los mismos protegía eficazmente a un 95-97% de los pacientes y verificarse que luego de un ascenso inicial, la Ig E específica, ésta descendía a niveles ínfimos y simultáneamente ascendía la Ig G específica, pareció que todo el proceso podía explicarse con argumentos puramente inmunológicos, pero no es así.

Ningún parámetro inmunológico, los niveles de Ig E e Ig G específicos, la relación entre ellos o la determinación de los dirigidos hacia componentes específicos de los venenos, permite distinguir a los individuos que van a tener una reacción anafiláctica. El 10% de la población adulta sin antecedente alguno de sensibilidad a las picaduras tiene Test Cutáneo y RAST positivos y de estos el 19% desencadena una reacción sistémica si es picado, por el contrario encontramos individuos que luego de experimentar un accidente anafiláctico por picadura tienen Test Cutáneo negativo, en muchos de ellos es posible hallar un RAST positivo para el veneno. Lo recomendable en estos casos, sobre todo si no se dispone de un laboratorio adecuado, es repetir el Test Cutáneo cada tres meses, porque no es infrecuente encontrar una respuesta positiva después de varios intentos. (6-9)

Estos hechos son verificables por la posibilidad de someter a picaduras a individuos sospechosos en un medio hospitalario. Por si lo anterior fuera poco para herir nuestro orgullo, se ha constatado que individuos tratados durante cinco años con veneno, que presentan niveles elevados de Ig G específica y bajísimos de Ig E,

invierten esta relación después de dejar el tratamiento (sube paulatinamente la Ig E y baja la Ig G), pero soportan sin consecuencias una nueva picadura, por lo menos los primeros años.

El hecho concreto es la extraordinaria efectividad del tratamiento con veneno, no explicando los hechos inmunológicos la realidad clínica.

El diagnóstico utilizando venenos nos brinda la certeza acerca de la especie ofensora. Su búsqueda debe iniciarse, de ser posible, utilizando el RAST para verificar la presencia de Ig E específica. Los datos así obtenidos deben ratificarse por medio de Test Cutáneo, primero utilizando la técnica del Prick Test con solución de veneno conteniendo 1mg por mililitro, la que se compara con una solución de histamina y otra de diluyente.

El resultado del Prick nos orienta para efectuar intradermorreacciones, si este fue positivo debemos comenzar con diluciones extremas de un milésimo o diezmilésimo de microgramo por mililitro (0.001 ó 0.0001), en caso de negatividad del Prick se puede comenzar con un centésimo de microgramo por mililitro e ir aumentando, en inoculaciones efectuadas cada 30-40 minutos hasta llegar a una concentración de 1mg/ ml, si esta es negativa se considera negativa la prueba. Concentraciones más altas dan resultados falsos positivos, por el edema y la irritación que producen los venenos.

Se considera positiva una reacción que muestra una roncha de 5 o más milímetros de diámetro y un eritema de 10 mm o más.

## TRATAMIENTO

Las reacciones que exceden la pápula habitual y se generalizan en la piel o comprometen órganos internos, deben recibir un tratamiento sintomático de emergencia adecuado a sus manifestaciones.

Con gran frecuencia en los servicios de guardia se administra como primera medicación un corticoide inyectable, proceder erróneo, ya que no solo estas medicaciones tienen un período de latencia de horas para ejercer plenamente su efecto, sino que tampoco cubren aspectos esenciales de este cuadro agudo, a veces dramático.

Ante una reacción generalizada con síntomas graves se debe proceder a administrar en primer lugar adrenalina intramuscular en la cara anterolateral del muslo: 5 mg/kg en adultos (0.1 cm<sup>3</sup> de solución 1/1000 son 100mg) y 0.1cm<sup>3</sup> cada diez kg. de peso en niños, estas dosis se pueden repetir cada 15-30 minutos.

En una situación terminal puede administrarse por vía endovenosa, convenientemente diluida y si es posible bajo monitoreo cardiovascular. A continuación podemos inyectar por vía venosa difenhidramina que se presenta en solución de 10mg./ml, a razón de 50 mg. en adultos y 0.5 mg./kg en niños.

Después de haber puesto en marcha este esquema administraremos corticoides en dosis altas para una eventual reacción tardía 500mg. a 1g. de

Hidrocortisona en adultos o una dosis equivalente de otro corticoide y 4mg./kg en niños.

Los pacientes deben tener habilitada una vía venosa, prestando especial atención a sus parámetros circulatorios.

Muchas veces es necesaria la nebulización continua con adrenalina o un  $\beta_2$  y la simultánea administración de oxígeno, al tiempo en que se aplica frío en el sitio de la picadura y de ser posible un torniquete a fin de retardar la absorción del veneno.

Los niños que solo han tenido reacción generalizada cutánea (urticaria-angioedema-eritema), tendrán tendencia a repetir estos síntomas sin experimentar otros más graves con un 90% de certeza. El tratamiento de inmunoterapia estaría indicado, si los padres exigen seguridad absoluta por el temor a un cuadro más grave en una situación análoga posterior, de todos modos debe informarse adecuadamente a éstos y obtener su consentimiento por escrito, cualquiera sea la decisión adoptada, teniendo en cuenta que tenemos una baja (10%) pero real posibilidad de anafilaxia generalizada en el futuro.

Las reacciones solo cutáneas en adultos tienen mayor posibilidad de ser seguidas de una más grave en posteriores picaduras, debe informarse de esto al paciente y dejar constancia escrita de la determinación consensuada.

Las reacciones que comprometen órganos internos son una indicación formal para la inmunoterapia.

La experiencia con inmunoterapia utilizando venenos se remonta al año 1979, durante la década de 1990 en vista de los resultados obtenidos se llegó a la conclusión de que cinco años de tratamiento eran suficientes para asegurar inmunidad al enfermo, pero ahora que tenemos individuos que han completado esta terapia hace diez años o más, se han constatado casos graves, incluso la muerte por una nueva picadura, lo que plantea la duración indefinida de este tratamiento (3-4-7)

En el caso de la hormiga colorada la testificación y el tratamiento se efectúan utilizando un extracto de cuerpo entero del insecto o de su abdomen, por lo que las diluciones son similares a las que usamos para los restantes alérgenos, esto se debe a la imposibilidad de obtener veneno puro de estos insectos por su bajísimo volumen (50 ng) en comparación con las abejas o avispas (50 mg). Afortunadamente en este insecto el extracto del cuerpo es efectivo, jamás debe usarse un extracto de cuerpo entero de abeja o avispa .

## PREVENCIÓN

Estos enfermos deben ser instruidos en el uso de la adrenalina y llevarla consigo, para su utilización sin demoras en el caso de ser picados, por lo menos hasta que la inmunoterapia haya alcanzado niveles protectores.

En el caso de las abejas y avispas se deberían, además, tomar las siguientes precauciones hasta estar protegidos por el tratamiento:

- 1º) Restringir las actividades al aire libre, evitando la proximidad del agua, las flores y las frutas maduras o caídas, que las atraen, sobre todo en primavera y verano.
- 2º) Evitar la difusión de olores orgánicos (comida-basura) y mantenerse alejados de las fuentes de estas emanaciones (las atrae el aroma azucarado). No comer o cocinar a la intemperie
- 3º) Cubrir el cuerpo cuándo se encuentre en el exterior de la vivienda, por lo tanto, usar zapatos, pantalones largos y ropa que proteja las extremidades superiores. La vestimenta debe ser preferentemente de tonos apagados, no brillantes y tampoco de color negro, debe lucir la gama de los marrones. Mejor que sea fácil de desprender y ceñida al cuerpo, para evitar la penetración de insectos.
- 4º) No usar perfumes, cosméticos, desodorantes, jabones perfumados, cremas bronceadoras, spray o cualquier sustancia con aroma agradable.
- 5º) Evitar los movimientos bruscos ante la cercanía de un insecto.
- 6º) Evitar sudar
- 7º) Evitar sitios donde defecan animales
- 8º) Si viaja en moto usar casco y guantes, en automóvil hacerlo con las ventanillas cerradas.
- 9º) No usar medicación betabloqueante o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
- 10º) Usar repelentes de insectos o insecticidas
- 11º) Llevar consigo la medicación para una emergencia y una pinza de cejas para extraer el aguijón.

## Bibliografía

- 1 Middleton E. et al "Allergy Principles and Practice" Jhon W. Yunginger Insect Allergy. Chapter 75, 1063-72. C. V. Mosby Co. 2001
- 2 Alergia a insectos PADAAI Módulo 1 año 1 – octubre-noviembre 1995
- 3 The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. Report from the Committee on Insects. J Allergy Clin Immunol 101:573-5. 1998
- 4 Letters to the editor-Insect fatality 9 years after venom treatment (venom allergy fatality) Wilma C Light and Fatal insect allergy after discontinuation of venom immunotherapy David Golden J Allergy Clin Immunol 107:925. 2003
- 5 Alexander Kettner et al. Api m 6: A new bee venom allergen. J Allergy Clin Immunol 107: 914-20. 2001
- 6 Stinging insect hypersensitivity a practice parameter. Jay Portnoy et al AAAAI – ACAAI. J Allergy Clin Immunol 963-80. May 1999
- 7 The Editors Choice – Systemic reactions to Hymenoptera five to ten Years after stopping venom immunotherapy J Allergy Clin Immunol. February 2000 Page 192
- 8 Eric L Caplan et al Fire ants represent an important risk for anaphylaxis among residents of an endemic region. J Allergy Clin Immunol 111:1274-7. 2003
- 9 David B. Golden et al. Insect sting allergy with negative venom skin test Responses. J Allergy Clin Immunol 107:897-901. 2001

# ALERGIA INMUNOTERAPIA

## Alergia bacteriana: Inmunoterapia bacteriana

Dr Eduardo Bacigaluppi. Médico alergista

[alergiabacigaluppi@infovia.com.ar](mailto:alergiabacigaluppi@infovia.com.ar)

La inmunoterapia bacteriana en el tratamiento del asma bronquial y otras enfermedades alérgicas de origen bacteriano, comenzó hace ya muchas décadas, y si bien entonces tuvo sus defensores (Blatt y otros), también ha contado con detractores. Sin embargo, y gracias a un mejor conocimiento de la inmunopatología del factor bacteriano en el asma bronquial, se ha podido llegar a un mayor convencimiento del papel inmunológico que juegan los antígenos bacterianos en la respuesta hiperérgica a nivel bronquial.

Como ya hemos expuesto se ha podido concretar la especificidad de estos antígenos en la provocación del broncoespasmo. Ante estos hechos cabe pensar que si en el enfermo con broncoespasmo por sensibilización a determinada fracción de antígeno polínico, una inmunoterapia con dichos antígenos conduce al órgano de choque a una situación de hiporreactividad tras el ulterior contacto de dicho antígeno con la mucosa, este fenómeno tendría que ocurrir de idéntica manera al utilizar antígenos bacterianos empleando las mismas técnicas.

En los últimos años es cada vez mayor el número de autores que consideran y argumentan muy positivamente el papel de la respuesta hiperérgica frente al antígeno bacteriano.

Como se sabe, las citocinas y quemocinas son proteínas inmunomoduladoras que tienen una función muy importante en la activación de las distintas células del sistema inmunitario en respuesta a la infección. Las citocinas

están implicadas en la activación y comunicación entre los distintos tipos de células inflamatorias. Las citocinas reguladoras de la respuesta adaptativa se han clasificado en dos subfamilias: citocinas Th1 y Th2. La expresión de estas citocinas está estrechamente regulada ya que el patrón de expresión Th1 o Th2 determinará en última instancia el tipo de respuesta inmunitaria. Las quemocinas son un grupo de pequeñas moléculas proinflamatorias con acción quimotáctica.

La expresión de los receptores de quemocinas es especialmente importante para entender el papel fundamental de que las quemocinas tienen en la interrelación entre la respuesta inmunitaria y la adaptativa. Por ello, los diferentes patrones de expresión de los receptores de quemocinas en los linfocitos Th1 y Th2 tienen implicaciones en la patogénesis de la inflamación de la vía aérea que se produce en el asma y en la infección por virus y alergia bacteriana.

En diferentes trabajos, hemos expuesto nuestro criterio en relación con este tema y, sobre todo en los últimos años, nuestra experiencia se ha enriquecido con resultados sumamente favorables, en los que, tanto en el adulto como el niño, hemos podido observar porcentajes muy positivos. En un primer grupo, constituido por adultos afectados de asma bronquial exclusivamente bacteriana, pudimos obtener un excelente resultado en el 75% de los casos; se produjo una considerable disminución de las infecciones bacterianas y la desaparición de la sintomatología asmática. En los niños, el porcentaje de buenos resultados se elevó hasta el 86,2% de los casos. Ya hemos comentado en varias ocasiones que el fracaso de la inmunoterapia bacteriana viene dado fundamentalmente por una escasa concentración bacteriana y por períodos de tiempo sumamente cortos, como ocurre en los trabajos realizados por los detractores de este método terapéutico.

En general, la desensibilización bacteriana en estos procesos ha venido haciéndose y sigue haciendo en períodos de tiempo muy reducidos; incluso es frecuente ver en algunas vacunas bacteriana comerciales la indicación de administrarla durante un período de tiempo no superior a dos meses. Este proceder terapéutico es totalmente contrario a las pautas que habitualmente se siguen en toda inmunoterapia. Si, efectivamente, admitimos un mecanismo hiperérgico, el tratamiento inmunoterápico deberá, por tanto, prolongarse durante un período de varios años. Con ello, teóricamente, llegaríamos a una óptima saturación de anticuerpos bloqueantes, a una saturación de agotamiento de anticuerpos específicos de antígenos bacterianos, y a una posible situación de inmunotolerancia.

Por otra parte, es importante tener en cuenta que normalmente las hiposensibilizaciones bacterianas se realizan con extractos que no contienen una concentración óptima de gérmenes ni unas diluciones adecuadas, de menor a mayor concentración, necesarias para conseguir una hiposensibilización, tal y como ya preconizara Besredka.

Por todo lo expuesto para llevar a cabo una metodología apropiada es necesario:

\* Un período inmunoterapéutico de tres años de duración como mínimo, tal y como hacemos con otros antígenos.

\* Un tratamiento antibiótico eficaz de las infecciones recurrentes para eliminar el foco y conseguir una mejor respuesta a la inmunoterapia.

Estos dos puntos son de importancia fundamental y deben tenerse en cuenta en el tratamiento del asma bronquial y bronquitis asmática de etiología bacteriana. Precisamente en las sensibilizaciones a sustancias inhaladas, y cuando se trata de inmunoterapia con antígenos profesionales o polínicos, procuramos alejar al paciente de su medio, o bien iniciar el tratamiento preestacional. De ahí la importancia del tratamiento antibiótico en estos enfermos. Sería verdaderamente inocente pensar que solo con la inmunoterapia bacteriana y sin el tratamiento del foco bacteriano es posible conseguir resultados espectaculares.

Es aceptable y muchos autores así lo piensan, que el tratamiento con vacunas bacterianas actúe también como mecanismo inmunomodulador y, por esta razón, se obtienen los resultados beneficiosos del tratamiento.

## ASPECTOS LEGALES DE LA INMUNOTERAPIA

\* Dr. Roberto Jorge Pozo

## Especialista en Alergología

Médico del Cuerpo Médico Forense Departamental Morón – Pcia. Buenos Aires

Médico del Area Alergia del Hospital Zonal General de Agudos Dr. Carlos Bocalandro

**La Inmunoterapia, es un Tratamiento Especifico, que consiste en la administración de Vacunas con Alergenos**

Para la indicación de inmunoterapia, hay que:

- **Diagnosticar:** - Enfermedad Alérgica
- **Determinar:** - La medicación mas adecuada
  - Contraindicaciones
  - Posibilidad de **Efectos Adversos**
- **Programar:** - El esquema de tratamiento
  - Lugar donde se efectuará el Tratamiento
  - Quien efectuará el Tratamiento
- **Evaluar:** - Los resultados obtenidos
- **Modificar:** - El esquema de tratamiento y/o cambios de la medicación

**Como todo tratamiento debe tener:**

- **Indicación precisa**
- **La Sustancia Farmacológica ser la que corresponda**

**Con el fin de obtener un efecto terapéutico, el que puede responder:**

- Sin Respuesta
- Con Respuesta Favorable
- Con Efectos Adversos

**El responsable de indicar un tratamiento, es el Médico.**

**Es el Médico quien debe Saber antes de indicar un tratamiento con Vacunas con Alérgenos:**

## 1) QUE HACER

- Diagnóstico de Certeza de Enfermedad Alérgica
  - Demostrar fehacientemente que es producida por Ig.E:**
    - Pruebas Cutáneas
    - IgE Específica
  - Comprobar que los síntomas sean provocados por alérgenos específicos**
  - La patología Ig.E dependiente debe responder al tratamiento**
  - Comprobar que no fue efectivo el control ambiental**
- Indicaciones de la Inmunoterapia
  - Alergia por Picadura de Insectos**
  - Rinitis Alérgica**
  - Rinoconjuntivitis Alérgica**
  - Asma**
- Posibilidad de recibir el tratamiento
  - Patología que lo contraindica**
  - Por costos del tratamiento**

## 2) COMO HACERLO

- Tipos de Vacunas
  - Según su composición**
    - **Simples**
    - **Modificadas:**
      - Física
      - Química
    - **Mezcla de Antígenos**
  - Según la vía de Administración**
- Extractos Alergénicos
  - De Alta Calidad**
  - De una misma Fuente**
  - Valorados en Unidades: BU, BAU, IU, PNU, ect**

- Tratamiento Farmacológico
  - De base**
  - De rescate en las reagudizaciones**
- Planificar Tratamiento
  - Tener presente todo lo anterior**
  - Determinar:** - Efectividad
    - Riesgos de Efectos Adversos
    - Posibilidad de su Cumplimiento
  - Valorar Costo Beneficio**
  - Valorar comparación con tratamiento farmacológico**
  - Establecer esquema de vacunación**
    - Fase de Iniciación
    - Fase de Mantenimiento
    - Fase Preestacional o Coestacional o Perenne
    - Quien administra y controla el tratamiento
- Aplicación y Control del Tratamiento
  - Quien lo Administra**
    - *Médico Especialista en Alergia e/o Inmunología*
  - Donde se lo Administra**
    - Equipamiento Mínimo para tratar la Emergencia ante un cuadro de Anafilaxia
      - . **Equipo para administrar oxígeno: tubo de oxígeno, bambú, máscaras**
      - . **Equipo y material descartable para aplicar líquidos y medicación I.V.**
      - . **Medicación para la anafilaxia: adrenalina, antihistamínicos, corticoides, sueros**
    - **Personal Capacitado para la Emergencia: Médico y Colaborador/a**
  - Quien Controla la Evolución del Tratamiento**
    - *Médico Especialista en Alergia e/o Inmunología*
- Información al Paciente y Obtener Su Consentimiento
  - Es una constancia de la libertad de elección del paciente, a que se le efectue una práctica y/o tratamiento médico. Es un derecho personalísimo sobre su cuerpo y la salud.**
  - Tipo de tratamiento**
  - Indicación precisa del tratamiento y de la posible mejoría de la calidad de vida**
  - Formas de administración y Lugar donde se lo administrará**
  - Tiempo aproximada de duración**
  - Efectos Adversos que pudiesen ocurrir**
  - Tratamientos Alternativos**
  - Estar firmado**
- Evaluar el Curso del Tratamiento
  - Si hubo mejoría de la patología alérgica y de su calidad de vida**
  - Si disminuyó la signosintomatología de las otras enfermedades de base**
  - Si disminuyó el uso de medicación farmacológica para la enfermedad de base**
  - Si el paciente cumplió con la administración en tiempo y forma**
  - Si hubo que efectuar modificaciones en la dosis o en los alérgenos utilizados**
  - Si continua el tratamiento con Vacunas con Alérgenos**

**El Médico, para determinar el QUE HACER y COMO HACERLO, debe haber adquirido conocimientos especializados suficientes y fehacientemente acreditados. Pero además, tiene que acreditar su Idoneidad, teniendo que discernir con criterio, antes de indicar el tratamiento con Vacunas con Alérgenos, para Saber:**

### 3) QUE NO HACER

- Contraindicaciones de la Inmunoterapia
  - Absolutas**
    - Estado de deficiencia e enfermedades inmunológicas
    - Enfermedades autoinmunes
    - Asma severa no controlada
    - Trastornos psicológicos severos
    - Enfermedad oncológica terminal
    - Tratamiento con beta bloqueantes
    - Cardiopatías severas que tengan riesgo a la aplicación de adrenalina
    - Falta de adhesión del paciente al tratamiento
  - Relativas**
    - Estados febriles por procesos infecciosos
    - Embarazo: continua el tratamiento durante la gesta, pero no comienza uno nuevo



- Antecedentes de anafilaxia a alérgenos específicos
- Hipersensibilidad al Antígeno: por pruebas cutáneas o IgE Específica
- Tratamiento con Inmunoglobulinas u otra Vacunación: esperar tres semanas
- Factores de Riesgo
  - Asma con FEV1 menor al 70%**
  - Durante la exacerbación de los síntomas: Polinosis, ect.**
  - Error en la concentración del antígeno**
  - Cambio de frasco de vacuna: nueva partida**
- Reacciones Adversas a la Administración de Vacunas con Alérgenos
  - Según la Cronología**
    - *Inmediatas: Antes de los 30 minutos*
    - *Tardías*
  - Según la Ubicación**
    - *Locales: lugar de aplicación*
    - *Sistémicas*
  - Según la severidad**
    - **No específicas (No mediadas por Ig.E): Cefaleas, artralgias**
    - **Sistémicas Leves: Rinitis y/o asma leve (Responden a antihistamínicos y B2 INH)**
    - **Sistémicas que no Amenazan con la Vida: Urticaria y/o angioedema y/o asma severos (Responden al tratamiento)**
    - *Shock Anafiláctico*
    - *Muerte*

No hay publicaciones que muestren estadística fehacientes sobre los Efectos Adversos producidos por la administración de Vacunas con Alérgenos. Solamente se conocen:

- Comité Británico de seguridad de Medicamentos.
  - . Años 1957 a 1985 —————> 26 Muertes
- Academia Americana de Alergia e Inmunología:
  - . Años 1945 a 1984 —————> 46 Muertes
  - . Años 1985 a 1989 —————> 17 Muertes

El Médico debe indefectiblemente *evitar la aparición de las reacciones adversas ante la administración de vacunas con alérgenos*; ya que si ocurriesen y *No se Neutralizase la Reacción Adversa*, se produciría un **DAÑO** a la salud; comprometiendo al:

- Paciente: **Su Salud o la Vida**
- Médico: **Jurídicamente:**

**DAÑO —> RELACION CAUSAL —> CULPA —> MALA PRAXIS**

Para tratar de evitar las posibles Reacciones Adversas a la administración de Vacunas con Alérgenos y en caso de su aparición *la Neutralización* de las mismas, evitando dejar secuelas físicas, el Médico debe estar **CAPACITADO** y **ACTUALIZADO** y contar además con el **ESPACIO FÍSICO** y **ELEMENTOS TECNOLÓGICOS** apropiados.

Los Médicos que desarrollan con Idoneidad una **Especialidad Médica Prácticamente Exclusiva** dependiente de una **Especialidad Básica** -como es la **Alergología** y la **Inmunología**- y tienen los *conocimientos especializados suficientes y fehacientemente acreditados*, son los **MEDICOS ESPECIALISTAS**. Así lo definen, a las distintas Entidades Médicas que Certifican las Especialidades, extendiendo los Certificados de Médico Especialista y Recertificándolos.

## CONCLUSIONES

La Inmunoterapia con Vacunas con Alérgenos, suelen producir Efectos Adversos, los cuales se manifiestan desde Reacciones Leves hasta Severas e incluso pueden provocar la Muerte, por lo que quien la administra debe contar con idoneidad y elementos tecnológicos para tratar evitarlas y en el caso de que ocurriesen, revertirlas o minimizarlas. Para ello, indefectiblemente deberá ser:

- 1) Diagnóstico de la Enfermedad Alérgica, Prescripción y Control por Médico Especialista en Alergia e/o Inmunología
- 2) Su administración efectuada por Médico Especialista en Alergia e/y Inmunología
- 3) Se administrará en el Consultorio del Médico Especialista en Alergia e/o Inmunología, quien deberá contar con los Elementos Tecnológicos necesarios para Revertir los posibles Efectos Adversos que pudiesen ocurrir y, el Personal que colabora debe estar Capacitado para ello, o en un Centro Asistencial donde cuente con los mismo Elementos Tecnológicos y Personal capacitado.
- 4) El Paciente, deberá esperar 30 minutos después de la aplicación de las Vacunas con Alérgenos

- 5) Antes de la administración cada dosis de Inmunoterapia con Vacunas con Alérgenos, el Médico Especialista en Alergia e/o Inmunología deberá evaluar al paciente:
- a) Estado de salud actual: Asma descompensada, síndrome febril, embarazo.
  - b) Medicación que se está administrando: Beta Bloqueantes, otras vacunas, Gama globulina
- 6) El Médico Especialista en alergia e/o Inmunología, deberá evaluar en un tiempo determinado, los resultados obtenidos con el tratamiento con Vacunas con Alergenos y tendrá que:
- d) Continuar con el Tratamiento específico
  - e) Modificarlo, ajustando la dosis de antígeno a la respuesta terapéutica
  - f) Suspender el tratamiento

#### **Referencias:**

- "Culpa Aquiliana", Colombo, 2da. Edición. Editorial Bs.As. Tea.
- "Responsabilidad de los Médicos", Trigo Represas, Rev.La Ley N° 47 Año XLVI, 1981
- "Responsabilidad de los Médicos", LL8, Editorial Salvat.
- "Responsabilidad Médica" Linares, Curso Espec. M. Legal, 1997
- "Reglamento de las Especialidades Médicas" Títulos I, II y IV, Colegio de Médicos de la Pcia.Buenos Aires.
- "Immunotherapy position papers". EAAC, 1993
- "Inmunoterapia con Alérgenos: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas", Artículo de Opinión de la O.M.S., Ginebra, Enero de 1997
- "Manejo práctico del paciente alérgico", Alvarez Cuesta E.. SEAIC. Madrid, Drug Fama SL, 1999
- "Normativas sobre la inmunoterapia en las enfermedades alérgicas" Boquete Paris M, Cadahia A. Y col., Alvarez Cuesta E.. Madrid, Saned III-XXV. 1999.
- "Enfermedades Alérgicas" Roy Paterson, 3ra. Edic. Cap.XXII
- "Posiciones oficiales de la Inmunoterapia", Juan F. Schuhl. Soc. Latinoamericana de Alergia e Inmunología. 1999
- "Utilidad y seguridad de la pautas Cluster de inmunoterapia sub cutánea" Alergología e Inmunología Clínica Vol 14 N°4 Pag. 285, 1999
- "Preventive Allergy Treatment" Estudio multicéntrico Europeo, Javier Subiza coordinador del Comité de Aerobiología de la SEA
- "Implicancias Forenses en la Inmunoterapia", Roberto Jorge Pozo. Actualidades en Asma, Alergia e Inmunología Pag. 173. I° congreso Argentino Multidisciplinario en Asma, Alergia e Inmunología AAIBA

## INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA:

Dr. Samuel Azar  
Coordinador de la Red de Alergología  
de los Hospitales del Gobierno de la Ciudad  
de Buenos Aires  
Ex-Presidente de AAIBA

**Consiste en la administración subcutánea del extracto alérgico asociado a sustancias coadyuvantes que modifican la absorción sistémica del mismo. Se ha demostrado su efectividad en la mayoría de los pacientes alérgicos y asmáticos con sensibilidad a pólenes ácaros y a proteína de hongos aerógenos y proteínas de animales.**

Se comprobó en estudios recientes la eficacia a largo plazo de este tipo de IT.

### Esquema de dosis

Los esquemas básicos reportados con resultados benéficos son: inmunoterapia semanal estándar, inmunoterapia cluster, inmunoterapia rápida. Un principio generalmente aceptado es que la inmunoterapia, a mayor dosis acumulada mayor eficacia.

En los regímenes convencionales comúnmente se sigue el esquema semanal. Si las vacunas están rotuladas en "AU" la concentración inicial es generalmente 0.1-2 BAU/mL. El volumen inicial es usualmente 0.05 mL. Una vez lograda la dosis de mantenimiento el intervalo se incrementa a 1 vez por semana cada 2 semanas, cada 3 semanas y finalmente mensual. La dosis de mantenimiento es habitualmente de 1000 BAU.

### Régimen de inmunoterapia rápida:

Las dosis iniciales son generalmente las mismas que las convencionales.

Podemos clasificar la ITR en

1. IT Semirápida: 2 o 3 inyecciones son administradas durante 1 día, uno o dos días a la semana. Se puede alcanzar la dosis de mantenimiento en dos a cuatro semanas.
2. IT Rápida clásica: el paciente es hospitalizado y se le administran 8 inyecciones en un día por seis días.
3. IT Rápida acelerada: el paciente recibe ocho inyecciones en un día y medio. La dosis de mantenimiento se alcanza al final del segundo día.
4. IT Ultra rápida: el paciente recibe 8 inyecciones en seis horas.

La desventaja de este esquema rápido radica en que se asocia con mayor riesgo de reacción sistémica que aquella derivada de una inmunoterapia semanal convencional.

**Los errores en la magnitud de la dosificación es causa frecuente de reacciones sistémicas serias: si el asma de un paciente no es bien controlado la vacuna no debería administrarse en ese momento debido al potencial efecto sinérgico de asma u anafilaxia. La inyección debe ser subcutánea no intradérmica, ni intramuscular, ni intravenosa.**

**El tejido adiposo subcutáneo de la región deltoidea es el lugar mas indicado. Debe aspirarse previamente a la inyección con el émbolo de la jeringa para asegurarse que no se está en una vena. Si se detectara sangre, debe utilizarse una nueva jeringa y aguja.**

**Luego de la inyección se debe observar al paciente por lo menos 20 minutos, para detectar posibles reacciones.**

**La vacuna debe conservarse a una temperatura de 4° C.**

**La utilización de la inmunoterapia en época de polinización o previa a la temporada del polen no es recomendada. Se recomienda la utilización de altas dosis en un período mas prolongado para lograr mayor eficacia en el tratamiento.**

### Dosis de mantenimiento óptima

La inmunoterapia con dosis bajas suele ser ineficaz y las vacunas alérgicas a altas dosis pueden inducir una tasa alta e importante de reacciones sistémicas. Por lo tanto, se han propuesto las dosis óptimas utilizando vacunas etiquetadas o bien en unidades biológicas o en cantidad de alérgenos mayoritarios.

La dosis óptima se define como la dosis de vacuna alergénica que induce un efecto clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes sin dar lugar a efectos adversos inaceptables. La dosis óptima debe ser el objetivo como dosis de mantenimiento para todos los pacientes. Se puede utilizar la cuantificación de los alérgenos mayoritarios para definir las dosis de alérgeno para una inmunoterapia eficaz.

Los estudios de inmunoterapia con alérgenos de ambrosía, gramíneas, ácaros, gato y veneno, aportan buenas pruebas de que una dosis de mantenimiento de 5-20 µg de alérgeno mayoritario por inyección se asocia con una mejoría significativa en la puntuación de síntomas del paciente. La aparición de efectos adversos sistémicos en algunos pacientes requerirán un ajuste de esta dosis.

**Según algunos estudios, la eficacia de la inmunoterapia está relacionada con la duración del tratamiento y se demuestra a menudo durante el primer año de tratamiento.**

## Hacia un consenso en Inmunoterapia

Dr. MIGUEL ALBERTO MARINA

ESPECIALISTA CONSULTOR EN ALERGIA E INMUNOLOGIA. U. DE ALERGIA DEL HOSPITAL PRESIDENTE PERON DE AVELLANEDA

### INMUNOTERAPIA. INFORME DEL SIMPOSIO DEBATE.

#### INTRODUCCIÓN:

La inmunoterapia( IT ) es el único instrumento terapéutico eficaz para prevenir y modificar el curso de las enfermedades alérgicas. La IT con alergenitos consiste en la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna alérgica a sujetos alérgicos alcanzando una dosis que es eficaz, mejorando los síntomas asociados con la exposición posterior al alérgeno causante (OMS).

Únicamente el médico especialista en Alergia e Inmunología se encuentra capacitado para realizar la IT específica con alergenitos (OMS). Este aspecto es fundamental cuando ocurren accidentes o circunstancias de mala praxis relacionadas con la IT donde el profesional en juego se encuentra mejor posicionado legalmente.

Enunciaremos aquí las pautas, condiciones y modalidades así como también el ambiente adecuado para su realización y los aspectos legales involucrados en esta práctica basados en estudios avalados científicamente y la valoración de los resultados obtenidos, que va a redundar en nuestro trabajo diario y enaltecer a nuestra especialidad . No nos vamos a detener aquí en los mecanismos de acción ni en las perspectivas futuras de la IT, dado que dichos temas están largamente desarrollados en numerosos trabajos. Vamos a hacer hincapié en tratar de esclarecer todas las dificultades que el alergista padece a diario en su trabajo y reforzar los conceptos básicos para que no caigamos en el desprestigio y la mala praxis de nuestra especialidad.-

**El 19 de Julio del presente año se realizó en AAIBA un SIMPOSIO-DEBATE sobre IT donde se analizaron y debatieron los fundamentos y las principales controversias de dicha práctica cuyas principales conclusiones se desarrollan en este escrito.**

De acuerdo con el informe de la OMS realizado por BOUSQUET, LOCKEY Y MALLING en 1998, la IT es eficaz en pacientes con rinoconjuntivitis alérgicas , asma bronquial y alergia a picaduras de insectos. La IT con alergenitos está indicada en pacientes que han demostrado anticuerpos IgE específicos frente a alergenitos clínicamente relevantes. La respuesta a la IT es específica para el antígeno administrado. No se deben utilizar las mezclas de alergenitos no relacionados con la sensibilidad del paciente .La calidad de la vacuna es muy importante tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Se deben utilizar vacunas estandarizadas de potencia y estabilidad conocidas. El uso de vacunas bien caracterizadas y estandarizadas hace posible definir la dosis de mantenimiento óptimo en el rango de 5 a 20 mcg de alérgeno mayoritario por inyección o dosis para una serie de alergenitos primarios. La eficacia terapéutica se correlaciona con dicha dosis. El mayor riesgo de la IT es la anafilaxia, por lo tanto se debe administrar la IT con alergenitos solamente por o bajo estrecha supervisión de un médico con experiencia que pueda reconocer los síntomas y signos iniciales de una anafilaxia, y administrar el tratamiento de urgencia adecuado.-

No se conoce la duración óptima de la IT. Se recomienda entre 3 y 5 años de tratamiento en pacientes que hayan tenido una buena respuesta terapéutica. Se debe realizar una evaluación de los resultados que es individual para cada caso.-

#### MECANISMO DE ACCIÓN :

El mecanismo de acción se basa en los siguientes aspectos:

- 1- Aumento de la Ig E inicial, luego descenso de la IgE específica hasta valores normales.
- 2- Aumento de la Ig G1 inicial específica, luego aumento de la Ig G4 específica ( en 3 años la Ig G4 aumenta 40 veces su valor en una correcta inmunoterapia.-
- 3- Aumento de TH1
- 4- Aumento de IL 10 e INF gamma
- 5- Disminución de mediadores químicos
- 6- Disminución de mastocitos y eosinófilos
- 7- Disminución de IL4 e IL5

**IMPORTANCIA DE LA Ig E:** En individuos alérgicos, el 80% tienen IgE elevada y el 20% la tienen normal o baja . En individuos normales, el 80% tienen IgE normal o baja y el 20% tienen IgE elevada.-

El estado alérgico depende de la concentración del alérgeno en el medio ambiente y el tiempo de exposición y es directamente proporcional a la Ig E específica, a la concentración del mastocito y a la predisposición genética del efector e **inversamente** proporcional a la Ig E total o inespecífica, a la Ig A secretoria y a la Ig G4. Por lo tanto, un individuo puede tener IgE total alta y baja concentración de mastocitos y viceversa, lo que explicaría porqué hay pacientes alérgicos sintomáticos con Ig E baja y hay pacientes asintomáticos con IgE alta. Esta disociación se suele observar también con las pruebas cutáneas. O sea que el dosaje de IgE total o específica es un dato más de diagnóstico de alergia pero debe ser corroborado con los otros parámetros

anteriormente citados, incluso la relación de los síntomas clínicos con el alérgeno causal. Estudios recientes han demostrado que existen componentes antigénicos específicos en una gran cantidad de alérgenos ( ácaros, epitelios de perro y gato, algunos pólenes de gramíneas y plantas) que abren nuevas expectativas para el diagnóstico del paciente alérgico, que contribuirá a mejorar la eficacia de la IT.-

**Una vez seleccionado el paciente que va a ser sometido a la IT, mediante parámetros clínicos y de laboratorio, se realizan los test cutáneos mediante intradermorreacción o por el método de PRICK, seleccionando la batería mínima o ampliada a utilizar que surgirá del interrogatorio. No existe una edad mínima ni máxima para realizar el test ni para realizar IT. Este aspecto también va a depender de los parámetros diagnósticos. Los factores que interfieren en la valoración del test son el dermatografismo, los eczemas, la idoneidad para interpretar los resultados y el ritmo circadiano ( los test son más positivos a la tarde que a la mañana). Se debe informar al paciente en que consiste el test y si es un menor se debe tener el consentimiento verbal de los padres para realizarlo. El primer alérgeno a testear será el testigo negativo ( sol. Glicerina al 50% ) y el último el positivo ( histamina 1 mg/ml ). Para tener documentada, el tamaño de las pápulas de la testificación se deberá copiar en láminas transparentes, cinta adhesiva de papel o realizar una fotografía. Se considera hipersensibilidad específica del alérgeno cuando el tamaño de la pápula sea igual o mayor que el testigo positivo.-**

Hay dos tipos de reacción: una **temprana** ( a los 15 minutos ), donde se liberan histamina, triptasa, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, calicreína, PAF, sustancia P y Neuroquinina y una reacción **tardía** ( de 4 –8 hs) donde se liberan mastocitos, LTC<sub>4</sub>RO+, eosinófilos, basófilos, IL<sub>4</sub>, IL<sub>2</sub> e INF gamma.-

VALORACIÓN DEL RESULTADO DE LA IT:

1. Respuesta conjuntival al desafío específico.
2. Cambios en la respuesta cutánea al desafío específico ( test )
3. Mejoría clínica.
4. Aumento de los anticuerpos Ig G4 bloqueante
5. Disminución de la IgE .
6. Disminución de TH<sub>2</sub> o aumento de TH<sub>1</sub>
7. Aumento de IL<sub>4</sub> e INF gamma.
8. Aumento de la Ig As
9. Cambios en la citología nasal y bronquial

Existen **contraindicaciones absolutas** de la IT tales como el asma grave( VEF<sub>1</sub> < 70% ), enfermedades autoinmunes, tratamiento con beta-bloqueantes, neoplasias, EPOC, alteraciones mentales severas, enfermedades cardiovasculares severas y cuando hay baja colaboración del paciente para realizar dicho tratamiento. Las contraindicaciones relativas son el embarazo donde no se debe comenzar la IT pero sí se puede continuar si dicha paciente ya estaba en tratamiento y se embaraza. La otra contraindicación relativa es cuando el paciente ha tenido un cuadro anterior de anafilaxia por inmunoterapia.-

Otro aspecto a tener en cuenta es la IT referente a la alergia bacteriana, tan controvertida en los últimos tiempos. En el simposio de AAIBA de este año se hizo hincapié en la utilización restringida a los casos donde el factor infeccioso bacteriano puede actuar como predisponente o desencadenante de los procesos alérgicos . En este caso se debe tratar el foco infeccioso con antibioterapia y luego realizar la desensibilización no en base a bacterias individuales sino utilizando pools bacterianos.

Respecto a la alergia a insectos, la IT específica con venenos debe ser realizada solamente en personas que experimentaron una reacción sistémica a una picadura y que tiene un prick o intradermorreacción positiva a una concentración de 1ug/ml o menos.

**Actualmente los extractos alérgicos se miden en unidades biológicas equivalentes (UBE), unidades de nitrógeno proteico (PNU) o unidades bioequivalentes de Alergia ( BAU ) .**

**Las vías más utilizadas son la subcutánea y la sublingual. La oral supralingual es poco utilizable por menor absorción, en la nasal hay poca experiencia a pesar de que los resultados son buenos y la bronquial ( inhalatoria ) se utiliza poco por los frecuentes efectos indeseables.-**

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA:

- 1- ARTICULO DE OPINIÓN DE LA OMS . Bousquet, 1998.
- 2- SIMPOSIO-DEBATE. AAIBA.JULIO.2003
- 3- Lockey Richard F allergen I mmunotherapy. 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

## INDICACIONES PARA UNA CORRECTA PRÁCTICA DE LA INMUNOTERAPIA

Comité de Inmunoterapia de AAIBA

Es nuestra intención pautar formas de conducta y normas para efectuar una correcta inmunoterapia.

En los últimos años, distintas organizaciones publicaron diversas indicaciones para efectuar vacunoterapia con alergen.

La Organización Mundial de la Salud OMS, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica EAAACI, la Sociedad Británica de Alergia e Inmunología clínica, la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología AAAAI y el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología ACAAI, pautaron normas internacionales que podrán ser tomadas como referentes para elaborar las normativas de cada país.

Se deberán tener en cuenta las características étnicas, geográficas y económicas de cada región, así como la flora y fauna que las caracteriza.

Para efectuar una correcta inmunoterapia es imprescindible hacer un estudio correcto del paciente, el uso de reactivos adecuadamente fabricados y testeados en su dilución para ser utilizados por el médico especialista en Inmuno-alergia.

Las cutirreacciones tanto se trate de pruebas intradérmicas como prick test, permitirán la evaluación correspondiente por parte del profesional para programar un plan de vacunación cuya duración, vía de administración y dosificación dependerán de las características del paciente. Para prescribir la hiposensibilización se deberá tener en cuenta la potencia alérgica total, las unidades podrán expresarse en PNU, AV, BAU, IU y otras.

Los artículos de opinión tanto Europeos como de EEUU recomiendan que todas las vacunas alérgicas sean estandarizadas acorde a la potencia total del alérgeno, la actividad biológica y las mediciones del alérgeno mayoritario

en unidades de masa. Es función del especialista el seguimiento del paciente, teniendo en cuenta los efectos adversos que pueden producirse, así como el soporte medicamentoso adecuado. Algunos profesionales prescriben la vacuna hiposensibilizante derivando el paciente a los laboratorios correspondientes. Es importante que en esta receta consten los alérgenos a utilizar, su concentración, la forma de aplicación y característica de su forma de eliminación (acuosa o de depósito).

Es conveniente que en el caso de inmunoterapia subcutánea, el paciente permanezca treinta minutos en observación luego de efectuada la misma. Con respecto a la cadena de frío, las vacunas se mantendrán a 4 ° C.

Las unidades serán expresadas en :

BAU: Unidades Bio-equivalentes de Alergia (EEUU).

PNU: Unidades de Nitrógeno Proteico o en Peso Volumen.

UB : Unidades Biológicas ( determinada por la  
testificación comparativa de histamina en piel).

IU : Unidades Internacionales ( denominada por la Unión  
Internacional de Sociedades de Inmunología).

Otro de los términos a tratar, consiste en el tipo de inmunoterapia a efectuar.

a) Inmunoterapia Rápida: se inicia en dosis similares a las convencionales.

En la Semirrápida, se alcanza la dosis de mantenimiento en 2 a 4 semanas.

b) Rápida Clásica: el paciente es hospitalizado (ocho inyecciones en un día) durante una semana.

c) Rápida acelerada: ocho inyecciones en un día y medio. La dosis de mantenimiento se alcanza al final del segundo día.

d) Ultrarrápida: ocho inyecciones en seis horas.

Las vacunas subcutáneas tienen mayor porcentaje de reacciones anafilácticas. De todos modos, los tratamientos anteriormente citados presentan un riesgo mayor dada la brevedad y la intensidad de los mismos.

Si tenemos en cuenta que muchos profesionales prefieren fraccionar las vacunas, debemos consensuar la forma correcta de hacerlo.

Lugar de trabajo: recinto con paredes azulejadas, bien iluminado, piso de cerámica que no presente bordes rectos, facilitando así la higiene del lugar.

Acceso exclusivo para el personal que trabaja en ese sector. Heladera reservada para los antígenos y demás elementos de laboratorio.

Envases: se utilizarán frascos de vidrio, con tapones de goma y precintados, en el caso de inmunoterapia subcutánea, para las vacunas orales y sublinguales podrán seleccionarse frascos de vidrio con

gotero o de plástico con gotero y tapón. La buena higiene es fundamental, los de vidrio serán esterilizados en autoclave.

Vehículo: solución o jarabe fenolado al 4%°. El fenol a utilizar debe ser transparente o ligeramente rosado.

El viraje en el color nos indicaría su oxidación, en ese caso pierde su efecto como conservante.

Etiquetado: deben constar el nombre y apellido del paciente, fecha de elaboración y vencimiento, especificar qué tipo de antígenos contiene y su concentración total. El envase debe presentar una sola etiqueta.

Prescripción: se deben detallar los Antígenos a utilizar, su concentración y formas de aplicación.

Se podrán sugerir varios laboratorios de la especialidad, sin dar preferencia por alguno en especial.

El Comité de Inmunoterapia de nuestra asociación, brindará toda la información tanto técnica, médica como legal sobre estos temas.



## CAPITULO ALERGIA OCUPACIONAL

### SINDROME DE SENSIBILIDADES QUIMICAS MULTIPLES SU RELACION CON LOS ESTADOS PROLONGADOS DE FATIGA IMPLICANCIAS LABORALES

Dr. Pablo A. Arnold Médico de la Unidad Inmunología, Hospital Carlos G. Durand. Director Ejecutivo del Curso Superior de Especialista en Alergia e Inmunopatología de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología de la AMA.

El término “*Síndrome de Sensibilidades Químicas Múltiples*” (MCS) fue propuesto por Cullen (1987), quien definió el cuadro como “... un desorden adquirido caracterizado por síntomas recurrentes, referibles a múltiples sistemas orgánicos, que ocurre en respuesta a la exposición demostrable a múltiples compuestos químicamente no relacionados, en dosis muy por debajo de aquellas que, en la población general, comienzan a tener efectos dañinos. No puede demostrarse que ningún test de función fisiológica correlacione con los síntomas.”

En efecto, la sintomatología esperable en este síndrome varía ampliamente, pero existen distintos órganos y sistemas comúnmente afectados.

**Son frecuentes la astenia más o menos pronunciada y los trastornos: neuropsicológicos (déficits en la atención, cefaleas, mareos, insomnio); cardiovasculares (arritmias, hiper o hipotensión arterial, fenómeno de Raynaud); respiratorios (asma, síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea); digestivos (dolores cólicos, dispepsia, reflujo, distensión); otorrinolaringológicos (otitis recurrente, sinusitis, sensibilidad aumentada a los olores, odinofagia); dermatológicos (reacciones eczematosas, prurito con o sin rash asociado); del tejido conectivo y musculoesquelético (dolores musculares generalizados, artritis, síndromes lupus like); otros menos reportados, entre los que sería interesante mencionar a los génito-urinarios y ginecológicos.**

La lista de agentes desencadenantes es amplia e incluiría a solventes, pesticidas, pinturas, detergentes, materiales de la construcción, amalgamas dentarias y otras sustancias diversas.

De manera interesante, una vez que el síndrome se ha iniciado, se reporta frecuentemente un *fenómeno de propagación o “spreading”*, por el cual la sensibilidad química se generaliza, generándose similares respuestas clínicas a dosis bajas de otros agentes estructuralmente no relacionados. Una gran cantidad de pacientes reportan entonces sensibilidad a otros químicos, comidas y medicaciones que anteriormente eran bien tolerados.

Aunque existe gran controversia al momento de realizar el diagnóstico del MCS, existen cinco criterios que son aceptados por la mayoría de los investigadores dedicados al tema. Estos son: 1) Los síntomas son reproducibles con la exposición; 2) la condición es crónica; 3) bajos niveles de exposición conducen a la aparición de síntomas; 4) la evitación de las sustancias implicadas lleva al mejoramiento de los síntomas; 5) las reacciones ocurren luego de la exposición de numerosas sustancias no relacionadas químicamente.

No obstante este acuerdo general, la gran diversidad etiológica y de las manifestaciones clínicas, permite predecir las enormes dificultades que se generan en la definición, diagnóstico y comprensión fisiopatológica del MCS.

Se han usado diversos nombres para describir entidades clínicamente indistinguibles, como los de “*Hipersensibilidad Ambiental*”, “*Síndrome de Alergia Total*”, “*Enfermedad del Siglo XX*”, “*Enfermedad ecológica*”, “*Síndrome de Hipersensibilidad Química*”, etc.

Por otro lado, cuadros como el *Síndrome de la Guerra del Golfo*, el *Síndrome por Implantes* y el *Síndrome de Fatiga Crónica*, podrían tener gran relación con este trastorno.

Ashford y Miller han realizado una clasificación epidemiológica de los pacientes “sensibles a químicos” (1991), dividiéndolos en cuatro grupos diferentes: 1) el paciente aislado, con una exposición heterogénea a generalmente bajos niveles de químicos en su hogar y ámbito laboral; 2) habitantes de edificios “cerrados” (principalmente mujeres), expuestos fundamentalmente a gases provenientes de los materiales de construcción y equipo de oficina, perfumes y humo de tabaco; 3) trabajadores industriales (primariamente hombres), con exposiciones agudas (de alto nivel) y crónicas a diversos químicos; y 4) miembros de una comunidad contaminada (de ambos sexos y cualquier edad) con exposiciones a aire y agua contaminados en distinto grado, por mal manejo de la basura, uso extendido de pesticidas o desechos industriales.

La Alergia y la Toxicología abordan condiciones ambientales que tienen muchos puntos de contacto con las implicadas en el MCS, por lo que se ha intentado extrapolar a este último las correspondientes teorías. Sin embargo esto no ha sido posible hasta el momento.

Las definiciones utilizadas en esas disciplinas se contraponen a las imprecisas utilizadas en el MCS, donde términos como “reacción adversa”, “intolerancia” o “respuesta” cobran un significado poco claro y muchas veces no consensuado, y donde la etiología se relaciona a un número potencialmente ilimitado de agentes del ambiente, que generarían un amplio rango de síntomas subjetivos, sin que puedan definirse una alteración patológica, un signo físico o un test de laboratorio característicos.

Por otro lado, ninguna de las consideraciones realizadas desde la visión alergológica o toxicológica ha logrado ordenar la complejidad subyacente al MCS.

Los estudios realizados hasta el presente no pueden explicar el MCS desde el punto de vista toxicológico clásico, donde el efecto tóxico de una sustancia es el mismo para todos los individuos (aún considerando la necesidad de concentraciones potencialmente diferentes).

Los efectos de cualquier químico en un paciente deberían ser predecibles y reproducibles basándose en la respuesta de un individuo normal a concentraciones mayores. Estas condiciones son muy difíciles de lograr cuando se aborda el estudio de pacientes con MCS.

De los investigadores que se centran en la patogenia tóxica de este síndrome, algunos sostienen la existencia de un déficit de anti-oxidantes, que llevaría al individuo a una incapacidad para detoxificar químicos ambientales, produciéndose abundantes radicales libres que ocasionarían la liberación de mediadores inflamatorios por las membranas, lo que generaría los síntomas del MCS. No hay datos fehacientes que corroboren al presente estas últimas afirmaciones.

**Finalmente, es importante resaltar que hay pocos estudios que hayan investigado los efectos a largo plazo de exposiciones tóxicas de bajo nivel, que podrían generar datos luego utilizables en la comprensión del MCS.**

La sintomatología, y el hallazgo en algunos casos de anticuerpos (fundamentalmente Ig G) contra distintos químicos, llevaron a considerar la teoría inmunológica. Se pensó en la existencia de una enfermedad como la producida por inmunocomplejos, donde el químico actuaría como hapteno. Sin embargo, la clínica del MCS tiene poco puntos en común con este tipo de trastorno, y los anticuerpos han sido hallados en modo muy irregular en los distintos estudios realizados.

Los estudios que determinaron niveles de Ig E no mostraron datos relevantes en estos pacientes, lo que relativiza mucho la “base alérgica”.

Algunos postulan la existencia de una alteración de la regulación linfocitaria, en la que los tóxicos ambientales afectarían fundamentalmente la población de fenotipo CD8.

Muchos clínicos consideran que el MCS no existe en realidad, y atribuyen la sintomatología a un trastorno puramente psiquiátrico. En realidad, los datos orientan hacia una mayor asociación de alteraciones neuropsiquiátricas, pero no excluyen en modo alguno la posibilidad de otros mecanismos fisiopatológicos, ni explican desde esta visión la existencia de muchos de los síntomas.

Avanzando en la comprensión del MCS y el resto de las enfermedades ambientales, se ha postulado recientemente la llamada “Pérdida de tolerancia inducida por tóxicos” (TILT), que parece constituir una nueva teoría de enfermedad. Según ella, existirían dos pasos secuenciales a considerar:

**1) la pérdida de tolerancia en personas susceptibles luego de la exposición a varios tóxicos, 2) el subsecuente desencadenamiento de los síntomas por cantidades extremadamente pequeñas del químico original u otros (con o sin relación estructural) previamente bien tolerados, como drogas, comidas y combinaciones de estas dos últimas que hasta ese momento no habían generado alteraciones.**

Una de las consecuencias fundamentales de este enfoque, sería la necesidad de modificar el diseño de los estudios de exposición humana a sustancias ambientales.

Asimismo, siguiendo a los autores que sostienen esta teoría, debería incluirse la consideración de dos aspectos característicos de la “sensibilidad química”:

- a) el *carácter bifásico de los síntomas* (síntomas de estimulación y de privación) que remeda los procesos adictivos; y
- b) el fenómeno de “*enmascaramiento*” (“*masking*”) por el que pueden ser disimuladas las respuestas a diversos retos químicos.

Este *enmascaramiento* involucraría tres mecanismos: 1) el básico de “*adicción*” (con un proceso secuencial de síntomas por estimulación y síntomas por privación; 2) la “*aposición*” (se sobreponen los efectos estimulatorios y de privación, ocasionados por la exposición a distintas sustancias con poder “adictivo” que han ocurrido cercanas en el tiempo); y 3) la “*aclimatación*” o “*habituación*” (la severidad de los síntomas decrece con exposiciones repetidas al mismo tóxico, cuando las mismas ocurren muy cercanas en el tiempo).

El que no se haya considerado el “*masking*” en el diseño de la mayoría de los estudios donde se emplean retos químicos en humanos, relativiza el valor de los hallazgos y conclusiones obtenidos.

Existiría una base neurofisiológica que daría sustento a lo que fue hasta ahora comentado. Gran parte de la literatura sobre MCS (fundamentalmente investigaciones en neurotoxicología, medicina ocupacional y

psiquiatría biológica) sugiere que la fenomenología del paciente con MCS se superpone a la de los desórdenes afectivos, y que a la vez, ambos tipos de proceso involucran una disfunción del sistema límbico.

En varios estudios se demuestra que la exposición intermitente y repetida a bajos niveles de químicos ambientales, causa un aumento de la excitabilidad en las neuronas del sistema límbico, proceso que se conoce como "kindling". Los químicos ganarían acceso al sistema nervioso central vía tracto olfatorio - sistema límbico, induciendo cambios persistentes en la actividad de las neuronas límbicas y en el nivel de estimulación cortical. Se alteraría entonces un amplio espectro de conductas y funciones fisiológicas, con la consecuente producción de síntomas.

El *kindling* es un mecanismo del sistema nervioso central que podría amplificar la reactividad a bajos niveles de un químico inhalado o ingerido, iniciando una sintomatología persistente de tipo afectiva, cognitiva y somática. Existiría un mecanismo de reforzamiento del *kindling*, equivalente a una sensibilización cruzada a nivel límbico, donde distintas sustancias actuarían profundizando la alteración de la excitabilidad por su acción en una vía neuroquímica común.

Esto último podría relacionarse clínicamente con el fenómeno de "*spreading*" mencionado antes, y concordaría con el esquema en dos tiempos propuesto en la teoría de la *TILT*.

Este modelo límbico-olfatorio permite hipótesis neurobiológicas testeables, que pueden aumentar el entendimiento de la etiología multifactorial del MCS y de ciertos desórdenes afectivos superpuestos.

**Podría tener consecuencias importantes en el ámbito legal, ya que para la mayoría de los pacientes en los grupos descritos por Ashford y Miller, los niveles de exposición implicados están frecuentemente por debajo de los límites máximos oficialmente permitidos, y no se desencadenan mecanismos alérgicos o inmunológicos conocidos, por lo que normalmente se generan controversias.**

A diferencia de lo que ocurre en ciertas exposiciones tóxicas analizadas clásicamente, en el MCS no se producirían daños estructurales persistentes y/o deterioros irreversibles, sino una alteración funcional del SNC.

Profundizar los conocimientos sobre *kindling*, podría ayudar enormemente en la definición de la persistente sensibilidad a distintos químicos ambientales, y de la sintomatología fluctuante día a día conforme varían las exposiciones.

Siendo que además una de las características del *kindling* es la de ser un fenómeno dependiente del patrón temporal de estimulación (situación que ya ha sido estudiada con algunas drogas como la cocaína), se podría entonces replantear desde esta visión la compleja situación a la que está sometido cada uno de los pacientes, en su hogar y/o en el ámbito laboral.

#### Lecturas recomendadas

- Bell IR; Miller CS ; and Schwartz GE. "An Olfactory-Limbic Model of Multiple Chemical Sensitivity Syndrome: Possible Relationships to Kindling and Affective Spectrum Disorders" – *BIOL PSYCHIATRY*, 1992; 32: 218-242.
- Brod BA. "Multiple Chemical Sensitivities Syndrome: A Review" – *American Journal of Contact Dermatitis*, Vol 7, No 4 (December), 1996: pp 202-211.
- Miller CS. "Toxicant-induced Loss of Tolerance- An Emerging Theory of Disease?" – *Environmental Health Perspectives*, Vol 105, Supplement 2, March 1997: pp 445-453.

## ENFERMEDADES ASOCIADAS A LOS MATERIALES DE CONSTRUCCIÓN, DE REVESTIMIENTO Y DE EQUIPAMIENTO

Dr. Alberto Jorge Tolcachier

En la escena cumbre de la ópera "I Pagliacci" de Ruggero Leoncavallo, el payaso se pinta la cara para actuar y llora su triste destino por su mujer infiel. "Ríe payaso", canta Luciano Pavarotti mientras sigue pintándose la cara con un compuesto llamado albayalde, que está basado en pigmentos de plomo. Como sabemos, uno de los efectos del plomo sobre la salud es la impotencia sexual. ¿Acaso la mujer del payaso se fue con otro porque el payaso, intoxicado por el plomo, era incapaz de satisfacerla?

¿No es tiempo de investigar las agresiones sobre nuestra vida cotidiana y empezar a actuar?

*Lic. Antonio Elio Brailovsky,*

Defensor del Pueblo Adjunto de la Ciudad de Buenos Aires

*De los Compuestos Orgánicos Volátiles emitidos por los materiales que utilizan los ingenieros y arquitectos en la construcción, seguramente el formaldehído es el más importante.*

*Se trata de un gas volátil, incoloro, con olor característico, y gran hidrosolubilidad, por lo que resulta irritante para las mucosas. Según el NIOSH -Instituto de Seguridad y Salud Ocupacional, de los Estados Unidos, es causa primaria de patología en el 4% de los edificios por ellos estudiados. Se asume que el monitoreo de su concentración es parte esencial para la evaluación del llamado Síndrome del Edificio Enfermo.*

Las principales fuentes son la espuma de poliuretano, las tablas de aglomerados, las uniones de paneles, las maderas terciadas, el humo del cigarrillo, etc.

En edificios en que no se registran denuncias, los valores resultaron siempre inferiores a 0,1 ppm. A concentraciones mayores de 0,1 ppm aparece irritación en ojos y vías aéreas superiores. (ver: Godish T: "Formaldehyde and building related illness". J Environ Health 1981;44:116-21).

La sensibilización puede causar rinitis alérgica, y estudios de experimentación demostraron inducción de cáncer nasal en roedores.

La exposición crónica también es causa de asma ocupacional en ciertas industrias y entre enfermeras de unidades de diálisis renal. Estas asmas se presentan con o sin antecedentes de hiporreactividad bronquial previa, y la confirmación, que debe ser efectuada mediante desafío bronquial, no está estandarizada en nuestro medio.

Para la sensibilización se necesitarán concentraciones altas, y -aunque parece improbable que los niveles de exposición en edificios modernos provoque irritación o asma bronquial, se pudo detectar síntomas con concentraciones de apenas 0,03 ppm. (ver: Committes on Aldehydes, Natinal Research Council; Formaldehyde and other aldehydes. National Academy Press, Washington DC, 1991).

Pero además del formaldehído, existen en la actualidad más de 400 compuestos orgánicos volátiles detectados, aún a concentraciones de menos de 1 ppb, y se van descubriendo nuevos permanentemente.

Se liberan según la fuente involucrada, en forma continua o intermitente, de adhesivos, baldosas, papel vinílico, felpudos y sustancias limpiadoras de alfombras, alcohol metílico y toner de fotocopadoras, muebles de oficina, líquidos correctores, perfumes, emisiones de ropa limpiada a seco, operación de la impresora láser, etc.

Se clasificó a estos agentes en 5 grupos químicos.

1. Alcanos

2. Terpenos      pineno - limoneno

3. Bencenos      benceno - tolueno - xileno -  
etilbenceno

4. Clorados      tetracloroetileno-tricloroetano-  
tricloroetileno-diclorobenceno

5. Naftaleno

Otra clasificación se basa en la identificación de la fuente. Esta es más útil porque permite un control más estricto. A veces, el mismo agente puede atribuirse a distintas fuentes. El tricloroetileno, P. Ej., es un componente de los perfumes y del líquido de corrección de la máquina de escribir.

Existen bases de datos que facilitan la identificación de fuentes potenciales, pero en la práctica suelen no ser demasiado útiles.

EN LA PRÁCTICA, SIEMPRE RESULTA MÁS FÁCIL Y BARATO RESOLVER EL PROBLEMA QUE CARACTERIZARLO BIEN.

Para ello se debe:

- 1) minimizar la exposición a través de la selección de productos de baja emisión,
- 2) adecuar el control local sobre la fuente y
- 3) aumentar la ventilación para reducir el peligro de exposiciones potencialmente peligrosas.

Se han fijado límites máximos para cada uno de estos compuestos y se fundamentaron en los niveles de aparición de síntomas agudos, salvo para el benceno, en que se jerarquizó su carcinogenicidad.

Sustancias químicas de bajo peso molecular como el anhídrido trimetílico, los isocianatos pueden actuar como haptenos y determinar sensibilización. Sin embargo, la presencia de anticuerpos específicos sirve como indicador de exposición y no como una medida de sensibilización o como evidencia de que los síntomas se deben a estos agentes.

El polivinil cloruro (PVC) es un plástico extensamente usado en cañería, separaciones y ventanas. Su reciclado es dificultoso, y su producción e incineración genera numerosos contaminantes de agua y aire, como dioxinas carcinógenas y monómeros del vinil cloruro. El Ministerio de Salud de Alemania y la Asociación Americana de Salud Pública han instado al reemplazo del PVC en caso de disponer de material sustitutivo.

Como los niveles de las sustancias volátiles en las oficinas son habitualmente inferiores a los estándares máximos (aunque a veces excedan el umbral oloroso) resulta difícil atribuir una relación de causalidad con el SEE. Sin embargo, se demostró que la exposición de voluntarios a distintos compuestos orgánicos volátiles en una cámara experimental, reproduce los síntomas del SEE.

Si bien es necesario verificarlo con nuevos estudios, no se puede descartar que la exposición simultánea a varios agentes provoque efectos sinérgicos. Ésta parece ser la patogenia del llamado Síndrome de Sensibilidades Químicas Múltiples, una de las enfermedades del nuevo milenio.

Molhave creó una mezcla de 22 compuestos orgánicos volátiles diferentes, habitualmente hallados en ambientes interiores. Expusieron 150 personas que acusaban disconfort y enfermedad por esa mezcla, en una experiencia a doble ciego, con concentraciones de 0,5 a 25 mg/m<sup>3</sup>. Los síntomas aumentaron en correlación con las concentraciones de 5 a 25 mg/m<sup>3</sup>. (ver: Molhave L, Bach R y Pedersen OF: "Human reactions to low concentrations of volatile organic compounds". *Environ Int* 1986;12: 167-75)

Las asociaciones positivas en exposiciones controladas no deben ser interpretadas como que el SEE tiene una sola causa. Por el contrario, son numerosas las investigaciones que demuestran policausalidad en la mayoría de los edificios enfermos, y que los compuestos orgánicos volátiles emitidos por materiales de construcción, equipamiento y revestimiento, constituyen solo una mera contribución parcial al problema.

El NIOSH ha determinado que estas sustancias volátiles -excluyendo formaldehído- constituyen la causa primaria de patología en el 3% de los casos, aproximadamente.

## CAPITULO ALERGO INMUNO-DERMATOLOGÍA

### Aspectos inmunopatogénicos de importancia terapéutica en dermatología

#### Inmunomoduladores tópicos: Inhibidores de la calcineurina

Prof Dra Margarita Larralde  
Htal Ramos Mejía

El surgimiento de los inhibidores de la calcineurina ofrecen nuevas opciones terapéuticas en el manejo de los pacientes con dermatitis atópica.

El mecanismo de acción de estas drogas es diferente del de los corticoides tópicos, éstas drogas inhiben la transcripción de citoquinas proinflamatorias en los LT, a través de la inhibición de la calcineurina. No tienen los riesgos de los esteroides tópicos como la atrofia cutánea, glaucoma, retardo del crecimiento o la supresión del eje hipotálamo hipofisoparaneal, pueden utilizarse en cualquier sitio de la superficie corporal, y por períodos prolongados.

Tacrolimus:

El tacrolimus es un inmunosupresor que se utiliza por vía oral para prevenir el rechazo de trasplantes. Es un inhibidor de la calcineurina que actúa uniéndose con alta afinidad a la macrofilina. De esta manera inhibe la activación de múltiples pasos de la cascada inflamatoria involucrada en la DA: LT, Células dendríticas, mastocitos, y queratinocitos.

El tacrolimus tópico, es un ungüento que se presenta en concentraciones de 0,1 y 0,03% Esta droga ha demostrado ser segura y eficaz en el tratamiento de la DA a corto y largo plazo.

El tacrolimus es capaz de controlar los síntomas de la DA en adultos y niños con cuadros moderados o severos; en estudios a largo plazo se observó mejoría de los síntomas luego de una semana de tratamiento y esto se mantuvo por 12 meses. Se observa una franca disminución del prurito inmediatamente de iniciado el tratamiento.

No se observaron efectos adversos serios, y el efecto adverso más frecuente es el ardor en el sitio de la aplicación el cual disminuye espontáneamente.

Se han realizado estudios abierto a largo plazo con ungüento de tacrolimus aplicado en grandes extensiones de superficie corporal tanto en niños como en adultos y no se observaron aumento del número de infecciones, y debido a que la absorción de la droga es ínfima, tampoco efectos sistémicos.

Esta droga es especialmente útil en lesiones en la cara y el cuello debido a que como se dijo no presenta efectos atrofogénicos como los corticoides..

El ungüento de tacrolimus al 0,03% fue aprobado por la FDA para su uso en dermatitis atópica moderada o severa en niños mayores de 2 años y al 0,03 y 0,1% en adultos. En nuestro medio ya esta disponible.

Pimecrolimus: (Antes denominado Ascomicin)

Es un compuesto con alta actividad antiinflamatoria y baja inmunosupresión sistémica.

El pimecrolimus al 1% en crema fue desarrollado específicamente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, y ha demostrado ser muy seguro y efectivo en el tratamiento de DA en niños y adultos.

Este compuesto tiene el mismo mecanismo de acción que el tacrolimus, y ha sido desarrollado en forma tópica. Como el tacrolimus, inhibe la producción de citoquinas por los LTh1 y 2, además de inhibir la liberación de sustancias proinflamatorias desde los mastocitos y basófilos.

Tendría especial utilidad en el manejo a largo plazo de los pacientes atópicos. Estudios controlados demuestran un rápido control del prurito y disminución de los períodos de exacerbación de la DA, aumentando los períodos libres de síntomas en los pacientes que utilizan pimecrolimus por tiempos prolongados, de esta manera se logra una disminución en el uso de corticoides tópicos.

Se presenta en crema con una concentración al 1% siendo útil en adultos y niños a partir de los tres meses con DA. Se indica en pacientes con DA leve a moderada debido a que tiene menor potencia con relación al tacrolimus, que se indica en DA moderada o grave.

Creemos que el advenimiento de los inhibidores de la calcineurina es un avance muy importante en el tratamiento de la DA, si bien hacen falta trabajos a largo plazo para evaluar el eventual potencial co-carcinogénico, o el aumento de las infecciones virales ya a que son inmunomoduladores tópicos.

El tacrolimus y el pimecrolimus, como inhibidores de la calcineurina serían las drogas de elección para el tratamiento de mantenimiento de la DA y para las lesiones en la cara, reservándose los corticoides tópicos para las exacerbaciones.

## **Psoriasis, modelo de inflamación por células T**

Dra. Graciela María Pellerano

Médica dermatóloga

Jefe A/C U. Dermatología HGA" C. Argerich"

[hargerich@elsitio.net](mailto:hargerich@elsitio.net)

Las dos características fundamentales de la psoriasis son la hiperproliferación epidérmica con diferenciación anormal y el infiltrado inflamatorio en epidermis y dermis.

No cabe duda ya que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria mediada por células T pero qué es lo que causa la activación de esas células es aún desconocido.

Esta activación inicial tiene tres etapas o escalones:

- 1- Ensamblaje, donde los linfocitos T se ligan momentánea y reversiblemente a la célula presentadora de antígeno (ACP). Este proceso es mediado por moléculas de adhesión LFA-1 (antígeno asociado a la función leucocitaria 1) y CD2 sobre la membrana del linfocito T. Y en la superficie de la ACP por el ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) y el LFA-3 (antígeno asociado a la función leucocitaria 3).
- 2- Esta segunda etapa corresponde a la activación antígeno específica denominada señal 1. Aquí el receptor específico de células T reconoce el antígeno presentado sobre las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad en la superficie de la ACP.
- 3- Por último se produce la interacción célula a célula que no es antígeno específica, llamada segunda señal o coestimulación. Si la coestimulación no se produce el linfocito T no puede continuar el proceso.

**Pero para inducir el mantenimiento de la psoriasis, las células T deben localizarse en la piel. El proceso de tráfico o migración de células T hacia la piel también consta de diferentes pasos regulados por la secreción de factores e interacción célula a célula, entre las células T y el endotelio.**

**Cuando el linfocito activado va circulando por un vaso sanguíneo debe enlentecer su marcha y ligarse al endotelio, para luego poder migrar hacia la piel.**

El primer paso en este proceso llamado "rolling" o rolido es la interacción célula a célula a través del CLA (antígeno linfocitario cutáneo) con la E-selectina de la célula endotelial. Si el rolido es muy lento, el linfocito T se adhiere a las paredes del vaso y queda inmóvil. Para que esta unión sea exitosa deben activarse quimioquinas de la superficie del linfocito T (las quimioquinas son pequeñas proteínas quimiotácticas) y deben también interactuar otras proteínas como el LFA-1 (antígeno asociado a la función leucocitaria 1) con el ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) y el VLA ("very late antigen") con el VCAM (molécula de adhesión vascular).

Una vez que esta unión finalizó el linfocito T puede migrar a través de la pared del vaso por diapedesis.

El último escalón de este proceso inmunológico es la inducción de los cambios en el queratinocito y la secreción de citoquinas por parte de células inflamatorias como macrófagos locales, células dendríticas, células endoteliales y queratinocitos. Los cambios inducidos sobre los queratinocitos se producen sobre la población Beta1 K1/K10 +, que es la población transitoriamente amplificada y destinada a la diferenciación.

Las interacciones sobre estos tipos celulares tienen una gran influencia sobre la psoriasis.

Los linfocitos CD4 y CD8 producen un patrón de citoquinas tipo Th1: INF gamma y la IL-2. Este patrón de secreción está condicionado por la secreción inicial de IL-2 por parte de las ACP. Estas citoquinas influyen sobre otras células locales para que secreten TNF alfa, GM-CSF (factor estimulante de granulocitos y macrófagos) e IL-8. Estas citoquinas regulan la activación de nuevas células inflamatorias en la piel e incrementan la actividad de las mismas, incluyendo a los queratinocitos, resultando de todo esto la placa de psoriasis.

### Bibliografía:

- 1) Mehils S., Gordon K. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. J Am Acad Dermatol 2003; 49-s: 44-50
- 2) Chouela, E. Patogénesis de la psoriasis. Dermatología Argentina. 1998; IV. N°3: 223-228
- 3) Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor- monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. Gottlieb A., Masud S. y col. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 68-5



## **Lepra, modelo inmunopatogénico. Nuevas estrategias.**

Dr. Jorge Tiscornia

Médico dermatólogo HGA "C. Argerich"

La enfermedad de Hansen es causada por el *Micobacterium leprae* que es un patógeno intracelular obligado.

Se caracteriza por una clínica proteiforme, esto estaría íntimamente relacionado a la inmunidad mediada por células (IMC) del huésped. En la lepra tuberculoide polar (TT), existe una capacidad lítica eficiente del sistema inmune frente al bacilo, que se expresa clínicamente por una localización limitada a la piel y en menor grado al nervio periférico. La expresión histológica de la lepra TT son granulomas de células epitelioides, células gigantes y ausencia de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR). La intradermoreacción de Mitsuda en TT es positiva y la baciloscopia negativa. En el polo opuesto de IMC se encuentran los pacientes con lepra lepromatosa polar (LL), en ellos el compromiso es extenso debido a una anergia específica del huésped frente al bacilo, en LL se afectan piel, nervios periféricos y órganos internos, en la histopatología hay granulomas constituidos por histiocitos espumosos en los que proliferan millones de BAAR, en LL la reacción de Mitsuda es negativa y la baciloscopia es positiva.

En el medio de estos dos polos teóricos de IMC existe una infinita gama de grados de IMC que corresponden a la lepra "borderline" o dimorfa que se subdivide en "borderline" tuberculoide (BT), "borderline borderline" (BB) y "borderline lepromatoso" (BL) y que se caracteriza por compromiso de piel y de nervio periférico. En estudios de gran número de pacientes y contactos no se ha hallado relación entre el HLA y la predisposición a desarrollar lepra. Una vez declarada la enfermedad de Hansen se observa que los TT presentan mayor frecuencia de HLA-D3 y los LL de HLA Dq1<sup>1</sup>.

El "toll like" receptor 2 (receptor tipo peaje) es importante en la inmunidad frente a las micobacterias, en los pacientes LL se detectó una mutación de este receptor y no en TT y controles lo que relacionaría esta mutación con la susceptibilidad a contraer LL. Esta respuesta inmune esta mediada por IL 12 y TNF alfa<sup>2 3 4</sup>. Estos receptores están presentes en el nervio periférico y tendrían un rol en el daño neural observado en la enfermedad de Hansen<sup>5</sup>.

Los episodios reaccionales (ER) son fenómenos inflamatorios agudos y subagudos de naturaleza inmunológica que complican el curso de la enfermedad. Se los clasifica en tipo I, mediados por IMC y tipo II, mediados por IMC y por inmunocomplejos. El Fenómeno de Lucio es una vasculitis necrotizante y se incluiría dentro de los ER tipo 2. Los ER tipo I se presentan fundamentalmente en BT, BB y BL y comprometen piel y nervio periférico, requieren de tratamiento inmunosupresor durante varios meses, esto estaría relacionado al perfil de citoquinas que median estos eventos<sup>6</sup>. Los ER tipo 2 afectan fundamentalmente a LL, pueden comprometer además de la piel y nervio periférico a órganos internos. El TNF alfa tendría un rol fundamental en su fisiopatogenia. Actualmente para el tratamiento de los ER tipo 2 la talidomida es la droga de elección solo en hombres y mujeres post menopáusicas debido a su conocida teratogenicidad. Existen drogas desarrolladas recientemente que tendrían acción anti ER. Serán necesarios ensayos clínicos para comprobar la eficacia y seguridad de estas nuevas drogas para el tratamiento de ambos tipos de ER<sup>7</sup>.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1-Sasiain M C .Capítulo: Inmunología. En " La lepra en la última década del siglo XX".Baliña LM Valdez R. Act . Terap. Dermatol. 1996;19-Supl.49-56.
- 2-Little D, Khanolkar-Young S, Coulthart A, Suneetha S, and Kang TJ, Chae GT. Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. Immunol Med Microbiol. 2001 Jul;31(1):53-8.
- 3-Bochud PY, Hawn TR, Aderem A. Cutting edge: a Toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. : J Immunol. 2003 Apr 1;170(7):3451-4.
- 4-Kang TJ, Lee SB, Chae GT. A polymorphism in the toll-like receptor 2 is associated with IL-12 production from monocyte in lepromatous leprosy.Cytokine. 2002 Oct 21;20(2):56-62.
- 5-Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA, Rea TH, Rambukkana A, Sarno EN, Modlin RL.. Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. Infect Immun 2003 Mar;71(3):1427-33.
- 6-Lockwood D. Immunohistochemical Analysis of Cellular Infiltrate and Gamma Interferon, Interleukin-12, and Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in Leprosy Type 1 (Reversal) Reactions before and during Prednisolone Treatment. Infect Immun, 2001, May;69(5):3413-17.
- 7- Lokwood D. The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. Lepr Rev (1996)67,253-259.
- 8- Sampaio EP, Hernandez MO, Carvalho DS, Sarno EN. Management of erythema nodosum leprosum by thalidomide: thalidomide analogues inhibit M. leprae-induced TNFalpha production in vitro. Biomed Pharmacother 2002 Feb;56(1):13-

# ALERGO INMUNO-DERMATOLOGÍA

## DERMATITIS ATÓPICA

### DERMATITIS ATÓPICA: PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN PEDIATRÍA

#### INTRODUCCIÓN

**Dra. Andrea F. Soliani**

**Médica pediatra y dermatóloga. Htal. Gral. de Agudos "Dr. Cosme Argerich"**

**E-mail: andreasoliani@hotmail.com**

La prevalencia de la dermatitis atópica ha aumentado en las últimas décadas; aproximadamente el 3% de la población mundial padecía esta patología antes de 1960; 9 a 12% en los años 70, siendo del 25% en la actualidad. En Argentina 1 de cada 4 niños que consultan en un servicio de Dermatología sufre de dermatitis atópica por lo que es considerada la tercera enfermedad infantil más frecuente.

Afecta más comúnmente a mujeres con una relación de 2:1; observándose en todas las razas, especialmente en áreas industrializadas. El 50% de los pacientes desarrollan la enfermedad durante su primer año de vida, el 30% entre el primer y quinto año, mientras que el 20% restante aparece en edades más avanzadas.

En la mayoría de los casos (70%) las lesiones desaparecen en la adolescencia, pudiendo persistir estigmas (xerodermia, eccemas de mano, dishidrosis) en la vida adulta.

Algunos factores que hacen menos probable la resolución de esta enfermedad son:

- Aparición en edad temprana (menos de 6 meses)
- Evolución tórpida
- Escasa respuesta a la terapéutica habitual
- Formas muy diseminadas
- Antecedentes de atopía familiar
- Presencia de asma o rinitis alérgica
- Sexo femenino

No existen hasta la fecha tratamientos curativos para la dermatitis atópica. Se debe manejar esta enfermedad adaptando la terapéutica a cada paciente en particular; y así combinar medidas generales en el cuidado de la piel del atópico, calmar el prurito, identificar cuando se produce sobreinfección para indicar el antibiótico adecuado ya sea sólo o asociado a corticoides locales y el uso de nuevos tratamientos como los inhibidores de la calcineurina.

Los objetivos terapéuticos para la dermatitis atópica pueden definirse de la siguiente manera:

- Reducir signos y síntomas
- Prevenir o reducir recurrencias
- Proporcionar medidas para el manejo por tiempo prolongado para evitar las exacerbaciones
- Modificar el curso de la enfermedad

#### Bibliografía

- 1- Ellis C.; Luger T.; Abeck D.; Allen R.; Graham-Brown R.; De Prost Y.; and col.. International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. Br. J. Dermatol 2003; 148 (Suppl. 63): 3-10
- 2- García Díaz R, Castro C, Luna L, Bocian M, Pattin D, Zagalsky P, Pierini AM. Dermatitis Atópica. Nuestra experiencia en talleres para padres. Medicina Infantil 2003; X:17-23.

## **MEDIDAS GENERALES EN EL CUIDADO DEL PACIENTE ATOPICO**

**Dra. Carla Castro**

**Médica pediatra y dermatóloga. Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” y Hospital Universitario**

**Austral**

**E-mail: [charliecastelman@yahoo.com](mailto:charliecastelman@yahoo.com)**

### **Introducción**

La dermatitis atópica es una alteración cutánea genéticamente determinada, caracterizada por xerosis e inflamación de la piel. Presenta un curso crónico y recidivante, se asocia a una historia personal y/o familiar de hiperreactividad cutánea o de las vías aéreas. La piel del paciente atópico es muy seca e irritable frente a estímulos habituales como la variación de la temperatura y la humedad, el contacto con lana, fibras sintéticas, perfumes y jabones.

El tratamiento de la dermatitis atópica incluye varios aspectos del cuidado diario de la piel, como la higiene, la humectación y la elección de vestimenta adecuada.

### **Baño y Humectación**

El baño es un evento importante en las actividades diarias de la familia, especialmente cuando se trata de niños pequeños. En pacientes con piel atópica es recomendable realizar baños cortos, de entre 10 y 15 minutos, con agua tibia, evitando el uso de agua muy caliente que es irritante en este tipo de piel. Para la higiene pueden utilizarse jabones humectantes no perfumados o sustitutos del jabón que respetan el PH cutáneo. También se recomiendan productos en base a avena que suavizan la piel. En algunos casos es mejor utilizar sólo agua, reservando el uso del jabón para las áreas intertriginosas. No es aconsejable utilizar baños de espuma, por su alto contenido de detergentes y perfumes.

**Si el niño presenta lesiones impetiginizadas, cubiertas por costras, se pueden realizar baños con permanganato de potasio muy diluido (agua de color rosa claro). Esta terapia provee efectos astringentes y antibacterianos, pero hay que evitar utilizarla durante muchos días pues puede conducir a una sequedad excesiva de la piel.**

En algunos pacientes los baños pueden exacerbar el prurito y la xerosis empeorando el cuadro clínico. En ellos es importante limitar la frecuencia de los mismos.

Para secar al paciente es ideal utilizar una toalla suave, en lo posible de algodón puro.

Luego del baño debe colocarse una crema humectante en toda la piel. La humectación es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la dermatitis atópica. Tiene como objetivo incrementar el contenido de agua de la piel al aplicar una barrera hidrofóbica que disminuye la pérdida transcutánea de la misma. Con este fin pueden utilizarse diversos emolientes y humectantes formulados con derivados de avena, vitamina A, vitamina E, ceramidas, ácidos grasos insaturados u otros lípidos. Algunos niños presentan irritación con los productos humectantes comerciales, en ellos puede utilizarse vaselina sólida. En nuestra experiencia no existe un producto mejor que otro sino que hay uno más adecuado para cada paciente.

La frecuencia de colocación de las cremas depende de las necesidades de cada paciente, pueden utilizarse varias veces por día en todo el cuerpo o en las zonas más afectadas.

**Los preparados con ácido láctico son útiles especialmente en pacientes con ictiosis vulgar asociada, pero pueden producir ardor en áreas fisuradas o con eccema agudo.**

En casos de enfermedad severa mantener la piel humectada en forma continua es más difícil. Para ello pueden utilizarse vendajes húmedos aplicados durante la noche, cubriendo las áreas severamente afectadas con gasas embebidas en preparaciones humectantes en las que en algunos casos se diluyen medicamentos tópicos como los corticoides. Cuando es necesario cubrir todo el cuerpo pueden utilizarse 2 pijamas. El primero levemente humedecido, en contacto con la piel del paciente y el segundo cálido y seco sobre la prenda húmeda. La oclusión debe incluir las manos y los pies. También existen trajes confeccionados con este fin que facilitan el proceso. La humectación de la cara se realiza aplicando gasas humedecidas seguidas de gasas secas sostenidas por una malla elástica.

Una ventaja adicional importante es que cubriendo completamente la piel del paciente se dificulta el rascado.

### **Irritantes**

#### **Cosméticos**

Como hemos expresado anteriormente la dermatitis atópica es una entidad caracterizada por la xerosis y por la sensibilidad de la piel que la hace extremadamente vulnerable a ser irritada por diferentes agentes. Muchos productos de uso diario como jabones y otros cosméticos, resultan irritantes para estos pacientes por lo que deberá evitarse el uso de los mismos.

### **Vestimenta**

Deben utilizarse prendas suaves, de algodón, en lo posible de colores claros, evitando el contacto de la piel con géneros sintéticos y lana. La sudoración aumenta el prurito, por lo que es importante no abrigar en exceso a estos niños, especialmente por la noche. Se recomienda que los pacientes duerman con ropa de algodón, suelta y mantener la temperatura ambiente entre 20 y 25°C.

### **Actividades**

Estos niños deben realizar actividades acordes a su edad. La natación está permitida y hasta recomendada, como el cloro del agua puede ser irritante, es necesario, para minimizar estos efectos, ducharlos luego de salir de la pileta y humectar inmediatamente la piel con las cremas recomendadas.

Para el resto de las actividades es necesario recordar las aclaraciones sobre la elección de las prendas de vestir y evitar el exceso de abrigo.

### **Alimentos**

El rol de los alimentos en esta patología es controversial. Sin embargo existen recomendaciones casi siempre aceptadas como continuar con la lactancia materna y evitar los alimentos con alto contenido de colorantes y conservantes como los jugos sintéticos y alimentos enlatados.

Algunas publicaciones recientes sugieren que incrementar el contenido de ciertas vitaminas u oligoelementos en la dieta, mejoraría la cantidad de ceramidas y otros lípidos de la capa córnea.

### **Mascotas**

La alergia a las mascotas ha sido a menudo sospechada pero nunca documentada científicamente. Es recomendable tener a los animales en óptimas condiciones de limpieza con baño y cepillado frecuentes, no permitirles dormir en el mismo cuarto que los niños, y mantenerlos deparasitados y con las vacunas al día. No debe alejarse al niño de su mascota, hay que recordar la importancia de los factores psicoemocionales en esta patología, muchas veces esta separación implica un gran daño para el paciente.

Dar todas estas recomendaciones y evacuar las dudas que se les presentan a los padres con respecto al manejo cotidiano de la piel de sus hijos, en el escaso tiempo de una consulta, es en algunos casos difícil. Es por ello que hemos implementado una nueva modalidad de trabajo denominada **“Talleres para padres de niños con dermatitis atópica”**. En ellos brindamos información correcta y accesible sobre esta afección a las familias y respondemos a sus inquietudes.

### **Conclusión**

La hidratación y los cuidados generales de la piel son fundamentales en el tratamiento de la dermatitis atópica. Mejoran ampliamente el aspecto de la misma a la vez que contribuyen a disminuir la inflamación y el prurito. También es importante reconocer y evitar los factores que pueden exacerbar la enfermedad. Estos cuidados deberán mantenerse, aunque la mejoría del paciente sea evidente, con el fin de disminuir los episodios de reagudización.

El objetivo del tratamiento es brindar al paciente la posibilidad de realizar todas las actividades acordes a su edad disminuyendo las molestias que esta patología pueda ocasionarle.

### **Bibliografía**

1. Kristal L, Klein PA. Atopic Dermatitis in infants and children. Un update. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:877-895.
2. Imokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S29-S32
3. Chamlin S, Kao J, Frieden I, Sheu M, Fowler A, Fluhr J, Williams M, Elias P. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:198-208.
4. Tanno O, Ota Y, Kitamura N, Katsube T and Inoue S. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br J Dermatol* 2000;143:524-531.
5. García Díaz R, Castro C, Luna L, Bocian M, Pattin D, Zagalsky P, Pierini AM. Dermatitis Atópica. Nuestra experiencia en talleres para padres. *Medicina Infantil* 2003; X:17-23.

# **ALERGO INMUNO-DERMATOLOGÍA**

## **DERMATITIS POR CONTACTO Y PIEL SENSIBLE**

### **PIEL SENSIBLE. CONCEPTO .CLASIFICACION Y MANEJO DEL PACIENTE**

Dra. Alicia Beatriz Cannavó  
acannavo@xlnet.com.ar

#### **DEFINICION**

**El termino piel sensible se refiere a una particular susceptibilidad de la piel en la amplia variedad de reacciones visibles menos severas que pueden tener muchas causas subyacentes que las producen.**

**Generalmente se asocia a reacciones cutáneas como ardor, dolor, quemazón, a productos cosméticos y a otros estímulos como viento, lluvia humedad, vestimenta, etc.**

#### **INCIDENCIA DE PIEL SENSIBLE**

La incidencia de piel sensible es del 50% de la población, aumentando en personas atópicas. Un numero importante de individuos se autodefine como de "Piel Sensible" por que presentan una incidencia de reacciones adversas a cosméticos.

#### **FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PIEL SENSIBLE**

Los estudios comparativos sobre piel sensible en distintos grupos brindan información contradictoria, ya que algunos plantean diferencias raciales como causa de dermatitis y otros factores asociados al estilo de vida urbano.

#### **FACTORES FISOLOGICOS COMPLEMENTARIOS**

Los procesos responsables son conocidos pero también se han evocado diversos trastornos probablemente complementarios predominando uno u otro caso según los casos:

- *Trastornos de la barrera cutánea*
- *Trastornos neurológicos*
- *Trastornos vasculares*

#### **TERAPEUTICA**

El tratamiento debe ser global e incluir un estudio-diagnóstico, una terapia y un tratamiento preventivo. Es necesario restaurara rápidamente el bienestar cutáneo necesario para evitar que se perciba a su entorno como algo negativo.

No hay un tratamiento standard de rutina para estos pacientes, sin embargo, es posible dar un patrón de medidas designadas para ayudar a estos pacientes.

## DERMATITIS NO ECZEMATOSAS POR CONTACTO

Marta Patricia La Forgia  
Médica esp. Dermatología y Alergia e Inmunología  
Htal.G.A. "C: Argerich"  
mlaforgia@baliens.com

Al considerar a las dermatitis por contacto como un espectro tenemos en cuenta tanto la clínica de las mismas como el mecanismo lesional. Es así que la sospecha de un contactante como un posible agente causal debe ser considerado ante la mayoría de las lesiones inflamatorias.

### DERMATITIS IRRITATIVA POR CONTACTO

En el caso de las dermatitis irritativas por contacto el espectro de lesiones abarca desde la quemadura química hasta la no visible, subjetiva.

La clasificación clínica de las dermatitis irritativa por contacto incluye:

- aguda
- aguda demorada
- traumiterativa
- traumática
- reacción irritante
- reacción pustular o acneiforme
- eczematide por desecamiento
- reacción no eritematosa
- reacción subjetiva sensorial

La forma traumiterativa, por ejemplo el eczema de manos del ama de casa es indistinguible de la variante alérgica.

La respuesta irritativa se modifica por factores exógenos como: tipo de irritante, cantidad del irritante, sitio corporal, temperatura corporal, trauma mecánico, condiciones climáticas y factores endógenos como: susceptibilidad, piel sensible, atopía, hiperirritabilidad cutánea secundaria, edad, raza y falta de endurecimiento.

Los irritantes pueden provocar ulceración en el caso de ácidos y álcalis fuertes, sales, solventes y gases; foliculitis y lesiones acneiformes por fibra de vidrio, aceites, coaltar y compuestos clorados; miliaria, que se ha observado por contacto con gotas oclusivas, telas adhesivas y clorhidrato de aluminio; hiperpigmentación que puede ocurrir por contacto con cualquier irritante o metal e hipopigmentación por p-terc-butilfenol formaldehído y granulomas no inmunogénicos por talco.

Los mecanismos por los que se produce la irritación incluyen:

Disrupción del estrato córneo, con incremento de la pérdida transepidérmica de agua y penetración del irritante.

Disrupción de la membrana celular en epidermis y/o dermis favoreciendo la síntesis de metabolitos pro-inflamatorios del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos)

Perturbación de los queratinocitos favoreciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 ?).

Efecto de señal de peligro.

Citotoxicidad con liberación de mediadores o enzimas citodestructivas

Efecto sobre vasos y MAC favoreciendo el infiltrado inflamatorio.

Esta constelación de alteraciones inflamatorias tienen una base inmunológica, pero a diferencia de la dermatitis alérgica por contacto, la respuesta irritativa carece de especificidad y no necesita de un período de inducción.

### REACCIONES INMEDIATAS POR CONTACTO

Aparecen sobre piel normal o eczematosa entre minutos a horas del contacto; desaparecen en horas, hasta un día después. Pueden clasificarse en: mediadas por Ig E, tal la urticaria por contacto; la urticaria – eczema por contacto del atópico y la dermatitis por contacto a proteínas. Y no\_inmunológicas como el eritema –urticaria localizada y la dermatitis por contacto a proteínas.

Bajo la denominación de alergia al látex se agrupan las reacciones cutáneas y sistémicas por contacto con la proteína del látex, derivado del hevea brasiliensis. Estas son reacciones inmediatas por contacto mediadas por Ig E, dirigidas hacia derivados proteicos del látex algunos ya caracterizados y que pueden causar reacción cruzada con otras sustancias vegetales usadas como alimentos (banana, palta, kiwi, papa, etc).

La clínica de alergia al látex depende de la susceptibilidad individual, del modo y la ruta de la exposición y de la cantidad de proteína alérgica biodisponible. Los síntomas resultan del contacto directo con el látex natural

pero también de la aerosolización de polvo conteniendo la proteína, e incluyen prurito, quemazón, urticaria, rinitis, conjuntivitis, angioedema, asma y anafilaxis.

Para el estudio de la alergia al látex se pueden utilizar pruebas de contacto directo, mejor con la piel húmeda, por ejemplo para guantes; el RAST específico para látex o el prick con alérgeno. Debe reconocerse la posibilidad de desencadenar reacciones sistémicas con dicha provocación.

#### REACCIONES NO ECZEMATOSAS POR CONTACTO

Son las producidas en general por un mecanismo de reacción retardada (confirmado por patch test, pero no en todos los casos), que no corresponden a cuadros de eczema. Son ejemplo de las mismas y de las sustancias productoras:

ERUPCION SIMIL ERITEMA MULTIFORME o ERUPCION URTICARIANA PAPULOSA O EN PLACAS (metales, medicamentos, maderas)

ERUPCION PURPURICA Y PIGMENTARIA (gomas, tintes)

ERUPCION LIQUENOIDE (reveladores color)

ERUPCION AMPOLLAR (aldehído cinámico y alcohol cinámico )

ERUPCION NODULAR Y PAPULOSA (oro, amalgama)

ERUPCION GRANULOMATOSA (metales , sales metálicas )

ERUPCION ERITEMATOSA Y EXFOLIATIVA (tricloroetileno)

ERUPCION SIMIL ESCLERODERMIA (solventes )

DERMATITIS POR CONTACTO PIGMENTARIA

HIPERPIGMENTADA (componentes textiles)

HIPOPIGMENTADA (monobenciléter de hidroquinona )

#### BIBLIOGRAFÍA

Chee Leok Goh. Noneczematous contact reactions. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, eds. Textbook of Contact Dermatitis. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1995. p. 221-236.

Cronin E. Hand eczema. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, eds. Textbook of Contact Dermatitis. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1995. p. 207-218.

Lahti A. Immediate contact reactions. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, eds. Textbook of Contact Dermatitis. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1995. p. 62-74.

Kang K, Stevens SR, Cooper KD. Cellular mechanisms of allergic skin responses. In: Leung DYM, Greaves MW, eds. Allergic Skin Disease, a multidisciplinary approach. New York: Marcel Dekker 2000. p. 53-86.

Moshell AN. Workshop on irritant contact dermatitis. J Am Contact Dermatitis 1997;8 (2):79-105.

Mai Le TK, Schalkwijk J, van de Kerkhof PCM, et al. A histological and immuno histochemical study on chronic irritant contact dermatitis. J Am Contact Dermatitis 1998;9 (1):23-28.

Moshell AN. Workshop on irritant contact dermatitis. J Am Contact Dermatitis 1997;8 (2):79-105.

Kang K, Stevens SR, Cooper KD. Cellular mechanisms of allergic skin responses. In: Leung DYM, Greaves MW, eds. Allergic Skin Disease, a multidisciplinary approach. New York: Marcel Dekker 2000. p. 53-86.

## **Dermatitis por cosméticos**

Dra. Elena Kwitko

Médica dermatóloga . Htal. de Clínicas

La piel es nuestra carta de presentación. Es la unión entre el mundo exterior y nosotros: es el "yo" que se ve.

En este mundo de juventud y de imagen atractiva, el acentuar, y subrayar la apariencia está puesto como prioridad número uno cualquiera sea la condición que el ser humano asuma en la vida o la edad que pueda tener.

Una persona que se ve linda frente al espejo se siente segura de sí misma y poderosa.

Desde la antigüedad, existe un especial interés por tener y mantener la piel joven y lozana. Se intentaron tratamientos para afinar su textura, logrando suavidad con los barros faciales y las algas marinas y, asimismo, se formularon las primeras terapias con ácidos frutales naturales. Son famosos los baños de Popea y Cleopatra con leche de burra para mejorar la calidad de la piel.

Dado que la piel, pelo, uñas y mucosas comparten su origen con el sistema nervioso, también es posible tener enfermedades psicosomáticas en la piel. Por eso es importante canalizar las agresiones internas y externas realizando gimnasia en forma periódica, tomando agua 2 a 3 litros por día, reduciendo el consumo de alcohol y no fumar. Además la dieta debe ser nutritiva y equilibrada según la edad.

Los cosméticos son utilizados por millones de consumidores en todo el mundo para alcanzar y satisfacer las siguientes necesidades:

- \* para cuidados e higiene diaria del cuerpo: jabón, champú, dentífrico, humectantes y cremas limpiadoras.
- \* para embellecer: maquillaje, tinturas, permanentes
- \* para obtener un agradable y fresco aroma: desodorantes, perfumes, "after shave", enjuagues bucales
- \* para protección: fotoprotector, cremas barreras

Hay 6.000 ingredientes que pueden causar reacciones cutáneas irritativas y/o alérgicas en los mismos.

Siendo los que anteceden los paradigmas clásicos de la humanidad, vinculados con la apariencia física los cosméticos y las consecuencias de su uso son (en sus distintas variantes) una parte de la realidad a través del tiempo, que amerita un estudio científico del tema.



## **Marcadores inflamatorios tempranos en la Dermatitis de Contacto Alérgica**

Autores: Martin A, Gallino N, Gagliardi J, Ortiz S, Lascano A, Diller A, Daraio M, Kahn A, Mariani A, Serra H

Resumen:

Se estudio la expresión de receptores cutáneos de CS- 1 fibronectina, CCL 17 y diferentes receptores de quemocinas en las biopsias cutáneas de individuos con Dermatitis de Contacto Alérgica.

Los resultados mostraron por primera vez una muy temprana expresión de CS- 1 fibronectina, la cual precede a la producción de CCL 17 en las células endoteliales sanguíneas de la piel de pacientes con Dermatitis de Contacto Alérgica.

Es discutido aún el rol de estas moléculas en el reclutamiento de monocitos y células T efectoras en la Dermatitis de Contacto Alérgica.

# CAPITULO ALERGO INMUNO-DERMATOLOGÍA

## ECZEMA

### LOS ECZEMAS SON MUCHOS Y PICAN...

Dra. Marta Patricia La Forgia  
Esp. Dermatología y Alergia e Inmunología  
HGA" C. Argerich" CABA  
mlaforgia@baliens.com

El eczema es una dermatosis inflamatoria común caracterizada por la presencia de una lesión elemental no siempre evidenciable clínicamente que es la vesícula, pero con evidencias de su expresión histopatológica la espongiosis.

**El síntoma fundamental es el prurito y esta asociación de vesícula (pequeña cavidad de contenido líquido) y síntoma que induce el rascado tal la definición de prurito, promueve que las lesiones se modifiquen en el tiempo y es así que desde el punto de vista cronológico/ evolutivo podemos clasificar al eczema en tres períodos: agudo, subagudo y crónico**

En el período agudo (fase eritematovesiculosa) se observa congestión y eritema difuso precedido por prurito, que progresa habitualmente a vesículas en la superficie de la placa

El subagudo, tiene dos fases secretante o exudativa y descamativa o escamosa. En la primera, por la rotura de las vesículas se detecta serosidad, se observan orificios (pozos eczemáticos), excoriaciones por el prurito, y/o costras melicéricas por impetiginización. En la fase siguiente disminuye la exudación y aparece la descamación

En el período crónico (fase de liquenificación), se manifiesta el incremento del grosor epidérmico por la continuidad del rascado que la persistencia del prurito ocasiona.

Esta clasificación puede orientar con respecto a la indicación terapéutica ya que para el eczema agudo y subagudo la prescripción incluirá compresas antisépticas o pasta al agua asociados a corticoides (crema, loción, gel) pudiendo considerarse la asociación con antibióticos tópicos. En tanto que para la fase de liquenificación la indicación de emolientes se impone, siendo estos asociados a corticoides en forma de presentación farmacéutica de cremas o ungüentos.

Puede así considerarse satisfactorio el abordaje del eczema sin otra intencionalidad que aliviar la sintomatología pero no se podrá progresar en una orientación con respecto a su etiología si no efectuamos otras consideraciones de tipo topográficas, morfológicas y de antecedentes de la lesión.

### CLASIFICACION ETIOLÓGICA DE ECZEMAS

•**DE CAUSA ENDOGENA** (factores constitucionales con cierta influencia genética)

DERMATITIS ATÓPICA

DERMATITIS SEBORREICA

ECZEMA NUMULAR

ECZEMA DISHIDRÓTICO

LIQUEN SIMPLE CRÓNICO

ECZEMA ATEATÓTICO

ECZEMA GRAVITACIONAL

DERMATITIS PLANTAR JUVENIL

•**DE CAUSA EXÓGENA** (factores ambientales irritativos, sensibilizantes o infecciosos)

DERMATITIS POR CONTACTO (IRRITATIVA, ALERGICA, FOTOTÓXICA O FOTOALERGICA POR CONTACTO)

ECZEMA MICROBIANO

ECZEMA MICÓTICO

### SÍNDROME DERMATITIS / ECZEMA ATÓPICOS

El término síndrome dermatitis /eczema atópico (SDEA) ha sido propuesto recientemente para designar a la previamente denominada dermatitis atópica. Esta dermatosis inflamatoria común, de comienzo habitual en la infancia, puede ser clasificada en formas extrínsecas e intrínsecas, siendo ésta última la forma no alérgica de la entidad.

Las características clínicas de SDEA han sido enunciadas como criterios diagnósticos por Hanifin y Rajka y sirven para recordar los hallazgos fenotípicos de la entidad. Si bien se han propuesto múltiples marcadores

serológicos no existe ninguno que comprenda el 100% de los afectados, por lo que el criterio clínico, es el prevalente para el diagnóstico.

Una definición mas simple es la que propone Williams :

- Presencia de afección pruriginosa de la piel y 3 ó mas de los siguientes:
- Historia de dermatitis flexural (o de mejillas en menores de 10 años)
- Historia personal de asma, rinitis o heredofamiliar de las mismas para menores de 4 años
- Historia de xerodermia generalizada en el ultimo año
- Eczema flexural visible o de mejillas, cuello o superficies extensoras si es menor de 4 años
- Comienzo antes de los 2 años (si es menor de 4 años)

## Clinica

La morfología y disposición de la afectación cutánea permite distinguir:

Dermatitis atópica del lactante, que aparece entre los 2 a 4 meses como eritema en mejillas que progresa a sequedad, descamación y eczema. Puede extenderse a superficies extensoras de miembros, cuello y frente.

Dermatitis atópica infantil, puede ocurrir sin interrupción o años después. Se observa compromiso flexor con lesiones prurigoides, liquenificadas o de eczema subagudo.

Dermatitis atópica de la adolescencia / adultez Tiene igual ubicación que la infantil, siendo el eczema de manos una probable manifestación.

## Sintomas

**Comprenden al prurito atópico: síntoma diagnóstico y prominente de la enfermedad. Puede cursar como ataques durante el descanso o por la tarde, siendo sus mediadores desconocidos. Es visible por las excoriaciones que provoca y por la liquenificación en las lesiones crónicas.**

**La piel seca del atópico puede ser consecuencia de la disminución y cambio de los lípidos cutáneos, de la disminución de la función barrera y el incremento de TEWL (pérdida transepidérmica de agua ).**

Los atópicos tiene una flora cutánea habitual con aumento de la colonización por estafilococo aureus. Este puede actuar a través de sus exotoxinas como superantígeno estimulando a las células presentadoras y al queratinocito y activando linfocitos inflamatorios.

## Manejo convencional

Incluye la identificación y eliminación de los factores exacerbantes. Los irritantes y temperaturas extremas o humedad ambiental) deben limitarse y/o evitarse.

El baño debe realizarse con agua templada, siendo obligatoria la colocación de un emoliente inmediatamente después para retener la humedad. Las cremas o ungüentos son preferibles a las lociones y la vaselina sólida puede usarse como oclusivo.

Los corticoides tópicos son la piedra fundamental del tratamiento del eczema, recomendándose usar el de menor potencia que sea efectivo y una vez por día

El advenimiento de los inhibidores de la calcineurina tópicos tacrolimus y pimecrolimus propone una expectativa favorable ante un repertorio terapéutico reducido . Los estudios comparativos demuestran eficacia similar a betametasona, sin sus efectos adversos. Si bien la absorción es reducida, el riesgo de fotocarcinogenicidad debe ser monitoreado

**La terapia antiinfecciosa incluye uso de eritromicina o cefalosporina ante infección por estafilococo aureus generalizada y mupirocina o ácido fusídico en la localizada.**

**El uso de antihistamínicos de primera generación es la primera elección no tanto por sus propiedades antihistamínicas sino por las sedativas..**

**Mientras otras soluciones se propongan y el mejor conocimiento epidemiológico y genético de la enfermedad ayuden a prevenirla nada será mas importante que la dedicación y el tiempo que les dediquemos a nuestros pacientes y sus familias.**

## DERMATITIS POR CONTACTO

La peculiar condición de la piel de ser superficie de contacto entre nosotros mismos y el ambiente posibilita que se lesione con agentes que la injurien por mecanismos térmicos, químicos, radiantes o mecánicos. Podemos así definir a las dermatitis por contacto como reacciones inflamatorias de la piel frente al contacto con noxas ambientales.

La palabra dermatitis sugiere un criterio amplio de dermatosis inflamatoria, ya que se trata de un espectro que excede al eczema.

De acuerdo a su etiopatogenia surge el tipo de estudio para la determinación causal.

Siguiendo la clasificación de Rycroft las dermatitis por contacto comprenden:

- 1- Dermatitis alérgica por contacto
- 2- Dermatitis irritativa por contacto
- 3- Reacciones inmediatas por contacto
- 4- Reacciones fotoalérgicas y fototóxicas por contacto
- 5- Reacciones no eczematosas por contacto

## Dermatitis alérgica por contacto (DAC)

Puede ser interpretada como prototipo de hipersensibilidad retardada de acuerdo a la clasificación de Turk y Gell y Coombs (tipo IV), y depende primariamente de la activación de células T específicas sensibilizadas.

Las lesiones aparecen inicialmente en el sitio del contacto con el agente causal y tienen las características descritas en los estadios de eczema. En ciertas localizaciones como párpados y escroto el eritema puede ser la manifestación de la entidad.. El prurito constituye el síntoma capital.

La metodología científica de estudio es la prueba del parche o patch test, que reproduce la etiopatogenia de la enfermedad. Las sustancias que se agrupan en series: standart; cosméticos; profesionales: peluquería, dentistería, mecánicos, etc. son fijadas generalmente al dorso del paciente y allí permanecen por 48 horas, siendo posteriormente removidas para una primera lectura, debiéndose realizar una segunda 24 a 48 horas después.

Los resultados deben ser interpretados de acuerdo a su relevancia, es decir de la significación de dichos resultados en relación a los contactos presentes o pasados con la sustancia en cuestión por parte del sujeto estudiado.

Debe considerarse la realización de la prueba del parche

A) ante la sospecha de una dermatitis por contacto:

- 1) para confirmar alérgeno, aún obvio, ya que ésta es la prueba científica de la DAC
- 2) ante un alérgeno desconocido, para intentar descubrirlo
- 3) cuando la problemática laboral esté implicada
- 4) cuando la dermatitis por contacto pueda constituir un agravante de otro eczema

B) en un eczema refractario al tratamiento, particularmente si es adquirido, y aún sin la sospecha de contactante

La confirmación del diagnóstico implica evitación del contactante y la indicación de alternativas de reemplazo en el caso que las hubiera

El tratamiento sintomático se realiza en la forma convencional de acuerdo a los estadios de eczema pudiéndose también en estos casos considerar a los inhibidores de la calcineurina tópica.

### **Dermatitis irritativa por contacto (DIC)**

Es la mas frecuente de las dermatitis por contacto y su prevalencia probablemente esté encubierta.

Puede definirse como un daño primario no específico de la piel causado por exposición a irritante. Una vez que deviene crónica es difícil de revertir y es mejor prevenirla.

El trabajo húmedo predispone para la misma así como ambientes calurosos, ventosos, sequedad ambiental y fricción de bajo grado (por ejemplo manipulación de papel).

La predicción de irritación de una sustancia se basa en el conocimiento estadístico mas que en la comprensión del mecanismo. Es razonable prever corrosividad para ácidos y bases fuertes en base al Ph. Cabe reconocer que todos los químicos son irritantes en algún grado.

Los mecanismos por los que se produce la irritación incluyen alteraciones inflamatorias con una base inmunológica, pero a diferencia de la DAC, la respuesta irritativa carece de especificidad y no necesita de un período de inducción..

Clínicamente el espectro lesional excede al eczema y abarca desde la quemadura química hasta la no visible, subjetiva, siendo las formas crónicas traumiterativas (el eczema de manos del ama de casa) indistinguibles de las manifestaciones crónicas de la DAC.

La existencia de irritación disminuye el umbral hacia la misma y es la causa de la cronicidad y la rebeldía terapéutica en las lesiones. El paciente debe ser informado al respecto para en principio, encarar un tratamiento a largo plazo que incluye: emolientes, corticoides y disminución de irritantes físicos, químicos o biológicos tanto por si fueran desencadenantes o agravantes.

### **Bibliografía**

1. Boguniewicz M, Leung D Y M. "Atopic Dermatitis" in "Allergic Skin Disease. A Multidisciplinary Approach" Ed. Leung D Y M, Greaves M W. Marcel Deker Basel 2000:125-169.
2. Hanifin J, Chan S C. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Dermatological Therapy 1996; 1: 9-13.
3. La Forgia, Marta P. Dermatoses que pueden tener una etiopatogenia alérgica y cómo averiguarlo en Actualizaciones en Asma, Alergia e Inmunología 4(2)::59-62
4. Moshell AN. Workshop on irritant contact dermatitis. J Am Contact Dermatitis 1997;8 (2):79
5. Scheper RJ, Von Blomberg ME. Cellular mechanisms in allergic contact dermatitis. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, eds. Textbook of Contact Dermatitis. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1995:11-27
6. Schmid-Grendelmeier, P, Fisher, B, Wütrich, B Ig E to Malassezia furfur/M. Sympodialis ACI International2002; 14:140-142.
7. Veien NK. Clinical features. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, eds. Textbook of Contact Dermatitis. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1995. p. 154-204.
8. Wahlberg JE. Patch testing. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, eds. Textbook of Contact Dermatitis. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1995. p. 241-268.

# **CAPITULO ALERGO INMUNO-DERMATOLOGÍA**

## **EL NIÑO Y EL ÁCARO**

### **PRURIGO AGUDO INFANTIL**

Dra. Maria Rosa Cordisco. Dermatóloga  
Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan  
Secretaria del Comité de Dermatología de la Sociedad Argentina de Pediatría

El prurigo simple agudo, también conocido como urticaria papular, liquen urticado y estrófulo, es una dermatosis de frecuente observación entre los 2 y 7 años de la vida caracterizada por una erupción pruriginosa que en el curso de su evolución se manifiesta como pápulas, papulo-vesículas y /o liquenificación.

Se observa frecuentemente en los meses de primavera o verano aunque en nuestro medio podemos observarlo en forma de brotes durante todo el año. No existe predilección de sexos

Clínica: erupción pruriginosa de aparición brusca simétrica, monomorfa al inicio y luego polimorfa por acción del rascado.

El paciente presenta pápulas de 3 a 10 mm de diámetro, esféricas o redondeadas de color rosado consistencia firme con una vesícula en su vértice (seropápula de Tomasoli) que al romperse rezuma una secreción serosa; al desecarse se torna en una costra que puede eliminarse espontáneamente o por el rascado y dejar lesiones hipo o hiperpigmentadas residuales. Dichas lesiones se agrupan en la superficie de extensión de miembros inferiores, superiores y cara aunque pueden afectar cualquier zona del tegumento.

Las lesiones son muy pruriginosas y cada brote puede durar entre 2 y 10 días aunque puede recidivar o persistir en el tiempo de acuerdo al factor desencadenante.

La distribución de las lesiones cutáneas puede sugerir el agente causal.

En muchos casos la evolución de la enfermedad es crónica y nuevas picaduras de insectos pueden activar lesiones preexistentes.

Etiología: las causas alimentarias, parasitaria o secundario a erupciones dentarias fueron descartadas.

En la actualidad se considera al prurigo agudo infantil secundario a una hipersensibilidad a picaduras de insectos como mosquitos, jejenes, bichos colorados, garrapatas o artrópodos parásitos de frutas y cereales como también pulgas de los perros, gatos o la pulga humana. Si bien no ha podido confirmarse el rol de los ácaros, estos también estarían involucrados como agentes causales

Diagnóstico diferencial :debe realizarse con la sarna, síndrome de Gianotti- Crosti, varicela y urticaria.

Tratamiento: desinfección ambiental y de la ropa, uso de antihistamínicos, y lociones con calamina. Las lesiones impetiginizadas secundariamente deben tratarse con ATB orales o de uso tópico

## **SARNA**

Silvia T. Pueyo

Coordinadora de Dermatología, Hosp. Materno Infantil de San Isidro.

Vice- Directora de la Carrera de Especialistas en Dermatología Pediátrica.

Facultad de Medicina UBA.

La sarna es una ectoparasitosis contagiosa producida por un ácaro, el *Sarcoptes scabiei humanus* (Sarcoptidae, Acari), parásito de la piel que afecta a otros mamíferos, existiendo especificidad de especie. La infestación de animales puede pasar al hombre y viceversa, pero se autolimita estableciéndose sólo en el huésped correspondiente.

**Estos ácaros son arácnidos muy pequeños, miden 0.2 mm el macho y 0.4 mm la hembra, que viven en la piel cavando túneles subcórneos paralelos a la superficie. El ciclo completo del ácaro dura 2 semanas. La hembra deposita alrededor de 24 huevos en las galerías, la larva recién nacida migra hacia los folículos pilosos, siguiendo dos estados ninfales. Las hembras jóvenes se aparean en el huésped y perforan nuevos túneles. El prurito se debe a la formación de los túneles y la alimentación del ácaro. El contagio es directo o a través de fomites.**

**Clínica:** El primer contacto con el ácaro no produce prurito, apareciendo éste varias semanas después. La erupción es polimorfa constituida por lesiones específicas (túnel, vesícula acariana) e inespecíficas (la mayoría), piógenas e hiperérgicas, producidas por el rascado y la sensibilización al ácaro, con una distribución particular. Las lesiones específicas se hallan preferentemente en los pliegues de la muñeca y el codo, los espacios interdigitales, las areolas de las mujeres, los genitales de los varones y palmas y plantas en los lactantes. Las lesiones inespecíficas predominan en el abdomen, las nalgas, la cara interna de los muslos y las axilas. Las complicaciones de la sarna son la eccematización y la impetiginización.

Existen dos formas clínicas especiales:

- 1) la sarna costrosa o de Noruega, en pacientes inmunocomprometidos o con síndrome de Down, altamente contagiosa por la cantidad de ácaros;
- 2) la sarna nodular, con nódulos amarronados, deshabitados, muy pruriginosos que representan hipersensibilidad a la cutícula del parásito.

**Diagnóstico:** es clínico y se basa en el prurito, el polimorfismo y la distribución lesional y el medio epidémico. El diagnóstico diferencial se plantea con la dermatitis atópica, el prurigo, el síndrome de Gianotti Crosti y el liquen.

**Tratamiento:** debe ser familiar y simultáneo, los días 1, 5 y 8 siguiendo el ciclo del parásito. La elección del preparado dependerá de la edad del paciente. Menores de 1 año: azufre precipitado entre 3 y 6% en vaselina o Bálsamo del Perú al 20% en lanovaselina. Mayores de 1 año: permetrina al 5%, aplicada de cuello para abajo. En la sarna costrosa se usa ivermectina VO y en la nodular, esteroides tópicos.

# CAPITULO ALERGO INMUNO-DERMATOLOGÍA

## TERAPÉUTICA TÓPICA

### TERAPÉUTICA TOPICA EN DERMATOALERGIA

Tiscornia J.\*, Molezzi A\*\*, Demarchi M\*\*, Mozzone R\*\*.

\*Médico Dermatólogo. Médico de Planta.

\*\*Médica Curso Superior de la Carrera de Especialista en Dermatología SAD-UBA.

Unidad de Dermatología Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich.

hargerich@elsitio.net

### CONCEPTOS DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

**El tratamiento tópico es la medicación utilizada para tratar un proceso cutáneo mediante su aplicación directa sobre la piel.**

La piel no constituye una barrera del tipo todo o nada a la absorción de fármacos; puede funcionar como reservorio de agentes farmacológicos, en especial drogas lipofílicas.

Hoy sabemos que la vía de absorción transepidérmica es una opción para la administración de un fármaco. En las primeras horas difunden las sustancias polares a través de los orificios foliculares y conductos sudoríparos y en las horas posteriores, las no polares son difundidas a través de los lípidos de las proteínas filamentosas del epitelio.

**El estrato córneo es el factor determinante principal de la difusión de los compuestos hacia el interior del cuerpo. La droga que ingresa en el estrato córneo deben pasar a través del lípido intercelular (barrera hidrófoba), aunque también es posible que los compuestos ingresen en el interior de los corneocitos.**

**La velocidad de difusión de un fármaco a través de la membrana epidérmica es proporcional a su concentración, superficie de aplicación y constante de difusión entre el vehículo y el estrato córneo. La difusión a través del estrato córneo es muy inferior a la prevista de acuerdo con el radio de la molécula y la viscosidad del medio, y este fenómeno ha sido atribuido al trayecto tortuoso que deben seguir las moléculas para atravesar los dominios lipídicos intracelulares.**

Lo que sucede una vez que la sustancia atraviesa el epitelio (absorción a circulación, penetración a través de dermis o hipodermis, o fijación) depende de las propiedades físico químicas de las distintas moléculas. El grado de hidrofobia, el peso molecular y la carga iónica determinan el grado de oferta transdérmica de un compuesto dado, por ejemplo moléculas polares, como la urea, se asocian con un coeficiente de permeabilidad más alto. Otros factores que aumentan la absorción de las sustancias a través de la piel son: el aumento del área expuesta al fármaco, el lavado previo (agua, detergentes aniónicos) de la piel y la aplicación con oclusión (nylon, guantes, membrana hidrocoloide), esto último disminuyendo la evaporación, la pérdida por roce y aumenta la vascularización.

La piel del niño, con óptima hidratación cutánea absorbe mejor que la del anciano y las diferencias estructurales de la piel según el área corporal a tratar también influyen; ej: palmas, plantas rodillas, glúteos y tronco son de baja penetración, mientras que cara, cuero cabelludo y escroto se caracterizan por su alto nivel de absorción. En el caso de enfermedades de la piel asociadas con una disminución de la eficacia de la barrera cutánea (ej: eczema, psoriasis) el defecto funcional de la capa córnea (ej: descamación, hiperqueratosis) determina una alteración en la capacidad de absorción aumentándola o disminuyéndola según la característica del proceso. Por ejemplo, estadios diferentes de una misma enfermedad puede variar esta propiedad: la liquenificación disminuye el grado de absorción en comparación al eccema agudo donde ésta se encuentra aumentada.

## CÓMO SE COMPONE UN MEDICAMENTO DE USO TÓPICO? TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA LOCAL

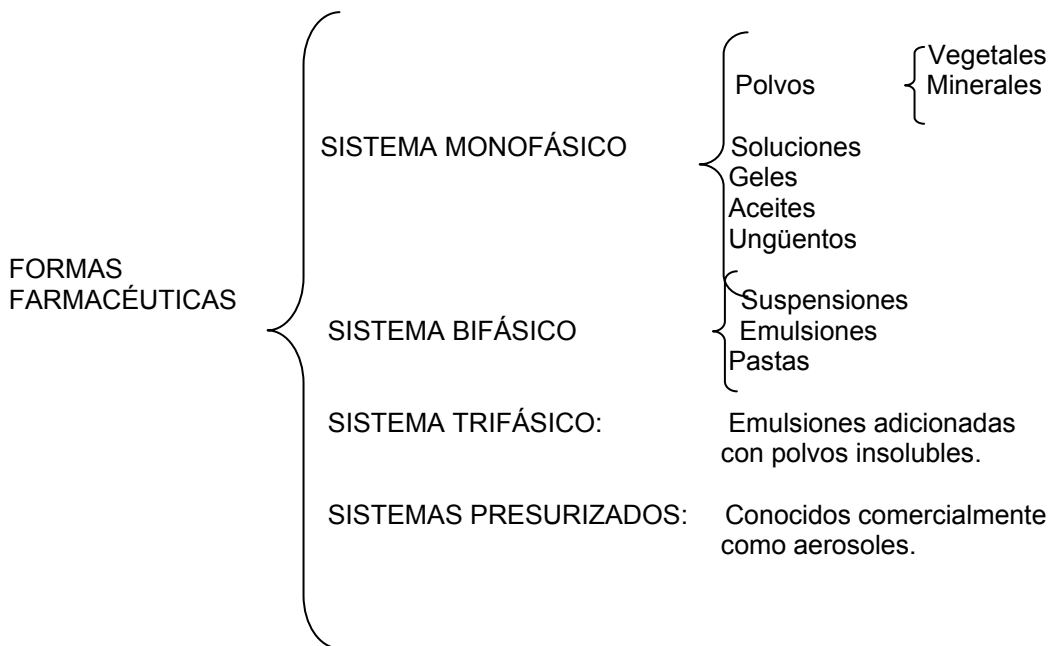
Debe asegurarse la correcta elección y concentración del principio activo. El vehículo debe ser adecuado para transportar dicha medicación activa.

**Elementos básicos:** polvo, agua, grasas

**Agentes tensioactivos:** aniónicos, no iónicos, catiónicos, anfóteros.

**Terapéutica dermatológica local:** elementos básicos + agentes tensioactivos

### FORMAS FARMACÉUTICAS MÁS EMPLEADAS



**Polvos:** Se los utiliza con el objetivo de aumentar la superficie cutánea efectiva, por su acción lubricante actúan evitando la inflamación, se los utiliza en zonas húmedas o sujetas a roces continuos y donde no es conveniente el uso de ungüentos o cremas grasas que, por su carácter oclusivo, pueden aumentar la maceración.

Actúan, además, como absorbentes y secantes.

Los mas utilizados son: a) Inorgánicos: oxido de cinc, calamina, talco, bismuto.

b) Orgánicos: almidón de arroz trigo y papa.

**Grasas:**

**Sólidas**

**Minerales:** Son hidrocarburos saturados sólidos. Se obtienen por destilación del petróleo.

Ej.: vaselina sólida, muy utilizada por su inocuidad, gran poder oclusivo, lubricante y estable

**Vegetales:** Manteca de cacao, aceite de coco, aceites hidrogenados.

**Animales:** Grasa vacuna de cerdo.

**Líquidas:**

**Minerales:** Vaselina líquida.

**Vegetales:** Aceite de oliva, lino, maní.

**Animales:** Aceite de hígado de bacalao, tiburón.

**Sintéticos:** Polietilenglicol.

**Ungüento:** Son formas farmacéuticas monofásicas, de consistencia blanda, con punto de ablandamiento próximo a los 37° C, no son sistemas emulsionados.

**Hidrófobos:** Repelen el agua, difunden por la piel sin traspasar la capa córnea y el canal pilosebáceo.

Se utilizan grasas minerales como la vaselina sólida y vaselina líquida.

*Tienen un alto porcentaje de oclusividad.*

**Hidrófilos:** Formados por sustancias hidrosolubles, polietilenglicoles.

Son miscibles y solubles en agua, estables, buena absorción por piel y mucosas, muy usados en la industria farmacéutica.



**Emulsiones:** Son sistemas bifásicos. Una emulsión puede ser líquida o semisólida. Consiste en dos líquidos insolubles el uno en el otro.

Pueden clasificarse en: O/W Aceite en agua, representado por las cremas evanescentes.

W/O Agua en aceite, su ejemplo son las cremas grasas.

Son utilizadas en dermatosis agudas o subagudas, cuando se requiere una rápida absorción del fármaco y breve permanencia del vehículo sobre la superficie cutánea.

**Cremas:** Cuando una emulsión tiene un aspecto semisólido se la denomina crema.

**Pastas:** Son sistemas bifásicos. Combinan agua con grasas o agua con polvos. No son sistemas emulsionados, por lo que puede ser necesario agitarlos. Son útiles en procesos inflamatorios y exudativos como la dermatitis del pañal.

**Geles:** Son elementos monofásicos, no grasos, en los cuales el vehículo principal es el agua, al que se le aumenta la viscosidad mediante el uso de diferentes hidrocoloides hasta llegar a la forma de gel.

**Hidrocoloides:**

**Naturales:** Gomas, almidones, pectinas, alginatos

**Sintético:** Metil celulosa, carboximetil celulosa.

A los geles se los utiliza fundamentalmente en zonas pilosas o en procesos agudos, debido a su alto contenido acuoso. Son de alto valor cosmético.

**Laciones:** Se clasifican como soluciones y suspensiones.

**Soluciones:** Sistemas monofásicos.

**Pueden ser:**

**Acuosas:** el principio activo se solubiliza totalmente en agua.

Ej. : agua blanca del Codex, solución fisiológica, permanganato de potasio, etc.

**Hidroalcohólicas:** el solvente esta constituido por alcohol y agua, son mas irritantes pero tienen mayor penetración.

Ej. : laciones capilares.

**Volátiles:** el solvente es un compuesto orgánico volátil.

Ej. : éter, acetona, alcohol puro. Son de escasa utilidad en la practica diaria por ser irritantes.

**Suspensiones:** Son sistemas bifásicos. Están constituidos por dos elementos insolubles, generalmente polvo y agua. De acuerdo la cantidad de polvo varia su consistencia. En la actualidad se utilizan las de bajo porcentaje de polvos en las cuales los principios activos[ oxido de zinc, calamina, azufre, etc) son suspendidos en un vehículo de agua o soluciones hidroalcohólicas.

Ej. : Caladryl, Piracalamina, etc.

**Aerosoles:** Son suspensiones de pequeñas partículas sólidas o líquidas en el seno de un gas.

**Inhalatorios y tópicos.**

## TRATAMIENTO TÓPICO DE LAS DERMATOSIS ALÉRGICAS.

**I) Medidas generales.** Estas se basan en:

1) Evitación de irritantes y alérgenos. Deberá instruirse al paciente independientemente de si se trata de una dermatitis irritativa o alérgica de evitar jabones, detergentes, solventes resinas sintéticas, pinturas, témperas y otras imposibles de numerar y que surgen del interrogatorio y de la actividad que realice el paciente.

2) Protección: Guantes protectores de algodón interno y de látex externo es una medida racional cuando el paciente debido a sus actividades no puede evitar al contactante .

3) Uso de jabones, detergentes sintéticos , cosméticos de conocida composición química y propiedades ( hipoalergénicos, sin el agregado de colorantes, perfumes y preservantes).

4) Hidratación y lubricación. Uso de emolientes en forma reglada.

**II) Corticoides tópicos:**

La acción del corticoide se realiza a través de su unión con el ADN nuclear, esta unión produce proteínas con acción antiinflamatoria que inhiben la enzima fosfolipasa A2. Esta acción se traduce en una disminución de la producción de prostaglandinas, leucotrienos, y factor activador de plaquetas. Un efecto inmediato de la aplicación del corticoide es la vasoconstricción que disminuye la el edema tisular y el eritema. Además produce una disminución de células inflamatorias como neutrófilos, linfocitos, monocitos y células de Langerhans.

La potencia de un corticoide tópico se mide por su efecto vasoconstrictor. Como ejemplo podemos citar:

Muy alta potencia: 17 propionato de clobetasol ungüento.

**Alta potencia: 17 propionato de betametasona 0,05%**

**Potencia moderada: furoato de mometasona 0,1% crema, loción.**

**Potencia baja: acetónida de triamcinolona 0,025%.**

**Potencia muy baja: Hidrocortisona 1% crema**

La lista de productos comerciales es muy extensa y deberá tenerse en la práctica diaria una o mas drogas de referencia de cada grupo para poder indicarla con conocimiento de su farmacocinética . La prescripción de un corticoide tópico está supeditada al estadio de la dermatosis alérgica que nos ocupa (aguda, subaguda o crónica), al área anatómica a tratar de acuerdo a su localización y extensión, a la edad del paciente y a las patologías cutáneas y sistémicas concomitantes.

**III) Medidas terapéuticas complementarias o adyuvantes. Compresas, balneoterapia, cura oclusiva, uso de antibióticos tópicos.**

# **CAPITULO ALERGO INMUNO-DERMATOLOGÍA**

## **URTICARIA**

### **CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO DE URTICARIAS**

Dra. Lilian Moyano de Fosatti  
Médica dermatóloga Htal. de Clínicas

**En forma algo arbitraria se ha fijado el límite de 6 semanas para separar una urticaria aguda de una crónica. Ésta es una primera clave. Retrospectivamente, entonces, si una persona lleva más de 6 semanas padeciendo un brote de urticaria, hablaremos de urticaria crónica. Esto plantea una dificultad: generalmente es más fácil encontrar la causa de una urticaria aguda que la de una crónica. De todos modos, en términos generales, es universalmente aceptado que más de la mitad de las urticarias se resuelven, con tratamiento o sin él, sin haber arribado a la detección de la causa de la misma. Y esto es muy importante. Porque identificar la causa, previene las recidivas de una afección que afecta -a veces en forma considerable- la calidad de vida, y que incide en un 15% de la población.**

**Luego de saber si estamos ante una urticaria aguda o crónica, tendremos que determinar si estamos ante una urticaria por contacto, una urticaria por inmunocomplejos o una urticaria física. Si los datos que obtenemos excluyen estos tipos de urticaria, estaremos ante una urticaria común u ordinaria.**

**La urticaria por contacto no es infrecuente. Puede ser alérgica o no alérgica. Por lo general el paciente sabe cuál es la causa que la ha producido en el sitio de contacto con el alérgeno. Las zonas más frecuentemente afectadas son las manos y los alrededores de la boca, consecuencia del contacto o la manipulación de alimentos, de aditivos de los mismos, de medicamentos, saliva de animales, pólenes, orugas, guantes de goma, algas y líquenes. En la industria una causa puede ser el persulfato de amonio en los peluqueros. El diagnóstico puede hacerse con una prueba de contacto abierta o cerrada, leída a los 20-30 minutos en lugar del patch test después de 48 horas.**

Las urticarias por inmunocomplejos suelen ser intermitentes y tener como afectación histopatológica una venulitis. Clínicamente es clave para el diagnóstico la persistencia de las ronchas por más de 24 horas, la sensación quemante unida a la del prurito, la posibilidad de que ocasionen dolor y en raros casos ampollas. El síntoma clínico que afecta a más del 50% de los que la padecen son las artralgias, usualmente erráticas. En un 20% de casos puede haber dolor abdominal, náuseas y vómitos. Otro 20% puede tener compromiso pulmonar que puede llegar a la enfermedad obstructiva crónica en fumadores. Entre un 5 y 10 % de los consultantes pueden tener proteinuria y hematuria que, en ausencia de enfermedad del tejido conectivo, es improbable que lleve a una enfermedad renal severa. Raramente puede haber Raynaud, linfadenopatías y esplenomegalia, conjuntivitis, epiescleritis, uveítis, síntomas de pseudotumor cerebral, miositis, compromiso de pleura y pericardio. El diagnóstico se confirma por el estudio histopatológico que mostrará un endotelio prominente en los pequeños vasos, extravasación de glóbulos rojos, infiltrado celular perivenular rico en neutrófilos, leucocitoclasia, y depósitos fibrinoides dentro y alrededor de los vasos sanguíneos. Este tipo de urticaria corresponde a una hipersensibilidad de tipo III. El dato de laboratorio más frecuente es el aumento de la eritrosedimentación. En un 50% de casos puede hallarse hipocomplementemia y el compromiso sistémico debe investigarse exhaustivamente. En una proporción alta de casos hay inmunocomplejos circulantes, depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las paredes vasculares con consumo del mismo.

Para saber si estamos ante una urticaria física, el dato más importante es la historia clínica. Este tipo de urticarias tiene la ventaja de que se ubica bastante fácilmente la causa, lo cual no es fácil en la mayoría de las urticarias, pero tiene también la desventaja de ser de duración prolongada y de manejo difícil. Entre las urticarias físicas, el dermatografismo es bastante frecuente, principalmente en adultos jóvenes. Puede ser exagerado en algunos casos y en pocos de ellos acompañarse de prurito: se habla entonces de dermatografismo sintomático. Éste puede tener base inmune. Una forma de diagnosticarlo es usando un instrumento calibrado, el Dermográfometro, cuya presión puede predeterminarse. Ejerciendo sobre la piel una presión de 36 g por mm cuadrado, se provoca una roncha lineal acompañada de prurito, dentro de los 10 minutos.

Otro tipo de urticaria física, la urticaria por presión, es poco común en forma aislada (2% de las urticarias), pero puede acompañar un 37% de urticarias crónicas aún cuando el paciente no la identifique hasta que sea interrogado al respecto. La roncha aparece en el sitio donde se ejerció una presión sostenida entre 30 minutos y 9

horas después, y persiste 12 a 72 horas. Aparece en sitios donde las ropas presionan, en las manos luego de un trabajo manual, en las nalgas luego de permanecer sentado, en las plantas de pies luego de caminar. Usualmente son dolorosas más que pruriginosas, especialmente en plantas y cuero cabelludo. Síntomas y signos como malestar, estado pseudogripal, artralgias, mialgias y leucocitosis, pueden acompañarla. La prueba objetiva se hace con un dermatógrafo predeterminado a 100g por mm cuadrado presionando perpendicularmente la espalda por 70 segundos o usando una barra con pesas de 2,5 kg durante 20 minutos. La respuesta es positiva cuando las lesiones induradas aparecen en el sitio de prueba dentro de las 6 horas. Un dato interesante es que las áreas afectadas suelen ser refractarias a lesiones inducidas por presión durante 48 horas.

El angioedema vibratorio es muy raro y las primeras descripciones fueron formas familiares, si bien puede ser adquirido. El estímulo desencadenante es uno que provoque vibración y puede ser "jogging", fricción vigorosa con toalla, manipular máquinas cortadoras de césped o martillo neumático, etc. Ronchas con prurito aparecen en pocos minutos y duran pocas horas. Puede acompañarse de eritema y cefaleas.

La urticaria localizada por calor es una de las formas más raras de urticaria física, en cambio la urticaria colinérgica no es infrecuente. Las ronchas aparecen luego del sudor causado por aumento de la temperatura corporal, emoción, o estímulos gustativos: comidas picantes por ejemplo. Se observa en adolescentes de ambos sexos, con más frecuencia en meses invernales y puede ser familiar. Aparece pocos minutos después del estímulo y es característico el tamaño pequeño de las ronchas (1 a 3 mm), acompañadas o no de un halo eritematoso. Para confirmar el diagnóstico de urticaria colinérgica, se puede apelar a un baño caliente de 42 grados durante 15 minutos o a un ejercicio en ambiente caldeado.

En una muy escasa proporción de casos la urticaria por frío puede ser secundaria a crioproteínas y se acompaña entonces de Raynaud, púrpura o necrosis de piel. Las crioglobulinas pueden ser idiopáticas o por enfermedad del tejido conectivo, leucemia linfática crónica, mieloma, o enfermedades infecciosas, incluyendo mononucleosis. La urticaria por frío ocurriría en 3% de pacientes con crioglobulinas.

El resto de las urticarias por frío son idiopáticas, existiendo una rara forma familiar autosómica dominante, una forma adquirida de eritema por contacto con frío y, de lejos la más frecuente, la urticaria por contacto por frío inmediata. Esta urticaria puede aparecer a cualquier edad, pero se ve más en adultos jóvenes. Puede ser precedida por infecciones virales del tracto respiratorio superior, por mononucleosis infecciosa o por picaduras de insectos. Ocurre en minutos posteriores a la exposición al frío, y dura hasta 1 hora. Estímulos especialmente efectivos son el viento y la lluvia fríos. La ingestión de bebidas frías puede provocar edema en boca y faringe. Puede acompañarse de síntomas como cefaleas, palpitaciones y pérdida de conocimiento. Se asocia frecuentemente con dermatografismo y puede persistir por años. La clave para el diagnóstico consiste en aplicar contra la piel un cubo de hielo en una bolsa de plástico durante 20 minutos: la roncha aparece en 15 minutos aproximadamente.

La urticaria acuagénica es bien identificada por el paciente y la provoca el agua a cualquier temperatura. Puede parecerse clínicamente a la urticaria colinérgica y difiere del prurito acuagénico, en el que no se evidencian ronchas y puede anteceder por años a una policitemia vera.

La urticaria solar es rara, puede estar inducida por radiaciones ultravioletas o por luz visible. Se observa en ambos sexos y a cualquier edad. Puede ocurrir espontáneamente como forma de sensibilidad tipo I en respuesta a un antígeno cutáneo, o inducida por un fotoalergeno. Irritación y eritema aparecen entre 5 y 10 minutos posteriores a la exposición, y si ésta continúa, se evidencian pápulas o placas de 2 a 3 cm. Hay una clara demarcación con el sitio cubierto por ropas y no afecta por lo general a las zonas habitualmente expuestas al sol como cara y manos.

Excluidas las urticarias por contacto, por inmunocomplejos, y físicas, queda la urticaria común, que representa alrededor del 72% de esta patología. La histopatología no es una clave diagnóstica dado que no es específica. Puede indicarse un hemograma para plantear la posibilidad de una eosinofilia como expresión de una parasitosis intestinal y una eritrosedimentación para marcar la búsqueda de posible focos infecciosos. Fuera de ello abundar en el pedido de tests y análisis redundará en pérdida de tiempo y escaso beneficio.

La mejor arma diagnóstica, la más efectiva, es el interrogatorio. Normalmente en la primera consulta se largan disparadores y en la segunda el paciente consultante puede haber pesquisado la o las causas de su afección. Según las modalidades hay quien prefiere entregar al paciente un formulario escrito para que lo revise en su casa o hacer directamente las preguntas que parezcan más convenientes y que orienten al paciente en esta casi detectivesca búsqueda del agente causal de la urticaria.

# CAPITULO ALERGO INMUNO - OFTALMOLOGÍA

## BLEFARO-CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

Dr. Ricardo Brunzini.

Se llama **conjuntivitis** a la inflamación de la conjuntiva que generalmente presenta hiperemia conjuntival asociada a un exudado y quemosis. Se denomina **blefaritis** al compromiso inflamatorio de los tejidos palpebrales (piel, pestañas, glándulas de Meibomio y de Zeiss, tarso y conjuntiva tarsal) pudiendo involucrar la piel de los párpados. Ambas entidades pueden manifestarse en forma separada o lo que es más habitual, en forma conjunta. Es por eso que a continuación se engloban los puntos más relevante de estas patologías hablando de las conjuntivitis.

### Clasificación de las Conjuntivitis

#### De acuerdo a su fecha de comienzo:

- Hiperaguda
- Aguda
- Crónica (siendo las más frecuentes las alérgicas)

#### De acuerdo a su etiología:

- Infecciosas: bacterianas, víricas, micóticas, parasitarias.
- Tóxicas: medicamentosas.
- Alérgicas.

### CONJUNTIVITIS ALÉRGICAS

La alergia ocular no siempre se acompaña de reacción alérgica en el resto del cuerpo y viceversa. Esto explica el hecho de que estudios y tratamientos que no sean enfocados especialmente al ojo, no resulten adecuados ni efectivos.

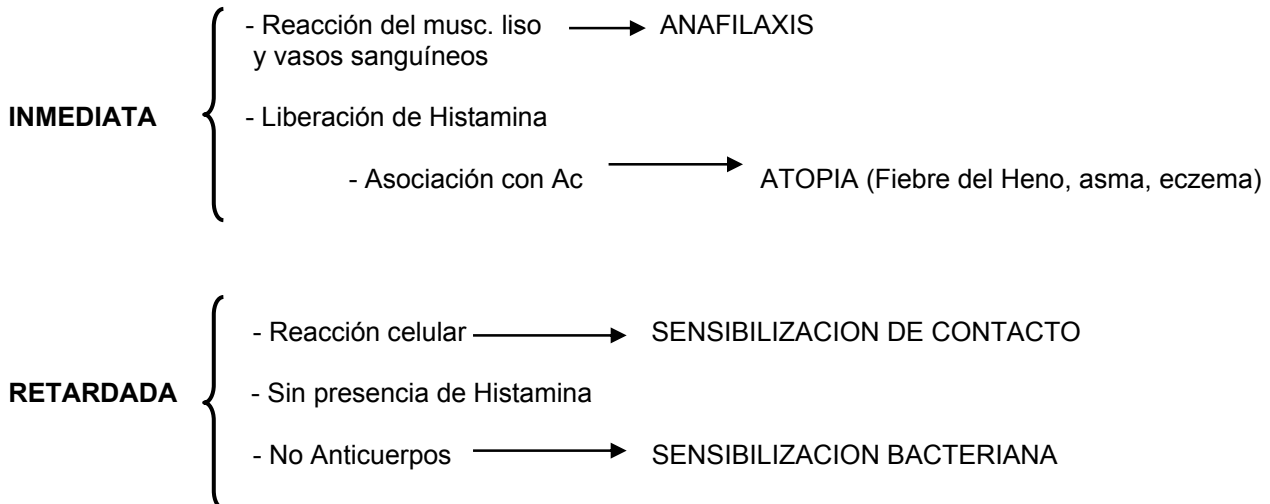
Hoy en día existen pruebas como la investigación de IgE lagrimal total y específica que son más precisas para el diagnóstico al ser locales. No hay que olvidar que la conjuntiva fue uno de los primeros órganos utilizados para probar la sensibilidad a drogas. Sin embargo, a veces la reacción alérgica es global y simultánea abarcando al cuerpo y al ojo, como por ejemplo son los casos del asma, rinoconjuntivitis, la urticaria generalizada y en párpados el edema angioneurótico.

De acuerdo con sus diversas formas de presentación la alergia ocular puede presentarse así:

- **Sin sintomatología:** ligera hiperemia y papilas pequeñas (descubrimiento semiológico)
- **Con sintomatología:** inespecífica: fotofobia, astenopía, cefaleas. Esta variedad pasa siempre inadvertida y un dudoso y potencial astigmatismo es probablemente la causa. La eversión del párpado superior permitirá observar micropapilas y discreta hiperemia, especialmente en primavera.
- **Con sintomatología específica:** picazón, hiperemia evidente, quemosis, lagrimeo, secreción serosa, mucosa o mucosa espesa, edema y enrojecimiento palpebral.

Todas estas manifestaciones ceden con esteroides tópicos y/o generales rápidamente sin capacidad de recidiva. De no ser así lo más probable es que no se trate de una alergia.

## TIPOS DE REACCIÓN ALÉRGICA



### 1- CONJUNTIVITIS POR FIEBRE DEL HENO

Es una forma de enfermedad atópica con susceptibilidad hereditaria, cuya incidencia está relacionada con las estaciones en las que se produce liberación de pólenes. El contacto con los alérgenos, provoca una respuesta inflamatoria con liberación de histamina por parte de las células cebadas activadas por las IgE.

La clínica se caracteriza por edema, hiperemia conjuntival y palpebral, prurito, humedecimiento de los ojos. A menudo se asocia con rinorrea. A la exploración la conjuntiva aparece pálida debido al intenso edema, que suele establecerse en forma brusca.

Para su tratamiento se administran antihistamínicos por vía sistémica. Los corticoides de acción local son de poca utilidad. La vacunación frente al alérgeno causal reduce la intensidad de la enfermedad en algunos individuos.

### 2- QUERATOCONJUNTIVITIS ATOPICA

Excepcionalmente es anafiláctica. La respuesta llega en forma rapidísima (minutos). Puede ser aguda o crónica.

La forma **aguda** es más frecuente en primavera con los pólenes. Afecta principalmente a niños y adolescentes en épocas calurosas, en la que se presentan unas típicas papilas “en adoquín” en la conjuntiva del tarso. El epitelio queratinizado de estas papilas puede erosionar la cornea subyacente, ocasionando sensación de cuerpo extraño.

La forma **crónica** muestra papilas en sus tarsos superiores, manteniéndose durante todo el año con periodos de exacerbación.

La piel de los párpados adquiere un aspecto escamoso y reseco. La conjuntiva está pálida y con la córnea puede desarrollar cicatrización en estadios avanzados.

Una complicación frecuente de esta enfermedad es la blefaritis estafilocócica, que cursa con escamas y costras sobre la piel palpebral.

En estadios finales pueden llegar a producir modificaciones estructurales de párpados y conjuntiva.

Su tratamiento suele ser muy difícil pero es duradero. Consiste en antihistamínicos y corticosteroides locales que se administran fundamentalmente para aliviar los síntomas.

### 3- CONJUNTIVITIS VERNAL

Es una conjuntivitis papilar, bilateral aunque asimétrica, estacional, de comienzo rápido pero que luego se cronifica y frecuente en la primera década de la vida.

La sintomatología depende del estado evolutivo, por lo que cuanto más se va acentuando la inflamación y el tamaño de las papilas en la conjuntiva tarsal superior, mayor serán la picazón, la fotofobia, la sensación de cuerpo extraño y la presencia de secreción mucosa, que es espesa, filante y muy adherente.

Entre otros signos se observa lagrimeo, pseudoptosis, gran desarrollo de las pestañas, a veces queratocono, con alguna frecuencia astigmatismo miópico y acompañados de otras manifestaciones alérgicas sistémicas como asma, rinitis, urticaria que suelen también estar presentes en familiares al mismo tiempo.

Existen cuatro formas de presentación: **tarsal**, que es la más común, **límbica**, **bulbar** y mucho más raramente **corneal**. Es importante destacar que en la forma **tarsal** hay presencia de papilas pequeñas, medianas y grandes, lo que determina su grado. En esta enfermedad, cuando se trata de papilas pequeñas y medianas es muy útil el empleo de fluoresceína al 1%, pues se destaca con luz de cobalto merced al contorno que dibuja y que da origen al "retículo fluoresceínico",

En la forma **límbica** suelen resaltarse los puntos de Trantas, que son acúmulos de eosinófilos y células epiteliales.

El diagnóstico se asegura cuando en el examen directo se observa un gran número de eosinófilos y granulaciones eosinofílicas libres. La IgE sérica y lagrimal totales pueden estar elevadas con frecuencia.

Desde hace más de 20 años el tratamiento con mejor respuesta, consiste en aplicar en cada párpado superior, en la forma tarsal, de 10 a 20 mg de acetona de Triamcinolona, por la vía subconjuntival, a través de la piel palpebral y supratarsal; y subconjuntival bulbar en la forma límbica.

La mejoría ya se observa a las 24 hs. de la inyección y se mantiene por 2 o 3 meses sin otro tratamiento, pudiéndose repetir 2 veces por año. Es prudente vigilar la presión intraocular y la transparencia del cristalino. También hay que tener en cuenta, en casos con sintomatología atenuada, el cromoglicato sódico y la ciclosporina tópica.

#### **4- CONJUNTIVITIS DE CONTACTO**

La atopía no es esencial. La respuesta es retardada. Puede generar conjuntivitis o dermato-blefaroconjuntivitis. Los parches cutáneos son positivos (1 a 5 días). Es causada por fármacos como, atropina, antiherpéticos, timerosal, clorohexidina, y todo tipo de cosméticos (rimmel, delineador, esmaltes para uñas, cremas, etc.). El tratamiento consiste en interrumpir su uso y emplear medicación antialérgica.

#### **5- CONJUNTIVITIS MICROBIOALÉRGICAS**

La atopía no es esencial. La respuesta es retardada. Se debe a productos de microorganismos. Las pruebas cutáneas son positivas entre las 24 y 48 hs.

Es la causante de la conjuntivitis, bléfarconjuntivitis y queratoconjuntivitis flictenular.

Sus agentes causantes son el estafilococo, cóndida, bacilo de Koch, virus y helmintos.

Sus manifestaciones patológicas comprenden queratitis epitelial tóxica inferior, úlceras catarrales e infiltrados corneales marginales, límbicos y conjuntivales bulbares. También cicatrices y neovasos. Se debe de agregar blefaritis ciliar eczematoide.

Las condiciones para el desarrollo de las conjuntivitis microbioalérgicas son:

- Cronicidad o repetidas infecciones
- Formación de exotoxinas antigénicas y sustancias sensibilizantes.

El tratamiento con ATB local de las flictenas dependerá del agente causal, siempre acompañado de higiene de los bordes palpebrales.

## **Tratamiento Tópico de la Alergia Ocular**

**Dr. Alejandro J. Aguilar**

Las alergias oculares deben ser tratadas localmente. La farmacocinética, seguridad y eficacia de las medicaciones tópicas hacen que mastocitos, receptores histamínicos y mediadores inflamatorios puedan ser inmediatamente alcanzados por la aplicación de altas dosis de diferentes tipos de medicamentos de acción local, por lo esta vía de administración debe ser considerada de primera elección. Los agentes sistémicos son ocasionalmente necesarios como terapéutica coadyuvante.

Un número importante de agentes farmacológicos como antihistamínicos, estabilizadores del mastocito, antiinflamatorios no esteroides, corticoesteroides e inmunomoduladores, están a nuestro alcance para el tratamiento de las alergias oculares.

### Antihistamínicos:

Antagonistas de los receptores  $H_1$  son utilizados para el tratamiento de la alergia ocular. Los antihistamínicos compiten selectivamente con la histamina en el bloqueo de los receptores histamínicos en conjuntiva y párpados. La administración tópica de antihistamínicos en la superficie ocular permite alcanzar altas concentraciones de la droga en el sitio de acción, produciendo un rápido efecto sobre signos y síntomas, sin la presencia de efectos colaterales sistémicos. Sin embargo, no inhiben otros mediadores proinflamatorios como prostaglandinas y leucotrienos, y tienen un corto efecto de acción (2-4hs.).

Su uso debe ser monitoreado en pacientes portadores de glaucoma de ángulo estrecho.

Los más recientes antihistamínicos incorporados incluyen a la Levocabastina (HCL) al 0.05% y al Difumarato de Emedastina al 0.05%. Estos antihistamínicos anti  $H_1$  son muy efectivos en el control de la picazón y presentan además acción sobre los receptores  $H_2$ , por lo que reducen la congestión (ojo rojo). Por su período de acción (3-4hs.) están indicados más de 4 veces por día.

La Emedastina, está indicada en niños de 3 a 16 años.

### Estabilizadores del Mastocito:

Los estabilizadores del mastocito previenen su degranulación y la consecuente liberación de histamina y otros mediadores neoformados. Consecuentemente, previenen la quimiotaxis de eosinófilos y su activación, así como también la liberación de mediadores como el Complejo Básico Mayor Proteico.

Si bien son efectivos cuando son utilizados de manera profiláctica, no tienen acción sobre síntomas preexistentes.

Los estabilizadores del mastocito de uso corriente incluyen a la Lodoxamida y al Cromoglicato de Sodio. La Lodoxamida es más potente que el cromoglicato, y está indicada para el tratamiento de la queratoconjuntivitis atópica y de la queratoconjuntivitis vernal.

Se recomienda una dosis diaria de cuatro aplicaciones que puede reducirse a dos luego de 5 a 7 días de iniciado su uso.

Pueden utilizarse en niños mayores de dos años de edad.

Recientemente, se ha incorporado un nuevo estabilizador del mastocito: el Pemirolast.

### Antiinflamatorios No Esteroides (AINES):

Los AINES alivian la picazón al bloquear la cascada del Ácido Araquidónico, inhibiendo la liberación de prostaglandinas y tromboxanos. Sin embargo, no tendrían efecto sobre la liberación de mediadores preformados y sobre leucotrienos.

Existen un gran número de AINES de uso tópico, pero sin embargo el único indicado para el tratamiento del prurito provocado por la conjuntivitis estacional es el Ketorolac al 0.5%. No es efectivo para el alivio de la congestión, y tiene menor efecto que los antihistamínicos.

Su dosis es de 4 veces por día.

Puede presentar efectos anestésicos sobre la córnea, por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes que cursen con ojo seco asociado.

### Corticoesteroides:

Los corticoides inhiben la cascada del ácido araquidónico y la formación de mediadores inflamatorios como las citoquinas, lo que resulta en un rápido bloqueo del aumento de la permeabilidad vascular y del flujo de mediadores inflamatorios.



Presentan efecto antiinflamatorio e inmunosupresor inespecífico.

Los corticoesteroides utilizados en el tratamiento de la alergia ocular son el Loteprednol en sus dos concentraciones (0.2 y 0.5%) y puede ser indicado en el tratamiento de la conjuntivitis papilar gigante. Su dosis es de 2 a 4 veces por día.

Otros corticoesteroides incluyen a: Fluometolona, Prednisolona y muy recientemente a la Rimexolona.

El uso de corticoesteroides de depósito como la Triamcinolona de aplicación inyectable en los fondos de saco conjuntival, está indicado en formas alérgicas graves asociadas a papilas gigantes.

La administración tópica de esteroides esta asociada al desarrollo de cataratas y glaucoma, por lo que su uso debe estar permanentemente vigilado. Reacciones adversas como las infecciones secundarias de córnea y conjuntiva, bacterianas o virales, pueden presentarse con su uso.

#### Antihistamínicos con acción Estabilizadora del Mastocito. Acción dual:

Los antihistamínicos con acción estabilizadora del mastocito controlan los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica durante su fase aguda, y previenen la degranulación del mastocito.

Los Antihistamínicos de acción dual son la Olopatadina (HCL) al 0.1%, el Fumarato de Ketotifeno al 0.05% y al 0.1% y la Azelastina.

Su dosis es de 2 a 4 veces por día.

La Olopatadina es segura para ser usada en niños desde los 3 años de edad.

#### Inmunomoduladores:

Recientemente se ha incorporado al tratamiento de algunas de las formas clínicas de la alergia ocular a la Ciclosporina al 2%.

Su efecto inmunomodulador está dado por su acción sobre los linfocitos T y sobre citoquinas como la IL-2 y la INF-gama. Se ha estudiado su efecto en la reducción de moléculas de histocompatibilidad HLA-DR. Su escaso o nulo efecto sobre células B y sobre moléculas IL-4, sugieren mínimos efectos sobre reacciones de hipersensibilidad de tipo I.

Su uso está indicado en el tratamiento de la queratoconjuntivitis atópica y en la queratoconjuntivitis vernal.

En mi experiencia personal, la concentración del 0.5% es comparable con la ya descrita.

## **TOXICIDAD MEDICAMENTOSA A NIVEL OCULAR**

**Dr. Mario Brunzini**

La toxicidad medicamentosa por uso tópico en el ojo externo rara vez es aguda. Sin embargo, el uso tópico crónico de colirios es causa frecuente de inflamación. Es fácil reconocer los secundarismos terapéuticos si se piensa en ellos.

Es preciso:

1. Interrogatorio sobre terapias en curso y previas.

2. Síntomas:

- Sensación de cuerpo extraño
- Ardor
- Fotofobia
- Lagrimeo
- Picazón: reacción alérgica agregada
- Sensación de sequedad

Signos:

- Hiperemia y edema conjuntival tarsal superior e inferior y bulbar
- Foliculos conjuntivales: evaluar número, tamaño, ubicación; siempre más evidentes en la conjuntiva tarsal inferior
- Epiteliopatía corneo-conjuntival
- Hiperemia, edema y dermatitis escamosa en párpados
- Exudado catarral
- Sequedad

Ya el examen a simple vista revela parte de estos signos y del interrogatorio surgen los síntomas; pero es el examen en la lámpara de hendidura el que más ayuda para el diagnóstico de Blefarokeratoconjuntivitis Tóxica Medicamentosa. A veces se combinan Toxicidad y Alergia, cuando en relación a esta última, hay reacción papilar y picazón. En el diagnóstico diferencial están las virosis y las clamidias como causas de reacción folicular. Las virosis son más agudas, súbitas a veces; en las infecciones agudas y crónicas por clamidias no hay antecedentes de abuso o uso muy prolongado de colirios como se acostumbra en el tratamiento del glaucoma, por ejemplo. La “estrella” de la toxicidad conjuntival es el fólculo, siempre presente, evidente, de regular tamaño, en buen número y principalmente en el tarso inferior, unilateral o bilateral, según fuesen, un solo ojo o los dos ojos, agredidos por los mismos fármacos. De manera que el fólculo es un signo relevante y revelador, máxime teniendo en cuenta que no se ven foliculos en el adulto sano.

El grueso de los casos de toxicidad ocular externa está compuesto por ojos tratados por causas diversas como el glaucoma, reacciones inmunológicas postinfecciosas y un buen número de inflamaciones sin diagnóstico, durante todos los días, meses y años, con múltiples colirios, a veces en variedad y número inverosímiles. El tratamiento es obvio, consiste en la supresión completa del o de los colirios y la mejoría, a veces la curación de este secundarismo, se logra en dos o tres semanas. En el glaucoma el sustituto temporario como hipotensor puede ser la acetazolamida y en todos los casos las compresas frías traen alivio sintomático.

### **Algunos ejemplos de relación daño ocular-medicación tópica prolongada:**

- Epiteliopatía corneconjuntival: aminoglucósidos, trifluorotimidina, conservantes, antihistamínicos
- Reacción folicular: drogas antiglaucomatosas (pilocarpina, etc.)
- Hiperpigmentación del iris, pestañas y piel periocular: prostaglandinas (latanoprost. etc.)
- Hiperemia conjuntival: alfabloqueantes, fenilefrina
- Necrosis epitelial corneal: diclofenaco, ketorolac

### **Algunos ejemplos de relación medicación tópica-secundarismos oculares**

- Esteroides (tópicos y subconjuntivales)
  - Aumento de la presión ocular
  - Disminución de la resistencia a la infección
  - Retardo de la cicatrización corneoescleral

- Ptosis
- Midriasis
- Catarata subcapsular posterior
- Antihistamínicos (tópicos)
  - Vasoconstricción conjuntival
  - Irritación:
    - a. lagrimeo
    - b. hiperemia
    - c. fotofobia
    - d. edema
  - Midriasis
  - Hipotensión ocular
  - Queratitis puntata

Algunos ejemplos de relación daño-ocular-medicación tópica en piel y mucosa nasal

- Esteroides:
  - En párpados y/o conjuntiva: urticaria, teleangiectasias, depigmentación, atrofia
  - Aumento de la presión ocular: beclometasona
  - Catarata: beclometasona

Por otra parte los efectos colaterales oculares por medicación sistémica son más complejos y crecen al compás de las incesantes propuestas terapéuticas.

En general el ojo es poco tenido en cuenta como blanco de secundarismos vía terapias sistémicas. Todas sus estructuras pueden verse afectadas. Algunos ejemplos:

- Inclusiones pigmentarias en párpados y/o conjuntivas: amiodarona, clorpromazina, sales de oro
- Conjuntivitis y blefaroconjuntivitis: isotetrinoina, sulfamidas, salicilatos y agentes antineoplásicos
- Sensación de ojo seco: antihistamínicos, betabloqueantes, ansiolíticos y antidepresivos tricíclicos.
- Queratopatías y/o depósitos en el cristalino: cloroquina, hidroxicloroquina, clorpromazina, sales de oro, amiodarona, esteroides sistémicos, AINES y alopurinol.
- Dilatación de pupila: anticolinérgicos, antihistamínicos, antidepresivos, estimulantes del SNC como cocaína, anfetaminas y metilfenidato
- Nistagmo, diplopia y parálisis oculares: depresores del SNC, antihistamínicos, barbitúricos y etanol
- Hipertensión ocular en individuos susceptibles: esteroides sistémicos y tópicos con uso prolongado
- Toxicidad retiniana: cloroquina, hidroxicloroquina, tioridazina, tamoxifeno
- Disminución de la visión, defectos del campo visual y trastornos en la visión de los colores, etambutol e isoniazida
- Neuritis óptica y retrobulbar: cloranfenicol

#### **Bibliografía:**

1. Siret D. Jaanus, Ph.D. Vol. 2, Nº 4, Ocular Effects of Systemic Drugs. Pag. 73-95.
2. Ocular Surgery News. Prostaglandinas en el ojo. Pág. 7-9, Sept.-Oct. 2003.
3. Frederick T., Fraunfelder, M.D., Frederick W. Fraunfelder, M.D.: Drug-Induced Ocular Side Effects (fifth edition), pag. 349-359. Butterworth-Heinemann. Boston, 2001.

## CAPITULO ALERGO INMUNO – ORL

### POLIPOSIS NASAL

**Dr. Alberto Ciceran**

*Jefe de la Unidad ORL Hospital Fernández. Buenos Aires*

**Dra. Noemi Coe**

*ORL - Alergia e Inmunología. Buenos Aires*

**Dr. Ricardo Brain**

*ORL. Cordoba*

**Dra. Stella Cuevas**

*ORL - Alergia e Inmunología. Buenos Aires*

**Dra. Maria V. Palopolo**

*ORL. Buenos Aires*

#### Introducción

Es un PROCESO INFLAMATORIO CRONICO DE LA MUCOSA RINOSINUSAL que no parece constituir una entidad patológica aislada, sino una reacción de esa mucosa ante una gran diversidad de estímulos. Considerada durante mucho tiempo como una enfermedad benigna de la mucosa rinosinusal que compromete las fosas nasales y los senos paranasales, en realidad **NO ES UNA ENFERMEDAD, SINO LA RESPUESTA COMUN A DIVERSAS ENFERMEDADES**. Es por esta razón que aunque su existencia es tan antigua como el hombre, quedan aun hoy grandes incógnitas y discordancias en distintos aspectos fundamentales como incidencia, etiopatogenia, inmunofisiopatología e incluso tratamiento.

El termino POLIPO proviene de la raíz griega POLIPUS (*poli*: muchos; *paydos*: pies) que etimológicamente significa MUCHOS PIES.

**Existen descripciones de Poliposis en el Antiguo Egipto (4000 a 5000 años AC), en la literatura hindú (3000 años AC) y en Grecia hechas por Hipócrates (400 años AC) que menciona su extracción quirúrgica por tironeamiento con esponja y posterior cauterización con un hierro caliente, recomendando al paciente la inhalación de diferentes infusiones. La extracción quirúrgica (Polipectomía) siguió siendo un procedimiento doloroso y potencialmente peligroso hasta fines del siglo XIX. La cirugía endoscópica y los corticoides tópicos permitieron modificar en forma significativa el enfoque del tratamiento hacia fines del siglo XX.**

A pesar de constituir las lesiones sólidas mas frecuentes en las fosas nasales, la incidencia de la Poliposis Nasal en la población mundial no se conoce con exactitud pues hay pocos estudios epidemiológicos y sus resultados dependen de la selección de la población en estudio y de los métodos diagnósticos empleados. Se considera que está presente en el 1-4% de la población adulta.

Sin embargo Larsen y Tos (1996) en estudios basados en autopsias refieren cifras de Poliposis Nasal aislada bastante diferentes y mucho mayores. Investigando muestras de autopsia de individuos sin historia conocida de Sinusitis o Poliposis Nasal encuentran pólipos por:

- Simple observación de las fosas nasales: en 2% de los cadáveres
- Investigación con endoscopía simple: en 26% de los cadáveres
- Investigación con endoscopía etmoidal: en 42% de los cadáveres

Por lo tanto, estos mayores porcentajes sugieren que la Poliposis es mucho mas frecuente en la población que lo previamente supuesto y que es dependiente de la intensidad de observación y no de la sintomatología. Asimismo aunque es diagnosticada mundialmente se desconocen si existen variaciones geográficas de su prevalencia.

Es mas común en los adultos (40-50 años) que en los niños, donde la incidencia es del 0.1%, pero cuya presencia obliga a descartar en forma imprescindible la Fibrosis Quística. Predomina en varones sobre mujeres en una proporción de 2-4:1, aunque no todos los autores coinciden en esta apreciación (Settipane -1997- refiere que no hay diferencias entre sexos).

#### Entidades nosológicas asociadas

La Poliposis Nasal se encuentra asociada con un gran número de entidades nosológicas. Settipane (1997) refiere que el porcentaje de Poliposis que se encuentra en cada enfermedad es:

- Intolerancia a la Aspirina..... 36%
- Asma adulto..... 7%
- Asma intrínseco (no atópico)..... 13%
- Asma extrínseco (atópico)..... 5%
- Rinosinusitis crónica..... 2%

- Rinitis no alérgica..... 5%
- Rinitis alérgica.....1.5%
- Asma/Rinitis infantil.....0.1%
- Fibrosis Quística..... 20%
- Síndrome de Churg-Strauss..... 50%  
(Asma-Fiebre-Vasculitis eosinofílica-Granuloma)
- Sinusitis Fúngica Alérgica..... 85%
- Síndrome de Kartagener..... ¿
- Síndrome de Young..... ¿

Se considera que los pacientes con asma solo o asociado a otro proceso presentan Poliposis Nasal en el 40%. Asimismo del 20-50% de los pacientes con Poliposis padecen de asma bronquial.

La primera asociación entre Asma y Poliposis Nasal fue hecha por Vidal en 1922 pero recién en 1968 Santer presento un caso clínico de asma sensible a la aspirina asociado a Poliposis Nasal y de hecho formuló el concepto de Intolerancia a la Aspirina como formando parte de una TRIADA: INTOLERANCIA A LA ASPIRINA - ASMA - RINOSINUSITIS CRONICA CON POLIPOSIS NASAL (Tríada de Santer). Para algunos autores primero aparecen los síntomas nasales y luego el asma, pero para otros el inicio es a la inversa. En general la Intolerancia a la Aspirina es el ultimo síntoma en aparecer hacia la tercera o cuarta década de la vida con lo que el síndrome se completa. El diagnostico se hace con la historia clínica aunque el mismo es presuntivo pues el definitivo debería realizarse con un ensayo de provocación ya que no existe un test diagnóstico de laboratorio específico. Se desconoce la causa pero se ha supuesto que se produce un incremento de Leucotrienos como consecuencia de la inhibición de la enzima Ciclo-oxigenasa. La mayoría de los pacientes no son atópicos, cursan con IgE sérica normal pero con EOSINOFILIA tanto sérica como nasal. Es raro en niños y la mayoría no tiene antecedentes familiares. En cuanto al tratamiento se debe evitar el uso de aspirina y AINEs, tratar los procesos concomitantes (Poliposis - Rinosinusitis - Asma) , uso de Antileucotrienos (etapas preliminares) y en casos graves o refractarios al tratamiento tradicional se procede a efectuar desensibilización a la aspirina mediante dosis progresivas de la misma (resultados inciertos).

La Fibrosis Quística es un trastorno hereditario autosómico recesivo producido por un defecto genético en el cromosoma 7 que impide codificar la CFTR (Proteína reguladora del paso transmembrana). Es más frecuente en el hombre (5 a 1) y aparece en el 1/2000 a 1/7000 de nacidos vivos. El defecto genético que se traduce con una deficiente acción de la Proteína Reguladora produce a nivel nasal que el Cloro no salga de la célula y al mismo tiempo entre Sodio y Agua lo que conduce, sobre la superficie epitelial a la formación de un moco muy viscoso, grueso y deshidratado que junto a una disminución del clearance mucociliar provoca aumento de la adherencia bacteriana y a la frecuente infección sobre todo por pseudomonas aeruginosa. Los Pólipos Nasales que se forman tienen pocos eosinófilos pero muchos mastocitos y células plasmáticas, desconociéndose el rol de la alergia. El sitio mas frecuente de localización de la Fibrosis Quística es el pulmón donde puede tener mal pronóstico. El cuidado centralizado y el tratamiento antimicrobiano agresivo evita o pospone la infección mejorando el pronóstico. Actualmente se halla en investigación la terapia génica sustitutiva.

El Síndrome de Kartagener (Disquinesia Ciliar Primaria) es autosómico y consiste en Poliposis Nasal - Bronquiectasias - Sinusitis crónica - Situs inverso. Presenta susceptibilidad a infecciones y la célula predominante en el pólipo es el neutrófilo.

El Síndrome de Young presenta enfermedades sinusales y pulmonares - Azoospermia - Poliposis Nasal. No tiene disquinesia ciliar.

Sitio de origen

El sitio de origen de los pólipos es un área angosta en la parte superior de las fosas nasales, lateral al cornete medio y relacionado con los conductos de apertura del seno maxilar y de los senos etmoidales, en donde las membranas mucosas se encuentran en íntimo contacto. Según conceptos actuales el 80% de los pólipos tiene su origen en este meato medio, aunque algunos autores consideran que el origen se encuentra en el propio hueso etmoides pues el mismo presenta una compleja anatomía del laberinto etmoidal con angostas grietas que también favorecen el intenso contacto intermucosal. A partir de su origen se extiende hacia los senos paranasales y hacia las fosas nasales.

Aspectos macroscópicos

Se presentan como formaciones blandas, gelatinosas, semitransparentes, redondeadas o periformes, lisas, brillosas, en general pálidas, móviles, que suelen estar unidas por un pedículo a la mucosa. De tamaño variable son en general múltiples y bilaterales. Pueden llegar a obstruir totalmente las fosas nasales e incluso protruir por narinas y/o coanas.

Histopatología

En términos generales se observa un engrosamiento de la mucosa rinosinusal con un epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado con glándulas caliciformes interpuesto con áreas dispersas de epitelio escamoso metaplásico y lámina propia o corion con elementos celulares, edema y colágeno. Existen 2 patrones histológicos principales diferentes:

1) POLIPO EDEMATOSO O EOSINOFILICO (mal llamado "alérgico")

Presenta hiperplasia del epitelio, membrana basal engrosada y edema del corion con numerosos mastocitos y EOSINOFILOS y pocos fibroblastos. Además en el corion hay espacios pseudoquísticos llenos de líquido y pocas

glándulas seromucosas neoformadas. Frecuentemente es bilateral y se lo encuentra en el NARES, Rinitis Alérgica, Intolerancia a la Aspirina, Sinusitis Fúngica Alérgica y Churg-Strauss. Debido a su gran eosinofilia RESPONDE A LA CORTICOTERAPIA. Es el patrón histológico mas frecuente (80%).

## 2) POLIPO INFLAMATORIO CRONICO O FIBROINFLAMATORIO O NEUTROFILICO.

Presenta menor hiperplasia mucosal con un corion sin edema pero con intenso infiltrado inflamatorio donde las células predominantes son los linfocitos y los NEUTROFILOS. En principio sería de tipo quístico-glandular pero con el tiempo aparece la fibrosis y desaparecen las glándulas dando el típico aspecto fibroinflamatorio. Los eosinófilos son escasos por lo que NO RESPONDEN A LA CORTICOTERAPIA. Se presentan en la Fibrosis Quística y en el Síndrome de Kartagener. Este patrón histológico aparece en el 10%.

### Etiopatogenia

Se desconoce el mecanismo etiopatogénico de la formación de los Pólipos Nasales habiéndose emitido desde el siglo XIX numerosas teorías que incluyen infección crónica, alergia, alteraciones aerodinámicas, disrupciones epiteliales, defectos genéticos, intolerancia a la aspirina, etc. Algunas sólo ofrecen interés histórico, pero otras ofrecen valiosa información.

Se ha postulado que existe un factor hereditario debido a la significativa incidencia de pólipos en algunas familias. Se ha observado un alto porcentaje de A1/B8 en pacientes con pólipos, asma e intolerancia a la aspirina.

Una de las teorías es la Teoría Mecánica (Fenómeno de Bernoulli): en una fosa nasal con desviación del septum nasal suele aparecer una inflamación crónica de la mucosa nasal que se edematiza y adelgaza particularmente en la región etmoidal, donde el tejido subepitelial es mas laxo, principalmente en el lado cóncavo donde el flujo aéreo es mayor. Se genera presión negativa que contribuye a tironear la mucosa provocando un prolapso y posterior formación del pólipo a través de una acción mecánica, ayudada por la gravedad. Son conceptos en general teóricos.

Otra teoría es la Teoría Vasomotora donde la infección, la Fibrosis Quística, la Intolerancia a la Aspirina generan una lesión del nervio (Denervación vasomotora) con predominio del parasimpático que lleva al aumento de la permeabilidad vascular, edema y finalmente a la formación del pólipo. Se observa aumento de aminas vasoactivas. Teoría en general no aceptada en el presente.

La Teoría Infecciosa refiere que existe evidencia de la participación bacteriana en la formación de pólipos a través de estudios en animales a los que se les produce artificialmente sinusitis crónica y al cabo de 3 meses se forman los pólipos. Algunos autores señalan que la utilización de antibióticos no disminuye la incidencia y prevalencia de la Poliposis Nasal y que la sinusitis, debido a la obstrucción del complejo osteomeatal, podría ser secundaria a la Poliposis. Actualmente se considera a la infección no como un factor único y se está estudiando la infección micótica sobre todo de tipo alérgica.

La Teoría de la Ruptura Epitelial descrita por Tos en 1977 se ha actualizado. Se parte del concepto que la Poliposis Nasal no constituye un simple prolapso de la mucosa rinosinusal sino que es un CRECIMIENTO DE NOVO de la pared lateral nasal. Dicho autor señala que la mucosa a nivel del sitio de origen esta inflamada (alergia, infección) lo que lleva a una Ruptura Epitelial con protrusión del corion. Luego se produce la reepitelización del corion, edema y fibrosis del estroma con neoformación glandular y finalmente formación, alargamiento y crecimiento del Pólipo Nasal.

En función de la persistente inflamación presente en el pólipo existe la Teoría Inflamatoria que señala que existe un microambiente inflamatorio local que conduce a un crecimiento de novo del pólipo.

Bernstein (1998) suma conceptos de las distintas teorías y emite su Hipótesis de Multivariedad donde virus, bacterias, Rinitis Alérgica, Rinitis No Alérgica, alteraciones anatómicas y defectos genéticos actuando sobre el epitelio nasal de la pared lateral nasal generan un Microambiente Inflamatorio con diversidad de mediadores e infiltrado celular. Al mismo tiempo se produce ruptura epitelial y prolapso de la mucosa que lleva a la reepitelización y neoformación glandular amplificándose la respuesta con aumento de la absorción de Sodio que atrae agua. Finalmente la respuesta se traduce por la formación del pólipo.

### Inflamación en la Poliposis Nasal

Independiente de la etiología, el factor común de todo pólipo es la INFLAMACION CRONICA PERSISTENTE con gran número de células y mediadores, pero debido a los múltiples factores etiológicos posibles los resultados son a veces contradictorios tanto en el aspecto celular como en la variedad de mediadores.

Salvo en Fibrosis Quística la mayoría de los pólipos tiene como principal célula inflamatoria al EOSINOFILO (60-70%). También hay incremento de Linfocitos T (CD45RO+), con predominio de CD8 sobre CD4, Mastocitos y Células Plasmáticas.

Aumento en la producción de diversas citoquinas y quemoquinas han sido reportados. En primer lugar se debe citar a GM-CSF, IL 3 e IL 5, que son cruciales para la migración, activación y supervivencia del eosinófilo. Se ha observado una correlación entre los niveles de estas 3 citoquinas y el numero de eosinófilos EG2+ (activo -degranulado) que son considerados como índice de ACTIVIDAD INFLAMATORIA CRONICA. También relacionado con la migración eosinofílica se constata aumento de las quemoquinas Rantes y EOTAXINA. En los tejidos de pólipos neutrofílicos se observa aumento de neutrófilos y de la quemoquina que los atrae (IL 8).

Asimismo citoquinas proinflamatorias como IL 1 beta y TNF alfa aumentan para estimular la expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales, lo cual constituye un prerrequisito para la migración celular desde los vasos hacia los tejidos. Han sido reportados incrementos de VCAM-1 e ICAM-1.

Las células epiteliales, los fibroblastos, los linfocitos T y los mastocitos constituyen los principales orígenes de las citoquinas y quemoquinas, sobre todo relacionadas con los eosinófilos. Sin embargo los propios eosinófilos son capaces de producir en elevado número citoquinas como IL 3, IL5, GM-CSF y TNF alfa, por lo que incrementan su activación, migración y supervivencia de manera autocrina.

El aumento de la fibrosis se debe a la acción del TGF beta sobre los fibroblastos incrementando su proliferación. Se ha observado aumento de esta citoquina y el principal origen es el eosinófilo. También los eosinófilos pueden liberar sustancias tóxicas como MBP y ECP que inducen lesión epitelial observada en algunos pólipos.

Aumentos de Histamina, Albúmina, Triptasa e Ig E han sido descritos. Recientes estudios de Bachert no encuentran aumento de Histamina, Triptasa ni mastocitos degranulados.

También se ha observado aumento de otras Inmunoglobulinas como Ig G, Ig A e Ig M. Solo los pacientes alérgicos presentan aumento de IgE específica en el tejido polipoideo. Interesante resulta la gran correlación entre los niveles de Ig E y EG2+.

Con respecto al PAF se observa en general aumento sobre todo correlacionado con eosinofilia. También aumentan los leucotrienos principalmente en la Intolerancia a la Aspirina. Furukawa (2002) refiere que incluso en esta afección el aumento del PAF es mayor que el de los leucotrienos.

Delbrouck (2003) encuentran aumentos de galectina 1 y 3, esta última de acción antiapoptótica relacionada con el crecimiento del pólipo.

### **Teoría de la INFLAMACION EOSINOFILICA**

En función de diversos conceptos antes mencionados Bachert ha emitido un nuevo enfoque sobre la formación del pólipo. La Poliposis Nasal consiste esencialmente en un tejido edematoso con gran infiltración de EOSINOFILOS que se ubican alrededor de vasos y glándulas (ambos elementos escasos) y sobre todo subepiteliales formando una capa sobre un área pseudoquistica. La primera etapa consiste en esta acumulación de eosinófilos. Células Th2 y mastocitos activos producen IL 5 que junto a la Eotaxina proveniente de numerosas células inflamatorias hacen migrar a los eosinófilos. A su vez la IL 5 y en menor grado IL 3 y GM-CSF los hacen migrar, activarse y aumentan la supervivencia a través de una disminución de la apoptosis. Los propios eosinófilos se autoperpetúan mediante la estimulación autocrina de IL 5 que ellos mismos producen en grandes cantidades. También los eosinófilos contribuyen al incremento de la permeabilidad vascular y al depósito de albúmina y proteínas de la matriz extracelular, produciendo entre otras sustancias TGF beta que estimula la producción fibroblástica. Con la persistencia de los eosinófilos el pólipo se forma e inicia su crecimiento: segunda etapa.

#### **Alergia y Poliposis Nasal**

Aunque Bateman (2003) refiere que la apariencia sugiere una patogenia alérgica para la Poliposis Nasal, existe muy poca evidencia positiva en la mayoría de los pacientes. Actualmente se considera a la ALERGIA como uno mas de los numerosos factores que pueden contribuir a la formación de los pólipos y HA SIDO DESCARTADO COMO FACTOR UNICO. La incidencia de Poliposis es mayor en no atópicos que en atópicos, pero si esta presente (test positivos) hay aumento del índice de recurrencia. Las elevadas concentraciones de Histamina y el aumento de mastocitos degranulados descritos por algunos autores han sido refutados por otros. Incluso el incremento de la degranulación en el estroma mas que intraepitelial no hablaría de causa alérgica. La infiltración eosinofílica no depende de factores alérgicos. El aumento de Ig E por producción local en el pólipo no estaría relacionada con la Alergia sino probablemente con infección bacteriana que lleva a una sensibilización con Ig E específica y a un cambio hacia el perfil de Th2. Los resultados de aumentos de IL 4 e IL 13 son contradictorios y si existen tendrían un origen mastocitario. Asimismo Bachert señala que tal vez las altas concentraciones de IL 5 en el pólipo permitirían que pequeñas cantidades de IL 4 alcancen para la síntesis de Ig E y que el aumento de Ig E no está correlacionado con la alergia sino con el aumento de los eosinófilos.

#### **Diagnóstico**

- Cuadro clínico de larga evolución de RINITIS CRONICA con OBSTRUCCION NASAL PERMANENTE en general, RINORREA habitualmente mucopurulenta e HIPOSMIA o ANOSMIA. Menos frecuentemente hay estornudos, dolor facial, prurito nasal, cefaleas, etc.
- Examen físico con rinoscopía anterior y posterior
- Fibroscopía
- En ocasiones es necesario la exploración endoscópica
- Tomografía computada de macizo craneofacial sin contraste cortes axiales y coronales
- Valoración inmunoalérgica

#### **Diagnóstico Diferencial**

En los niños debe diferenciarse de meningocele, mielomeningocele, hemangioma y angiofibroma. En los adultos con papiloma invertido y algunas tumoraciones nasales.

#### **Tratamiento**

Los objetivos del tratamiento son:

- Eliminar o disminuir el tamaño
- Restablecer la respiración nasal
- Disminuir los síntomas de la Rinitis
- Restaurar el olfato
- Prevenir las recurrencias

- Mejorar la calidad de vida

#### Tratamiento Médico

La cirugía fue el único tratamiento hasta fines del siglo pasado en que con la aparición de los CORTICOIDES TOPICOS se generó una nueva opción que ha comenzado a imponerse con una tendencia a la disminución de la cirugía. El nuevo cambio de enfoque y estrategia reduce la necesidad de cirugía en muchos casos. Asimismo aunque el tratamiento quirúrgico ha sido usado durante siglos no hay hasta el presente reportes de estudios basados en medicina de evidencia, a diferencia de la gran documentación científica respecto al éxito del tratamiento médico con corticoides tópicos.

En general se inicia el tratamiento de tipo médico y después de un período de evaluación se decide si se continúa con tratamiento quirúrgico.

El tratamiento médico permite una alta aceptación del paciente, no cambia la estructura nasal, no es doloroso, no implica riesgos de efectos secundarios graves. Han sido reportados éxitos en el 60-70% con gran variedad entre individuos.

La dosis y la duración de la Corticoterapia Tópica aun no ha sido determinada ni existe protocolo universal. Teniendo en cuenta que a diferencia de la Rinitis Alérgica, la Poliposis Nasal no es una enfermedad autolimitada, la dosis es mayor. Así las experiencias con Budesonide, Mometasona y Fluticasone refieren dosis entre 400-800 microgramos diarios.

Con respecto a la duración algunos autores refieren entre 3-6 meses y otros entre 6 meses y 1 año.

El uso de corticoides tópicos de muy baja biodisponibilidad como Fluticasona y Mometasona han minimizado los efectos secundarios, convirtiendo este tratamiento en seguro además de efectivo.

Hay buena respuesta en la mayoría de los pólipos por ser de tipo eosinofílico, pero la respuesta es limitada en los pólipos neutrofílicos.

A veces es necesario efectuar un tratamiento médico dual con el agregado de un corto tiempo de corticoides orales (2-3 semanas).

El uso de antibióticos está indicado si hay infección. Otros tratamientos médicos como antihistamínicos, descongestivos y cromoglicatos no son efectivos. Los antileucotrienos han comenzado a usarse en casos de intolerancia a la aspirina.

Se halla en etapa de experimentación el anticuerpo monoclonal Anti-IL 5.

#### Tratamiento Quirúrgico

##### Objetivos:

- Eliminar la obstrucción a nivel del complejo osteomeatal tratando en lo posible de mantener los reparos anatómicos
- Restablecer una ventilación adecuada de los senos paranasales
- Reconstituir el funcionamiento mucociliar para un adecuado drenaje de los senos paranasales

##### Indicaciones:

- Pacientes con Poliposis Nasal sintomáticas que no responden al tratamiento médico
- Poliposis asociada a Intolerancia a la Aspirina y Asma
- Pólipo antrocoanal (pólipo único originado en el seno maxilar que protruye hacia la fosa nasal pudiendo extenderse hacia coana y cavum)
- Poliposis nasoetmoidal deformante o Enfermedad de Woakes (recurrente, agresiva, con erosión ósea y malformaciones faciales)

##### Técnicas Quirúrgicas:

- F.E.S.S. (Cirugía Funcional Endoscópica Sinusal)
- Microcirugía de senos paranasales
- Abordaje de Cadwell-Luc

##### F.E.S.S.

Consiste en una técnica quirúrgica que se basa en conservar la funcionalidad de los senos paranasales permeabilizando el complejo osteomeatal. En el Pre-operatorio se recomienda realizar:

- Tratamiento de corta duración (1 mes antes) con corticoides tópicos y sistémicos para lograr una mucosa sin inflamación, menor cantidad de sangrado y formaciones polipoideas de menor tamaño
- En pacientes con Asma se realizan tratamientos pre, durante y post de broncodilatadores
- No utilizar VC ya que aumentan el riesgo de sangrados y lesiones en mucosas y además en pacientes coronarios aumentan el riesgo de isquemias
- En EEUU recomiendan antibioticoterapia

Se realizan distintas técnicas:

- Técnica de Wigand: expone esfenoides a través del cornete medio
- Técnica de Messerklinger: expone el etmoides a través del cornete medio

Los cuidados post-operatorios comprenden:

- Remoción de costras hasta dejar la mucosa sana
- Colocación de spongostan con antibióticos en etmoides y cornete medio. El mismo es retirado en la primera semana del postoperatorio.
- Extracción de taponaje
- En Poliposis severa iniciar Corticoides Tópicos a las 2 semanas



- Controles hasta 2 a 3 meses postquirúrgico
- Aplicación de soluciones salinas
- TC en 6 meses

#### Ventajas:

- Técnica moderna
- Aceptado universalmente
- Procedimiento poco invasivo y funcional
- Excelentes resultados a largo plazo

#### Desventajas:

- Reconocer reparos anatómicos
- Técnica que utiliza instrumental delicado y de alto costo
- Recurrencia (10% según Levine y May)

#### Complicaciones:

- Orbitales
- Vasculares
- Intracraneales
- Sinusales

#### Conclusiones

La Poliposis Nasal no es una enfermedad, sino la vía final común de muchas enfermedades. Se caracteriza por ser un proceso inflamatorio crónico donde se perpetua la presencia de los eosinófilos. La Alergia no es un factor principal sino uno entre muchos (MULTIFACTORIAL). No existe un tratamiento único e incluso puede haber recurrencias con una "completa cirugía", por lo que LOS PACIENTES NO DEBEN SER TRATADOS TODOS DE IGUAL MANERA.

#### Bibliografía

- 1) Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM and Tos M. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Providence: OceanSide Publications. 1997
- 2) Pastorello EA. Importance of allergic etiology in nasal polyposis. Allergy Proc 1994; 15:151
- 3) Stamberger H. Essentials of endoscopic sinus surgery. Mosby-Year Book. 1993.
- 4) Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. Acta Otolaryngolo 1996; 116: 160.
- 5) Bernstein JM. Nasal Polyposis. 1998 Annual Meeting of American Academy of Otolaryngology. San Antonio (EEUU)
- 6) Kramer MF, Rasp G. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. Allergy 1999; 54: 669.
- 7) Bachert C. et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. Allergy 1998; 53: 2.
- 8) Bachert C. et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. J A C I 2001; 107: 607.
- 9) Penttilä M. et al. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops. Clin Exper Allergy 2000; 30: 94.
- 10) Dunlop G et al. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis and asthma. Amer Journal Rhinology 1999; 13: 261.
- 11) Zeitlin PL. Tratamiento farmacológico futuro de la fibrosis quística. Respiration (ed. Española) 2001; 3: 109.
- 12) Koch C, Hoiby N. Diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística. Respiration (ed. Española) 2001; 3: 1-9.
- 13) Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 283.
- 14) Larsen PL, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps, endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyp in an autopsy material. Amer Journal Rhinology 1996; 10: 216
- 15) Bateman ND et al. Nasal polyps: still more questions than answers. J Laryng Otol 2003; 117: 1-9.
- 16) Delbrouk C et al. Expression patterns of galectin-1 and galectin-3 in nasal polyps. Arch Otol HNS 2003; 129: 665.
- 17) Furukawa M et al. Presence of platelet-activating factor in nasal polyps and eosinophils. Acta Otolary 2002; 122: 872.

## RINITIS ALÉRGICA

*Dra. Noemí A. Coe*

*Médica especialista en Otorrinolaringología Alergia e Inmunología*

### Introducción

Se define clínicamente a la **Rinitis Alérgica** como un trastorno sintomático de la nariz que se caracteriza por una inflamación IgE dependiente, ésta se traduce en la característica sintomatología de **prurito, estornudos, secreción serosa y congestión**.

Es la enfermedad atópica más común a escala mundial. La prevalencia que va en aumento, varía desde el 4 al 40 %, representando un problema de salud global.

A pesar de que la rinitis alérgica no es habitualmente una enfermedad grave, altera la calidad de vida de los pacientes, afectando su vida social, el rendimiento escolar y laboral. Además hay que tener en cuenta los costos en salud que ella ocasiona.

Los estudios basados en el diagnóstico médico general probablemente subestimen la prevalencia actual, ya que en más de una ocasión la rinitis alérgica permanece infradiagnosticada, por lo tanto quiero resaltar la importancia del correcto diagnóstico y tratamiento que va ligado a las posibilidades de prevenir condiciones comórbidas, como las asociaciones con sinusitis, otitis media y secretoria, faringitis, respiración bucal, alteraciones del sueño (apneas), y en particular **asma bronquial**. Esta última sugiere el concepto que **“el asma y la rinitis, una vía aérea, una enfermedad”**

***La rinitis alérgica como se dijo anteriormente produce una importante disminución de la calidad de vida del ser humano, las siguientes cifras provenientes de estudios realizados en los Estados Unidos hablan por sí solas.***

- La padece el **27 al 30%** de la población mundial.
- Hasta el 40% de los niños
- En 20 años (1978 – 1998) ha sufrido un **incremento del 300 %**, considerando que en 1978 la sufría un 10% de la población.
- Existe un **ausentismo escolar del 10%**, debido a ella.
- Un **15%** de niños tienen **bajo rendimiento escolar** por padecerla y estar sin medicación o mal medicados.
- Un **50%** de estos niños son diagnosticados por **trastornos de conducta**, cuando en realidad presentan disminución de la audición y falta de atención debido a esta patología
- **Es tan frecuente como la hipertensión arterial**, pero si agregamos las sinusitis crónicas que derivan de ella, la supera en mas del 100%
- **La rinitis alérgica afecta el descanso nocturno con disminución del rendimiento y concentración en el trabajo y en el estudio.**

**Las recomendaciones actuales de la iniciativa Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA) de la Organización Mundial de la Salud**, consideran a la Rinitis alérgica como la principal enfermedad respiratoria crónica, **que cuando no es tratada o está mal tratada, se vincula a otras enfermedades co-mórbidas como el asma sinusitis, otitis, dermatitis, depresión o incremento de la ansiedad.**

**La OMS reconoce que la Rinitis alérgica es un importante factor de riesgo para el Asma, además atribuye el incremento de la prevalencia a los siguientes factores:**

1. Susceptibilidad aumentada debido a una potenciación del sistema inmunológico. Temprana escolarización (guarderías), con mayor frecuencia de infecciones respiratorias y mayor terapia antibiótica. Esto influye en forma indirecta en la respuesta sistémica frente a alérgenos modificando las respuestas del LT
2. Incremento en la contaminación ambiental, polución y tabaquismo
3. Cambios dietéticos como mayor aporte calórico (obesidad), mayor número de colorantes y preservantes, menor consumo de comidas naturales con incremento de las industrializadas.

Platt Mills sugiere una mayor sensibilización debido a los cambios en el estilo de vida, más sedentaria, con más tiempo frente a la TV/Computadora, y por lo tanto mayor permanencia en el hogar y por consiguiente mayor exposición a los alérgenos domésticos (ácaros, polvo, epitelios, cucaracha). Agregado esto a algunas condiciones habitacionales como tapizados, alfombras, cortinados y ventilación disminuía.

### Mecanismos Fisiopatogénicos de la Rinitis Alérgica

La R.A. corresponde a una reacción de hipersensibilidad tipo 1 de la clasificación de Gell y Coombs, mediada por anticuerpos IgE. Está caracterizada por una reacción inflamatoria que aparece inmediatamente después de la exposición a un alérgeno denominado antígeno.

Luego de su entrada generalmente inhalatoria, las células plasmáticas próximas a la mucosa nasal sintetizan anticuerpos Ig E, las porciones Fc de la ésta Ig E se unen por receptores de alta afinidad sobre mastocitos y basófilos sensibilizados. Esta fase se caracteriza por ser asintomática (Fase de sensibilización), en una segunda entrada del alérgeno se combina con su anticuerpo Ig E específico sobre las células sensibilizadas, dando lugar a una serie de reacciones que se evidencian clínicamente.

Las interacciones entre el alérgeno y la Ig E específica (ubicada en las membranas de mastocitos y basófilos), origina la liberación de mediadores preformados como la histamina, factor quimiotáctico del eosinófilo, quimasa y triptasa. Además se generan mediadores a partir de la membrana citoplasmática por degradación del ácido araquidónico siguiendo la vía de la cicloxigenasa y de la lipoxigenasa, produciendo prostaglandina D2 (marcador de la reacción inmediata), tromboxano A2 y leucotrieno C4 y D4 respectivamente. En ésta fase también está involucrada la liberación de otras sustancias como las citoquinas TH2 (interleuquinas 1, 4, 5, 6 y 13, factor de maduración de las colonias de granulocitos y macrófagos-GM-CSF, factor de necrosis tumoral  $\beta$ -TNF $\beta$ - y factor de transformación y crecimiento  $\beta$ -TGF $\beta$ -, etc.) La liberación de todos estos mediadores da como resultado final la clínica de la R A que se caracteriza por **estornudos, prurito, secreción serosa y obstrucción**, dando lugar a la llamada respuesta inmediata (2 a 60 minutos). Los mediadores liberados llegan a los vasos sanguíneos adyacentes, induciendo la expresión de las moléculas de adhesión como el ICAM 1 y VCAM 1, esto sumado a la acción de las citoquinas inician el proceso de quimiotaxis, donde los eosinófilos, neutrófilos y basófilos se activan llegando a la mucosa nasal a reforzar el cuadro inflamatorio, produciéndose de esta forma la reacción tardía (4 a 8 hs.). Es importante destacar en ésta fase la participación del eosinófilo, citoquinas y quemoquinas (eotaxina y RANTES) que incrementan y continúan el proceso inflamatorio preexistente, traduciéndose en los síntomas característicos de la rinitis alérgica.

En resumen, la cascada alérgica inflamatoria está compuesta por células y mediadores químicos que perpetúan la respuesta inicial, debido al reconocimiento de la IgE específica frente al alérgeno, con la activación de mastocitos, eosinófilos y linfocitos TH2.

### Clasificación

Las rinitis en general se pueden clasificar en alérgicas, no alérgicas e infecciosas

Tradicionalmente a la Rinitis Alérgica se la ha clasificado en dos grandes grupos: estacional y perenne, ya sea ocasionada por alérgenos que están presentes todo el año como los ácaros, hongos, etc., o alérgenos que aparecen en forma estacional, tal es el caso de los pólenes y algunas especies de hongos, más recientemente se incorporó un tercer grupo que es el ocupacional. Sin embargo, por numerosas razones esta clasificación no es operativa actualmente, por lo que se prefiere dividirla en dos grandes categorías: **intermitente y persistente**. Esta clasificación es más práctica y adecuada a la actividad clínica de la “vida real” y por otro lado tiene una enorme implicancia desde el punto de vista de la investigación clínica y de los aspectos regulatorios.

En diciembre de 1995 un grupo de expertos se reunió en la sede de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra, para elaborar una nueva guía de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis que, paralelamente, abordara otros procesos inflamatorios interrelacionados y muy frecuentemente asociados como es el caso del asma.

Así nació ARIA sigla que proviene del inglés y que significa "Rinitis alérgica y su impacto en asma" (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Uno de los aspectos más importantes de ARIA es la propuesta de una nueva clasificación de la rinitis que tiene en cuenta el impacto de la misma en el asma bronquial

#### Clasificación del ARIA

Esta clasificación es más dinámica, como también lo es la rinitis y uno de los elementos muy importantes para establecerla es la valoración de la respuesta dentro del algoritmo propuesto para el tratamiento por lo tanto:

- utiliza parámetros de síntomas y calidad de vida
- Según la duración se subdivide en “enfermedad persistente o intermitente”
- Según la gravedad, se subdivide en “leve” o “moderada-grave”, dependiendo de los síntomas y de la calidad de vida

#### Diagnóstico

Los datos obtenidos por la historia clínica y la exploración física son útiles para enfocar el diagnóstico diferencial de la rinitis. Las pruebas *in vivo* e *in vitro*, que demuestran la participación de un mecanismo específico y el alérgeno involucrado, son también parte integrante del proceso diagnóstico.

La elección de las pruebas diagnósticas se realiza sobre la base de la historia clínica del paciente, que es la que nos orienta sobre una posible etiología alérgica, y sobre los alérgenos implicados. Por lo tanto, es imprescindible para el alergólogo, el conocimiento de las características de los distintos alérgenos, de la aerobiología de la zona y del hábitat del paciente.

#### Examen físico

Se tendrá en cuenta no solo la exploración nasal sino en el examen físico se deben investigar otras patologías comórbidas como sinusitis, conjuntivitis, poliposis nasal y otitis media. Además debemos pensar en otras enfermedades atópicas asociadas, como dermatitis, urticaria, la presencia de sibilancias u otros síntomas respiratorios que nos indiquen la coexistencia de asma bronquial.

#### Exploración nasal

Los pacientes con rinitis requieren de una exploración nasal. La rinoscopia anterior, utilizando un espéculo y un espejo, proporciona una información limitada. La endoscopia nasal que en general es realizada por el especialista nos puede ser de mayor utilidad.

En la misma se evalúa:

1. Mucosa de los cornetes: Color, tamaño
2. Rinorrea: Color, consistencia, cantidad
3. Tabique: Morfología. Espolón.
4. Obstrucciones: Pólipos, tumoraciones, hipertrofia de adenoides, cuerpos extraños
5. Faringe: Características de la mucosa; presencia de secreciones mucosas, adherentes, etc.

#### **Determinación de IgE sérica total**

Los niveles de IgE total sólo presentan una correlación con la alergia de forma genérica, es decir, pacientes con IgE elevada presentan una sensibilización frecuente a aeroalergenos. Sin embargo, existen muchos pacientes con un diagnóstico clínico evidente de rinitis alérgica en la que los valores de IgE sérica total se encuentran dentro de valores normales. Las cifras de IgE varían según la edad del individuo y pueden estar elevadas en un 25% de la población normal. Por lo tanto, hay que tener en cuenta, que puede existir patología alérgica con niveles de IgE sérica dentro de la normalidad. La presencia de IgE elevada no es sinónimo de alergia, ya que hay otras patologías que pueden causar elevación de IgE y que se deben de tener en cuenta en el diagnóstico.

#### **Determinación de la IgE específica**

La determinación de la IgE específica se puede realizar de forma indirecta, mediante pruebas *in vivo*, o bien de forma directa, mediante técnicas de laboratorio o estudios *in vitro*.

##### **a) Determinación de IgE específica mediante pruebas in vivo: Prick test**

Es la técnica cutánea más utilizada en la actualidad. Consiste en la introducción del alérgeno a testera (en solución) en el estrato córneo y en las porciones superiores de la epidermis del individuo estudiado.

Al introducir en la piel un antígeno, al que el individuo es supuestamente alérgico, se produce una reacción antígeno - anticuerpo local, debido a la existencia de anticuerpos de tipo IgE en los receptores específicos de los mastocitos de la piel. Ello conlleva a la degranulación de estos mastocitos y a la liberación rápida en 10-15 minutos, de histamina y de otros mediadores químicos, produciéndose una pápula rodeada de un halo eritematoso. La reacción se traduce por los tres elementos de la tríada de Lewis, pápula blanca de edema, halo eritematoso y prurito.

En general, las pruebas cutáneas (prick tests) son rápidas, indoloras, simples, de bajo costo y, en manos expertas, tienen una gran sensibilidad y especificidad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que pueden aparecer falsos positivos y falsos negativos

##### **b) Determinación de IgE específica mediante pruebas in vitro**

La existencia de la IgE específica se demuestra habitualmente utilizando técnicas de inmunoensayo. Estas técnicas difieren principalmente en el sistema de detección, que dependerá del marcador empleado, bien sea un isótopo (radioinmunoensayo), una enzima responsable de una reacción de color (enzimo-inmunoensayo), o bien un marcador quimioluminiscente (fluoro-inmunoensayo)

#### **Provocación nasal específica**

Para el diagnóstico de rinitis alérgica, en algunas ocasiones, precisaremos de una provocación nasal específica para esclarecer la relevancia del alérgeno al que el paciente está sensibilizado, o bien en caso de sospechar un alérgeno y si con las pruebas anteriormente descritas no se demuestra su sensibilización. Esta prueba se valora de forma objetiva mediante la rinomanometría anterior activa, o bien la rinometría acústica y de forma subjetiva con la aparición o no de síntomas nasales.

#### **Citología nasal**

La presencia de eosinófilos en la mucosa nasal, aunque no es patognomónica de rinitis alérgica, sí es altamente sugestiva si tiene una correlación con la historia clínica. Los pacientes con enfermedad nasal crónica secundaria a una rinitis no inflamatoria tienen un citograma normal. La enfermedad nasal activa cursa con aumento del número de eosinófilos. A los 30 minutos de una provocación nasal con alérgeno se producen aumentos significativos de la eosinofilia en las secreciones nasales.

#### **Exploraciones radiológicas y endoscópicas**

El estudio radiológico como la radiología de senos paranasales y la tomografía axial computarizada y, ocasionalmente, la resonancia magnética nuclear nos permitirán determinar la inflamación de la mucosa nasal o de los senos paranasales, así como la ocupación o no de éstos y valorar la estructura anatómica.

La exploración endoscópica, ya sea con endoscopio rígido o flexible nos permite valorar las alteraciones estructurales observadas por rinoscopia anterior, como así también la permeabilidad y estado de los complejos osteomeatales.

#### **Diagnósticos diferenciales**

##### **Rinitis no alérgica**

Los síntomas que presenta la rinitis crónica, es uno de los problemas más frecuentes con el que se encuentra el médico, ya sea en su diagnóstico o en su tratamiento. Cuando se trata de diagnosticar si es de etiología alérgica, no alérgica o una superposición de ambas, es tal vez donde se halla la mayor dificultad

La Comisión Conjunta sobre Alergia Asma e Inmunología, publicó guías para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica. Estas guías indican que la **rinitis** debería clasificarse en **alérgicas y no alérgicas**.

Según un artículo publicado por R. Settiane sugiere el término de **rinitis mixtas** cuando hay una superposición de ambas. La definición que éste autor propone para la rinitis mixta es "la presencia definitiva de rinitis alérgica en un individuo que también presenta síntomas de rinitis crónica, que no se explican definitivamente por la reactividad de las pruebas cutáneas"

La rinitis **no alérgica** representa una amplia clasificación de enfermedades sin causa alérgica. Los síntomas de las mismas son indistinguibles de lo que sucede en las afecciones alérgicas, por lo tanto para su diagnóstico diferencial se requiere de test cutáneos negativos o clínicamente irrelevantes, en resumen el diagnóstico se efectúa fundamentalmente por exclusión.

Phil Lieberman expresa que no hay una definición generalmente aceptada, y por lo tanto hay falta de consenso en la terminología. No hay hallazgos físicos característicos, basándose el diagnóstico en los síntomas del paciente, por lo tanto se sugiere clasificarlas para su estudio teniendo en cuenta la etiología o su asociación con la enfermedad sistémica de base

La rinitis no alérgica puede subclasificarse a su vez, basándose en los hallazgos inmunológicos concomitantes no mediados por IgE, en la citología nasal donde tendremos en cuenta la presencia o no de eosinófilos y en las alteraciones estructurales que afectan la ventilación

#### ***Clasificación de la rinitis no alérgica sobre la base de los hallazgos inmunológicos, de la citología nasal y las alteraciones estructurales***

##### Rinitis no alérgica perenne (inflamatoria)

Enfermedad nasal eosinofílica (NARES y BENARES) - Enfermedad nasal basofílica metacromática – Infecciosa - Pólipos nasales - Rinitis atrófica - Enfermedad nasal inmunológica (no mediada por IgE o secundaria a trastornos inmunológicos sistémicos)

##### Rinitis no alérgica, no inflamatoria

Rinitis medicamentosa - Rinitis refleja inducida (luz brillante u otras alteraciones físicas) – Rinitis vasomotora, rinitis por irritantes, rinitis por aire frío, rinitis gustatoria – Rinitis seca – Metabólica (relacionada con estrógenos o hipotiroidismo)

##### Rinitis con alteración estructural

Desviación septal, deformaciones de cornetes, disfunción de la válvula nasal – Tumores neoplásicos y no neoplásicos – Misceláneas (atresias/estenosis de coanas, traumas, cuerpos extraños, malformaciones, paladar ojival, hipertrofia de adenoides)

#### ***Clasificación de la rinitis no alérgica sobre la base de la frecuencia de ocurrencia***

##### Frecuente (según Settiane y Klein)

Vasomotora 61 % (rinitis no alérgica perenne) – Sinusitis crónica 16 % – Estructural (septo, cornetes y válvula) – Inducida por fármacos – Pólipos nasales – NARES 33% - BENARES 4% - Física/ química/irritantes –Sensibilidad ASA

##### Infrecuente

Hipotiroidismo – Atrófica – Trastornos inmunológicos sistémicos – Rinorrea de LCR - Otros trastornos anatómicos – Cuerpos extraños – Discinesia ciliar – Mastocitosis nasal

La rinitis vasomotora, también conocida como rinitis no alérgica perenne es la más frecuente de todas y en ella se incluyen un grupo de pacientes en los que otras etiologías han sido descartadas, además la citología nasal no revela una evidencia clara del proceso inflamatorio. Estos pacientes experimentan un empeoramiento de sus síntomas nasales con la exposición al alcohol, cambios de temperatura (frío, calor, humedad), olores fuertes (perfumes, cloro, disolventes, pinturas, etc.), luces resplandecientes, alimentos picantes y a elementos irritantes (humo del tabaco o motores, polvos, etc.). Se conocen dos formas de presentación de la rinitis vasomotora: vasosecretora y vasocongestiva, donde en la primera predomina la secreción y en la segunda la congestión. En ambas los estornudos y el prurito suelen ser menos habituales.

Distintos autores como R Settiane y Liberman estiman que la prevalencia de la rinitis alérgica tanto pura como mixta a la rinitis no alérgica es de 3:1 (a pesar que se objeta la posibilidad de que el reclutamiento en ambos estudios, pudiese haber estado sesgado hacia la alergia)

Debemos destacar otros datos interesantes como la edad, el sexo y la presentación perenne. Torgas ha observado en su estudio que el 70% de los pacientes diagnosticados como no alérgicos desarrollan su enfermedad en la edad adulta, superior a los 20 años. Lindberg y Malm hallaron una incidencia pico de alergia antes de los 30 años que declina posteriormente, a diferencia con la rinitis no alérgica que permanecía estable entre los 20 y 50 años

El sexo puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la rinitis no alérgica, encontrándose en los estudios realizados una mayor incidencia en las mujeres, mientras que en la alérgica no se han establecidos diferencias según sexo

#### **Tratamiento de la Rinitis Alérgica**

Además de los tratamientos farmacológicos a instituir en la rinitis alérgica, es importante destacar el énfasis que se pone en la actualidad a las medidas preventivas, la Inmunoterapia y el diagnóstico diferencial de la enfermedad.

El especialista en alergia basa su tratamiento en 4 pilares fundamentales que son

- 1- Evitar la exposición a los alérgenos
  - 2- La inmunoterapia
  - 3- Tratamiento farmacológico
  - 4- Educación del paciente.
- 1- Evitar la Exposición a los alérgenos

Teniendo en cuenta que actualmente se considera de vital importancia evitar durante la primera infancia los alérgenos en pacientes genéticamente predispuestos, se recomienda la no-exposición de los niños a aeroalérgenos y/o alérgenos alimentarios. Por este motivo, se debe ser muy cauto en la temprana incorporación de alimentos en la dieta del lactante, recordando que se pueden encontrar alérgenos alimentarios en la leche materna, incorporados en la alimentación, que sensibilizan al lactante.

Respecto a los aeroalérgenos, el que produce mayor y más temprana sensibilización teniendo una relación directa entre su concentración en el medio y las manifestaciones clínicas que desencadenan, son los dermatofagoides. Esto fue corroborado, entre otros, por los trabajos realizados por Wickmon y Korsgaard, quienes demostraron un 58% de negativización en las pruebas cutáneas, al reducir durante 2 a 4 años a menos de 2 microgramos la concentración de ácaros en el medio.

## 2- La inmunoterapia

Es importante destacar que la inmunoterapia actúa tanto en la prevención como en el tratamiento de la rinitis alérgica cambiando la historia natural de la enfermedad. Las posibilidades de que los pacientes desarrollen esta patología en otros órganos se reducen en un 35%.

Se demostró además que la inmunoterapia previene nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibilizados y la inducción de remisiones prolongadas en pacientes con rinitis alérgica estacional.

La Organización Mundial de la Salud dice en su informe: Inmunoterapia con alérgenos: **“Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas”** “Gracias a los cambios inmunológicos que las vacunas de alérgenos provocan en el organismo, son el único tratamiento que pueden alterar el curso habitual de la enfermedad alérgica, pudiendo además prevenir el desarrollo del asma en pacientes con rinitis alérgica”

### *Mecanismo de acción*

Los cambios que produce la inmunoterapia son secundarios a la influencia que origina la misma en la respuesta de la Célula T al alérgeno.

**La IgE específica asciende inicialmente y luego decae en pocos meses a valores basales. Aún en el 1º período (aumento de IgE) la sintomatología se reduce debido a la disminución de la liberación de histamina por los basófilos y por lo tanto la disminución de la sensibilización del órgano de choque.**

La inmunoterapia induce anticuerpos IgG bloqueantes del alérgeno (compitiendo con la IgE por la unión al antígeno). Sin embargo los cambios en la concentración del anticuerpo no se relacionan con la respuesta clínica a la inmunoterapia con alérgenos inhalados.

Sobre las células inflamatorias, la activación y/o liberación de mediadores produce disminución de las mismas. Se ha comprobado un descenso en la liberación de mastocitos del cepillado nasal, y de los mastocitos del epitelio, incluyendo tanto los del tejido conectivo (contienen triptasa y quimasa) como los del tejido mucoso (contienen sólo triptasa). Reduce además, los niveles de histamina y PGD en las secreciones nasales. También disminuye el número de eosinófilos del lavado nasal, que está asociado a la reducción en la concentración de proteína catiónica del eosinófilo.

A nivel linfocitario actúa produciendo descenso en la respuesta TH2 asociada a la disminución de la IL-4, o aumento de Th1 asociado a un incremento de IFN $\gamma$ . Por consiguiente hay una disminución en el reclutamiento de CD4, ésta se acompaña con aumento de subpoblaciones de CD4 que expresan el RNAm del IFN gama. Esto conduce a una generación de células CD8 específicas para el alérgeno. La respuesta TH1/TH2 está condicionada al alérgeno, su dosis y a la célula presentadora de antígeno.

El modelo actual de inmunoterapia se formula sobre la base de la IL-10. Se ha demostrado que durante el transcurso de la inmunoterapia se producen cambios en el fenotipo de los LT específicos a la fosfolipasa A2. Estos linfocitos dejan de producir IL-4, IL-5 e IL-13 y comienzan a sintetizar niveles elevados de IL-10. Esta citoquina es inmunosupresora y afecta la función de numerosas células efectoras. La IL-10 sería la responsable de la disminución en la producción de la IL-4, IL-5 e IL-13 por parte del TH2.

Por otra parte disminuye la síntesis de IgE y estimula la producción de IgG4 específica de fosfolipasa A2.

### **Indicaciones de la inmunoterapia**

\*Rinitis Estacional: Cuando hay síntomas por más de 2 estaciones consecutivas \*Rinitis perenne: Cuando hay sintomatología más de 3 meses por año. \*Ausentismo laboral o escolar. \*Alteración en la calidad de vida. \*Riesgo de evolución hacia asma. \*Baja respuesta o contraindicaciones a los fármacos

## **3-Tratamiento Farmacológico**

El tratamiento farmacológico sigue siendo fundamental debido a las limitaciones que tienen las medidas preventivas.

### **1. Anticolinérgicos:** Bromuro de Ipratropio

Se recomiendan para reducir la rinorrea, teniendo escasa acción sobre la congestión. Disminuye tanto la gravedad como la duración de la misma.

En la rinitis alérgica perenne, asociado con beclometasona es más eficaz que cualquiera de estos dos agentes por separado

## **2. Estabilizadores mastocitarios:** Cromoglicato sódico, Nedocromil sódico

Tienen acción tanto en las reacciones tempranas como las tardías. Para una máxima eficacia deben ser administrados en forma preventiva.

Su dosificación óptima es de 4 veces al día, esta frecuencia plantea dificultades en el cumplimiento del tratamiento. Son de costo elevado y menos efectivos que los corticosteroides intranasales, no obstante constituyen la droga de elección para niños o embarazadas debido a su perfil de seguridad y escasas contraindicaciones.

## **3. Corticosteroides intranasales:** Dexametasona, Beclometasona, Fluticasona, Budesonide, Mometasona, Triamcinolona y Flunisolida (no disponible en nuestro país)

Está establecido que constituyen la 1ª línea de tratamiento de la rinitis alérgica.

Actúan tanto en la fase inmediata como en la tardía cuando se utilizan preventivamente. Alivian la mayoría de los síntomas, inclusive la congestión, la secreción y los estornudos, su acción es escasa en el prurito.

### **Mecanismo de acción**

La acción de los corticosteroides se ejerce en numerosos pasos del proceso inflamatorio, disminuyendo el número de mastocitos y la respuesta de la histamina tisular liberada.

Su acción se ejerce a través de la unión al receptor citoplasmático de glucocorticoides, dicha unión regula la expresión de los genes implicados en la respuesta inflamatoria (tanto represora como inductora). Es posible que debido a este proceso se deba el inicio de acción demorado de los mismos, que según el fármaco del que se trate, varía de varios días a semanas.

En el control de la inflamación, el mayor efecto de los corticosteroides es la inhibición de la síntesis de proteínas inflamatorias. Los receptores de glucocorticoides activados pueden unirse en forma directa a otros factores de transcripción activados, mecanismo clave por el cual bloquean a los genes inflamatorios, tales como los de las citoquinas, enzimas inflamatorias, moléculas de adhesión y receptores inflamatorios.

Existen evidencias crecientes que indican que los corticosteroides pueden tener efectos sobre la estructura cromatínica. Las moléculas coactivadoras tienen capacidad de acetilación de las histonas y de residuos de lisina, lo que provoca la apertura de la estructura cromatínica. La represión de los genes revierte este proceso por desacetilación de los residuos acetilados de las histonas, lo que lleva a la represión de la transcripción de los genes inflamatorios. Además, existen evidencias crecientes de que los receptores de glucocorticoides pueden afectar la síntesis de algunas proteínas por la reducción de la estabilidad del RNAm.

La sintetasa del óxido nítrico puede ser inducida por las citoquinas proinflamatorias, y el consiguiente aumento de la producción de óxido nítrico puede amplificar la inflamación. La inducción de la óxido nítrico sintetasa es inhibida por los corticosteroides.

Otro mecanismo es la reducción de la expresión de citoquinas, como la interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que inducen las moléculas de adhesión de las células endoteliales. A su vez, los corticosteroides pueden tener efectos inhibitorios directos sobre las moléculas de adhesión. Los corticosteroides reducen marcadamente ciertas células inflamatorias, tales como los eosinófilos, cuya sobrevivencia depende de la presencia de citoquinas. Los corticosteroides bloquean sus efectos y promueven la apoptosis. La Mometasona y la Fluticasona suprimen in vitro la producción de IL-4 e IL-5, y tienen un mínimo efecto sobre el INF alfa.

Si bien sus efectos sistémicos colaterales son escasos comparados con los esteroides orales, no se debe dejar de tener en cuenta la sumatoria de dosis cuando se utilizan sumados a inhalados vía bronquial y/o tópicos. El 50% del corticosteroide tópico es deglutido, pasa a la vía gastrointestinal y es inactivado en el 1º paso hepático. El 50% restantes es transportado y distribuido por el clearance mucociliar, facilitado por su formulación acuosa. Cuanto más lipofílico sea el esteroide utilizado mayor será su potencia local debido a su fuerte unión con el receptor glucocorticoide (mayor permanencia).

Es destacable la eficacia de los corticosteroides en el control de la inflamación de la rinitis. Además de los mecanismos citados, estos resultados pueden relacionarse con sus efectos restauradores del epitelio y normalizadores de la relación entre células ciliadas y células caliciformes después de tres meses de tratamiento por vía inhalatoria.

Lo interesante de estos corticoides tópicos, a excepción de la dexametasona, es su baja biodisponibilidad que se traduce en menores efectos sistémicos.

La biodisponibilidad de esta medicación tópica es la siguiente: Dexametasona 80%, Budesonida 34%, Flunisolida 49%, Fluticasona <1%, Beclometasona 44%, Mometasona < 1%

Los corticosteroides orales o parenterales, siempre que sea posible, deben ser reemplazados por los intranasales, debido a los efectos secundarios sistémicos que presentan.

## **4- Antihistamínicos**

Constituyen la terapéutica de elección para pacientes con rinitis leve y moderada.

Se dividen en antihistamínicos de 1º y 2º generación.

Actúan sobre el prurito, el estornudo, la rinorrea y la conjuntivitis. Son generalmente ineficaces en la congestión a excepción de la leve acción que sobre ella ejercen los antihistamínicos nuevos de 2º generación.

#### **Mecanismo de acción**

Actúan como antagonistas competitivos reversibles de los receptores H1 de la histamina. Se los puede clasificar en antihistamínicos de 1ª generación, 2ª generación y 3ª generación, éstos últimos están representados por isómeros o metabolitos activos de los de 2ª generación.

Los antihistamínicos de 1ª generación son menos selectivos por el receptor H1, cruzan la barrera hematoencefálica, por lo tanto producen sedación y trastornos cognitivos, aún cuando la sedación pasa inadvertida; además pueden inducir respuestas anticolinérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas que se traducen como reacciones estimuladoras, neurológicas periféricas, neuropsiquiátricas y depresivas. Forman parte de este grupo Clorferinamina, difenhidramina, mequitazina, hidroxicina, etc.

Los antihistamínicos de 2º generación se distinguen de los de 1º generación porque a las dosis indicadas no atraviesan la barrera hematoencefálica, así como por las propiedades antiinflamatorias que caracterizan a algunos de ellos, lo cual proporciona beneficios clínicos adicionales. La efectividad de los antihistamínicos de 2º generación se basa en la capacidad de suprimir el eritema y la pápula. Se cree que la eficacia clínica en la rinitis es paralela a la disminución del tamaño de la pápula, hecho que refleja la capacidad de estas drogas de disminuir la permeabilidad vascular y el exudado de proteínas plasmáticas. No obstante la mejor demostración de su eficacia es la disminución de la respuesta a la provocación nasal.

Podemos hablar de una triple acción de los antihistamínicos de segunda y tercera generación:

Acción antihistamínicas: Antagonistas H1

Acción antiinflamatoria: Inhiben Citoquinas TH2 proinflamatorias (IL4, IL13, IL6) - Inhiben quemoquinas: IL8 y RANTES.- Inhiben moléculas de adhesión: ICAM, Selectinas.

Acción antialérgica: Inhiben productos de degranulación de mastocitos: Triptasa, PG2, Leucotrienos

#### **Efectos colaterales**

Los efectores colaterales de los diversos antihistamínicos varían considerablemente y son más pronunciados con los de 1º generación, como se señalara anteriormente.

Algunos antihistamínicos de 2º generación, como la **terfenadina y el astemizol**, se metabolizan por el sistema citocromo P-450 3 A 4 y cuando se suministran concomitantemente con otras drogas que se metabolizan por el mismo sistema, como ketoconazol, eritromicina etc., conducen a niveles elevados de estos antihistamínicos, lo que puede ocasionar taquicardia ventricular y torsión de punta. Esta condición está asociada al alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma y se considera que está mediada por la inhibición de los canales de potasio. Otros potente inhibidor del citocromo P 450 3 A 4 es el jugo de pomelo.

Los antihistamínicos de 2º generación permitieron el desarrollo de los antihistamínicos tópicos cuyos beneficios se traducen por la mayor concentración local del fármaco y la limitación de su distribución sistémica.

Entre ellos, la azelastina atenúa las respuestas de fase temprana y tardía. Tiene propiedades antiinflamatorias demostradas in vitro. Inhibe la liberación de la histamina de los basófilos, interfiere con el influjo de calcio, previene la degranulación celular e inhibe los leucotrienos y otros mediadores.

Precauciones y contraindicaciones de los antihistamínicos de 2º generación: Pacientes con insuficiencia renal o hepática severa, Niños (según droga y edad), Interacciones medicamentosas, Embarazo

El grupo de los antihistamínicos de 2ª generación están representados por: Loratadina, Terfenadina, Astemizol, Epinastina, Azelastina, Cetirizina, etc.

El grupo de 3ª generación lo representan: Levocetirizina (isómero de cetirizina), Fexofenadina (metabolito de terfenadina), Desloratadina (metabolito de loratadina) y norastemizol (metabolito de astemizol)

#### **4- Descongestivos**

Los descongestivos orales actúan en la congestión reduciendo la inflamación de los cornetes al contraer los esfínteres que controlan el aporte sanguíneo a los plexos venosos de los mismos.

Su mecanismo de acción se debe a que son agonistas alfa adrenérgicos, hecho que puede producir efectos secundarios debido a su unión local y a distancia a receptores adrenérgicos (insomnio, palpitaciones, hipertensión, temblores, retención urinaria, etc.). La pseudoefedrina se ha asociado a un riesgo aumentado de gastroesquias cuando se administra durante el 1º trimestre del embarazo.

Están contraindicados en menores de 2 años y en adultos que tengan hipertrofia prostática, glaucoma de ángulo estrecho y en aquellos pacientes en los cuales está contraindicado el espesamiento de sus secreciones.

Se debe destacar que los descongestivos tópicos presentan efecto rebote y puede ser el origen de la rinitis medicamentosa, por lo tanto si se indican se deben usar por cortos períodos y con estricta vigilancia médica (no más de 7 a 10 días).

#### **5-Nuevas terapéuticas**

Los leucotrienos C4 y D4 son 10 veces más potentes que la histamina como causantes de la obstrucción nasal.

Los antagonistas de los **leucotrienos**, ejercen su acción por bloqueo de los receptores Cys LT. Utilizados en el asma bronquial han demostrado inhibir la reacción de fase tardía, aliviando la congestión y los síntomas oculares de la rinitis.

Los antagonistas de los leucotrienos disponibles son zafirlukast y montelukast, los cuales combinados con antihistamínicos son más potentes que utilizando los mismos por separado.



El montelukast se puede utilizar a partir de los 2 años con perspectivas a su administración a más temprana edad.

#### Bibliografía

- 1-Nicklas R, Bernstein I, Blessing-Moore J, et al. Practice parameters for allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1996; 6:1001-11.
- 2- Allergen products (Producta allergenica). European Pharmacopeia 1997;1063-8.
- 3- The use of standardized allergen extracts. Position Statement. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). J Allergy Clin Immunol 1997; 99:583-6.
- 4- Platts-Mills TA, Chapman MD. Allergen standardization. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:621-5.
- 5-Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, et al. Double-blind, placebo controlled immunotherapy with mixed grass pollen allergoids. 1. Rush immunotherapy with allergoids and standardized orchard grass-pollen extract. J Allergy Clin Immunol 1987; 80:591-8.
- 6-Vinuya RZ. Specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Pediatr Ann 29:425-432, 2000
- 7-J. Bousquet (Francia) R. Lockey (USA) HJ. Malling (Dinamarca) Allergy 44 (53), 2-42, 1998].
- 8-Jutel, M J. Immunol., 154:4178-4194 [Akdis C., J. Clin. Invest. 98:1676-1683](#) Akdis C., J. Clin Invest. 102:98-106
- 9- Barnes, PJ. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases Allergy, 56:928-936, 2001
- 10- Bronsky FA, Dockhorn RI, Meltzer ED, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with terfenadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:915-21.
- 11- Beresleio DI, Creticos PS, Busse WW, et al. Comparison of triamcinolone acetonide nasal inhaler with astemizole in the treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:749-5
- 12- Richards DH, Daley-Yates PT. Choice of inhaled and intranasal steroids when used in combination for asthma and rhinitis in children [abstract]. Allergy 2000; 55 (suppl): A185.
- 13- Schenkel EI, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. Pediatric; [electronic pages] 2000;105:E22.
- 14-Allen D, Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. The journal of All and Clin Immun. (Suppl) 2000, vol 106, N° 4
- 15-Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104:364-369.
- 16- Stang P, Kessler RC, Almieida D, Berglund P. Assessing the indirect cost of allergic rhinitis: quantifying work impairment in relationship to allergen levels [abstract]. Allergy 2000; 55 (suppl 63): 190 Abstract 675
- 17- Russell T, Burgess G, Donahue R, et al. A comparison of peripheral H1 blockades between single doses of fexofenadine HCl and terfenadine. Ann Allergy Asthma Immunol 84:146, 2000
- 18- Grant JA, Danielson L, Rihoux JP, et al. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response during 24 hours in healthy male subjects. Allergy 54:700-707, 1999.
- 19- Yanai K, Okamura N, Tagawa M, et al. New findings in pharmacological effects induced by antihistamines: from PET studies to knockout mice. Clin Exp Allergy 29:29-36, 1999.
- 20- Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Allergy Clin Immunol 105:917-922, 2000.
- 21- Shin MH, Baroody F, Proud D, et al. The effect of azelastine on the early allergic response, Clin Exp Allergy 22:289-295, 1992.
- 22- Persi L, Demoly P, Harris AG, et al. Comparison between nasal provocation test; and skin tests in patients treated with loratadine and cetirizine. J Allergy Clin Immunol 103:591-594, 1999.
- 23- Pinto YM, van Gelder IC, Heeringa M, and Crijns HJGM. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. Lancet 353:980, 1999.
- 24- Berger W, Actualización de tratamiento: Rinitis alérgica- Allergy and asthma proceeding, Vol 15, N° 6; 6-17, Nov-Dic 2001
- 25-Coe N., Koatz A. Tratamiento de la rinitis Alérgica- Actualidades en Asma, Alergia e Inmunología Vol 4 N° 2 pag.23-27 AAIBA Oct-2002

## Rinosinusitis

**Dra. Noemí Aída Coe**

**Dr. Alberto Ciceran**

Médicos Especialistas en Otorrinolaringología - Alergia e Inmunología.

### Introducción

Dentro de las infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) encontramos a la **sinusitis**, siendo ésta patología muy frecuente y de alto costo, se estima que es la tercera causa en el mundo de prescripción de antibióticos. Debido a que junto con la **rinitis alérgica**, el **asma bronquial** y **otras enfermedades alérgicas** hay un incremento en la prevalencia, en el mundo existe una toma de conciencia en la importancia de estas enfermedades.

**La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone para el control de las infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) distintas estrategias como: una mejor comprensión fisiopatológica e inmunológica de los distintos procesos, mejores diagnósticos y tratamientos, conceptos quirúrgicos modificados. Las ITRS son enfermedades frecuentes en el mundo occidental, tienen una alta incidencia sobre la morbi/mortalidad del asma. Se considera que la enfermedad respiratoria es la octava causa mundial de muerte.**

La sinusitis es un proceso inflamatorio que comprende uno o más de los senos paranasales. La mucosa de los senos es una continuación de la mucosa nasal y debido a las relaciones anatómicas contiguas, es difícil que éste proceso inflamatorio no se extienda al epitelio de la mucosa sinusal o al hueso subyacente, por lo tanto actualmente tiende a utilizarse como término más apropiado el de "Rinosinusitis"

La inflamación puede reconocer como agente etiológico una infección bacteriana, viral, micótica, o puede deberse a un proceso inflamatorio que se autoperpetua.

### Epidemiología

La sinusitis afecta al 14,6 % de la población general.

Según trabajos de Golstein y colaboradores realizados en 1998, la sinusitis afecta a 34,9 millones de Americanos, ocasionando 11 millones de consultas. Se estimó que el costo anual de los tratamientos por año en 1996 era de 5.78 billones de dólares y de éste total el 10,6 % se producía en niños menores de 12 años. Ocupa del 7 al 12 % del total de las prescripciones de antibióticos en ese país

La forma viral aguda de la Rinosinusitis forma parte del resfrío común, que en determinadas épocas del año afecta a casi toda la población. Se estima un alto porcentaje de infecciones respiratoria agudas en el niño, aproximadamente de 6 a 8 episodios en el año y de estos, el 5 al 10% se complican en sinusitis. En poblaciones de alto riesgo como guarderías, estos porcentajes son mayores, señalando a la infección viral y a la alergia como dos de los factores más importantes para desencadenar la infección sinusal.

### Patogénesis

La patogenia consiste en la resultante de un proceso multifactorial en el cual interactúan los mecanismos defensivos del huésped y el organismo agresor. Para que los senos paranasales funcionen adecuadamente se requiere de la integridad y funcionalidad del sistema mucociliar, éste transporta el mucus desde el seno paranasal hacia las fosas nasales a través del ostium y de ellas hacia la nasofaringe. De ésta forma se evitan infecciones, eliminándose bacterias y partículas inhaladas. Este sistema se puede modificar por estar alteradas la calidad del mucus, la función ciliar y principalmente la **permeabilidad del ostium**. El área clave de la patología asienta en el meato medio, comprendido por la zona de la pared nasal lateral que representa el drenaje conjunto de los senos paranasales anteriores (maxilar, frontal y etmoidal anterior) denominada **Complejo Osteo-Meatal (COM)**. La concepción actual de los mecanismos fisiopatológicos que provocan la sinusitis sugiere que los eventos críticos son: la obstrucción del COM con la presencia de bacterias patógenas. En resumen el punto de partida es el edema de este COM ocasionado principalmente por las infecciones virales agudas y la rinitis alérgica; en un segundo plano participan los traumatismos, las alteraciones anatómicas, la rinitis medicamentosa, la natación, la poliposis nasal, etc. El edema provoca la obstrucción del COM con lo que no se producen ni la ventilación, ni el drenaje del seno, determinando que en el interior del mismo aumente la tensión del CO<sub>2</sub> y disminuya la tensión de O<sub>2</sub>, esto favorece la instalación de la inflamación con la consiguiente disminución de la actividad ciliar y la producción de mayores secreciones con viscosidad aumentada. Estas secreciones comienzan a estancarse, con lo cual se genera un medio favorable para la invasión bacteriana en un seno que en condiciones normales es estéril. La agresión bacteriana provoca un aumento en la inflamación ya instalada, con mayor alteración del sistema mucociliar, originándose metaplasia de la mucosa y el desarrollo de nuevos o mayor número de microorganismos, creándose de esta manera un círculo vicioso.

Los extendidos de las secreciones en la sinusitis aguda muestran habitualmente la presencia de neutrófilos y de eosinófilos. En las biopsias de la mucosa sinusal se observan un infiltrado de eosinófilos y de sus derivados, como la proteína básica mayor; además se encuentran citoquinas que promueven la activación y supervivencia de los mismos. En estos pacientes la mucosa puede estar anormalmente predispuesta a desarrollar sinusitis, debido a la presencia de una inflamación mínima persistente, rica en éstas células.

La obstrucción del COM sigue siendo el elemento precipitante, sin embargo la inflamación eosinofílica de la mucosa es un factor predisponente.

Para D. Hamilos, investigando un grupo de pacientes con rinosinusitis crónica, observó que presentaban inflamación de la mucosa sinusal sin una clara evidencia de infección bacteriana, éste proceso originado por un estímulo inflamatorio desconocido, se caracterizaba por un engrosamiento marcado de la mucosa, opacidad sinusal y la presencia de pólipos. El tejido inflamatorio presentaba una infiltración crónica de células mononucleares y abundante eosinófilos. Este autor señala no encontrar diferencias en las citoquinas producidas por los linfocitos T de pacientes alérgicos versus no alérgicos, siendo desconocidos el significado de éstos resultados. Los pacientes con S Crónica alérgica como en la no alérgica presentaron en el estudio efectuado, un aumento en los LT productores de IL5, como así también una marcada eosinofilia. Se han postulado como desencadenantes de la respuesta inflamatoria, los alérgenos, incluidos hongos y productos bacterianos, hecho que aún no ha sido confirmado. La presencia de pólipos representa un ejemplo de la remodelación de la vía aérea con rasgos similares al asma crónica.

En conclusión para Hamilos, las citoquinas juegan un papel indudable en la inflamación y remodelación de la sinusitis. Considera que la disregulación de las citoquinas en la sinusitis crónica crea la esperanza de que se descubran mecanismos específicos dependiente de las mismas, y que todo ello tenga como resultado final, la aplicación de terapias anticitoquinas

### **Bacteriología**

En la forma aguda: *Streptococo Pneumoniae* - *Haemophilus Influenzae* - *Moraxella Catarrhalis*.

En la forma crónica: se agregan a las bacterias mencionadas en la sinusitis aguda, el *Estafilococo Aureus*, especies de *Streptococos*, *Pseudomonas* y *E. Coli*, además de otras bacterias Gram negativas. Aproximadamente el 7% de los gérmenes aislados son anaerobios.

En ocasiones la muestra obtenida por punción es estéril debido al escaso volumen o al uso frecuente de antibióticos.

Es importante destacar que en la infección por *Streptococo Pneumoniae* al 2ª día se producen destrucción de las células ciliadas, por el *H. Influenza* al 4º día y al 5ª día hay una reducción de la función ciliar en un 70 a 80 %

### **Factores predisponentes**

**Inherentes a la mucosa:** Infecciones virales del tracto respiratorio superior, rinitis alérgica y rinitis no alérgica, tabaquismo, contaminación ambiental, intolerancia a los AINES, reflujo gastroesofágico, Exposiciones a temperaturas extremas, natación, descongestivos tópicos, aire acondicionado, etc.

**Relacionados con la obstrucción mecánica:** Hiperplasia adenoidea, alteraciones septum/cornete medio, pólipos, traumatismos, cuerpo extraño, neoplasias, etc.

**Relacionados a disfunción de la mucosa:** Trastornos inmunológicos, alteraciones estructurales de las ciliadas (S: de Kartagener, F. Quística), enfermedad granulomatosa, etc.

### **Clasificación**

Según la American Academy of Otolaryngology clasifica la Rinosinusitis en el adulto en 5 grupos:

- 1) Aguda: hasta 4 semanas de duración - completa resolución con tratamiento médico.
- 2) Subaguda: de 4-12 semanas de duración - completa resolución con tratamiento médico.
- 3) Aguda Recurrente: 4 ó más episodios de Rinosinusitis aguda en un año- completa resolución entre las crisis con tratamiento médico.
- 4) Crónica: más de 12 semanas de duración - con cambios mucosales persistentes que no curan con tratamiento médico exclusivo.
- 5) Exacerbaciones agudas en Rinosinusitis crónica: Empeoramiento de síntomas existentes o aparición de nuevos - completa resolución entre los episodios de los síntomas agudos pero no de los crónicos.

A diferencia del niño donde predomina la forma aguda de tipo viral que forma parte del resfrío común, en el adulto cuando se habla de rinosinusitis aguda se hace referencia a la infección de tipo bacteriana y en ocasiones la forma micótica, siendo menos frecuente la etiología viral.

### **Sintomatología**

De acuerdo al Consenso Internacional de 1992 encontramos:

Criterios Mayores: Rinorrea Anterior Purulenta-Rinorrea Posterior Purulenta-Tos (a predominio nocturno)

Criterios Menores: Edema periorbital-Dolor facial-Dolor dental-Cefalea-Otalgia-Halitosis-Fiebre-Dolor faríngeo-Disnea-Trastornos del olfato

Tanto en la Rinosinusitis aguda como crónica se considera como valor para el diagnóstico **2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores**

### **Nueva Clasificación del Consenso Latinoamericano de Rinosinusitis**

Mayo de 2000/AAO-HNS -Guidelines 2002

#### **Rinosinusitis aguda**

Fase I - Cuadro viral

Fase II - Cuadro bacteriano

Fase III - Cuadro bacteriano Resistente

### **Fase aguda viral**

Diagnóstico clínico compatible con resfrío común

Diagnóstico radiológico: el 90% de los pacientes presentan cambios radiológicos reversibles

Sin relevancia clínica en los cuadros virales. 1/200 desarrollan sinusitis bacteriana

Síntomas : Fiebre, dolor de garganta, tos, drenaje nasal anterior y posterior

### **Fase aguda bacteriana**

Duración mayor de 10 días, síntomas por más de 5 a 7 días

Evolución. Resolución en 3 a 4 semanas con el tratamiento adecuado

Cuadro clínico. Moderado persistente a severo

**Complicaciones bacterianas presentes en el 0,5 a 2% de las infecciones respiratorias de vías aéreas superiores virales.**

Cuadro clínico – Signos y síntomas

Mayores: Tos diurna, cefalea, dolor facial, congestión nasal, hiposmia, secreción nasal mucopurulenta en la exploración

Menores. Fiebre, halitosis, dolor dental, tos nocturna, otalgia y/o presión en los oídos

Comorbilidad: Gran porcentaje de casos en menores de 13 años, Otitis media secretora 15 %, otitis media aguda 10%, Rinitis alérgica 15%, asma 10%, pólipos nasales 50%.

### **Componente bacteriano resistente**

Evolución tórpida con recurrencia de los síntomas

Considerar factores asociados

Posibilidad de efectuar cultivos

Evaluar tratamiento quirúrgico

### **Rinosinusitis crónica**

Sintomatología persistente por más de 3 meses

Etiología multifactorial

Alteraciones histológicas de la mucosa, osteítis

Mayor presencia de anaerobios y hongos

Consideración quirúrgica temprana

### **Diagnóstico**

El diagnóstico para la confirmación de que el paciente tiene una sinusitis se basa en la sintomatología y los hallazgos físicos, teniendo en cuenta los diagnósticos diferenciales con la rinitis alérgica, además es necesario descartar la alteración mecánica, fibrosis quística y/o alteración inmunológica etc.

En los casos de sinusitis recurrente con pobre respuesta al antibiótico y escaso resultado al tratamiento alérgico, se debe plantear una posible alteración de los mecanismos de defensa del huésped, como es el caso de las inmunodeficiencias.

El diagnóstico comienza con la **historia clínica**, y una correcta anamnesis, luego proseguimos con el **examen nasal** para descartar problemas obstructivos, carácter de las secreciones, etc.

La utilización de la **endoscopia rígida o flexible** nos permite observar las áreas de drenaje y las alteraciones anatómicas.

En ocasiones se utilizan los **extendidos de las secreciones nasales**, en general en las sinusitis se observan gran cantidad de neutrófilos, mientras que los resfrío comunes producen una secreción relativamente acelular.

**La radiología simple** con sus distintas proyecciones (mentonaso, frontonaso y perfil de cavum) nos ayudan para el diagnóstico inicial, la misma es inadecuada para valorar las celdillas etmoidales anteriores y el complejo osteomeatal, por lo tanto son poco útiles en la sinusitis recurrente. Se considera una imagen positiva cuando existe un engrosamiento de la mucosa mayor de 4 mm, niveles hidroaéreos u opacidades de los senos.

**La tomografía computada** se indica en la sintomatología persistente a pesar del tratamiento médico, o sea con sospecha de enfermedad crónica, de complicaciones, o en la evaluación preoperatoria en caso de cirugía funcional o endoscópica.

**La resonancia magnética** es de utilidad en la sinusitis asociada a micosis, neoplasias, o complicaciones intracraneales.

**La punción y aspiración del seno por vía endoscópica**, con posterior cultivo y antibiograma, es el método que nos indica el diagnóstico bacteriológico de certeza en la sinusitis de adulto, no obstante por ser cruento en el niño deberá hacerse en determinados casos, como ser en pacientes severamente enfermos o tóxicos, con complicaciones supurativas, pacientes con síndrome febril prolongado en donde el único síntoma es el seno ocupado, o en pacientes inmunocomprometidos.

Debido a que la sinusitis infecciosa se asocia con infección bacteriana, el objetivo de la **investigación inmunológica** debe centrarse en el sistema humoral donde se procederán a la cuantificación de la IgM, IgG, IgA e IgE, estudios de anticuerpos específicos, subclases de IgG. Se investigará además la inmunidad celular, la actividad del sistema fagocítico y el complemento. Hacemos mención a la importancia del virus de la inmunodeficiencia adquirida que se ha incrementado en los últimos años aumentando el número de casos de sinusitis complicada con infecciones micóticas

## Tratamiento.

### El tratamiento contempla 4 objetivos:

1. Erradicar al agente causal
2. Disminuir la duración del proceso, restaurar o mejorar la función del seno
3. Controlar a los síntomas clínicos
4. Prevenir las complicaciones y/o la cronificación del proceso

### Consideraciones generales

Al evaluar las opciones terapéuticas los pacientes se deben categorizar teniendo en cuenta - 1) Severidad de la infección - 2) Antecedente del tratamiento previo en las últimas 4 a 8 semanas (mayor posibilidad de microorganismos resistentes) - 3) Posibilidades de alergia a los beta lactámicos - 4) Tener presente el padrón de resistencia local frente a la patología infecciosa respiratoria.

La mayoría de los tratamientos de vías aéreas superiores son empíricos, para la elección quimioterápica es necesario tener en cuenta, procedencia del paciente, características del huésped y tipo de infección. La sensibilidad del organismo causal puede predecirse de acuerdo con el germen que se sospeche y los datos epidemiológicos locales

*La sinusitis bacteriana aguda* es de fácil diagnóstico y con pronta y efectiva respuesta a los antimicrobianos, no obstante recordemos que el 40% de los pacientes se curará espontáneamente. La sinusitis viral no requiere terapia antimicrobiana.

Se propone una terapia empírica que debe brindar cobertura frente a los gérmenes como el *S. Pneumoniae* y el *H. Influenzae*, que son los principales responsables de estos procesos. Además ésta terapia, no solo debe abarcar a los principales patógenos, sino también a los gérmenes atípicos, que actúe también aún contra cepas resistentes a la penicilina y eritromicina; que posea bajo potencial para inducir resistencia cruzada.

La Antibioticoterapia se debe indicar por 10-14 días.

La Amoxicilina continúa siendo uno de los antibióticos de primera opción, utilizada en una dosis de 500mg cada 8 horas en adultos y 20 a 40 mg en niños divididos en 3 dosis, para infecciones leves a moderadas. En caso de sospecha de resistencia bacteriana se ha postulado incrementar la dosis hasta 3g en los adultos y de 80 a 100mg kg./día en los niños. Se halla en discusión, de acuerdo a las características farmacocinéticas de la Amoxicilina, la relación entre la dosis diaria baja o alta y el número de dosis (3 o 2) relacionada con las cepas neumococcicas resistentes.

Por su bajo costo y fácil administración se ha postulado la utilización de trimetoprima-Sulfametoxazol, el inconveniente lo representa la creciente resistencia bacteriana.

Como segunda opción se utiliza la amoxicilina asociada con ácido clavulánico debido a su eficacia frente a los organismos productores de Beta lactamasa y anaerobios, en dosis de 500mg cada 8 horas en adultos y de 25 a 40 mg/kg/día en niños, dividido en 3 tomas. Cuando no hay respuesta a éste tratamiento, se aconseja utilizar otros fármacos, como acetil cefuroxima en dosis de 250 mg cada 12 horas en adultos y de 15 a 30 mg/kg/día en niños

En caso de falta de respuesta se considera *la tercera opción*: las cefalosporinas de tercera generación como Cefixime en dosis día de 400 mg en adultos y 9 mg kg/día en niños, en la segunda y tercera opción el tratamiento debe continuar por 14 a 21 días.

Solo en el paciente adulto se indican las quinolonas como: ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina, en dosis diarias únicas de 500 mg

No se aconseja el uso de macrólidos como azitromicina y claritromicina, debido a que su eficacia bacteriológica es poco eficaz frente a los otros antibióticos mencionados, no obstante el uso de la claritromicina debe considerarse sobre todo en niños en caso de alergia a los beta lactámicos,

Un nuevo ketólido se propone para el tratamiento en adultos como la telitromicina en dosis únicas de 800 mg /día con buena tolerancia, escasa interacción medicamentosa. Se propone el tratamiento en la sinusitis aguda de 5 días y en la crónica de 10 días

En general la duración del tratamiento debe prolongarse hasta los 7 días posteriores a que el paciente se encuentre libre de síntomas

*En la forma aguda recurrente* el tratamiento médico debe ser más intensivo y prolongado: Antibioticoterapia por 3-4 semanas acompañada de descongestivos, corticoides tópicos y en caso necesario tratamiento antialérgico y/o inmunológico. Tratamiento Quirúrgico si fracasa el tratamiento médico

En la *sinusitis crónica* (mayor de 30 días de evolución) y en las sinusitis severa, asociadas a celulitis orbitaria y periorbitaria, el staphilococo aureus y los gérmenes anaerobios tienen un papel importante. Se aconseja tratamiento médico, más tratamiento quirúrgico. La antibioticoterapia que se recomienda es comenzar con la segunda o tercera opción, por un período de 4 a 6 semanas. Si no hay respuesta favorable se puede repetir el tratamiento una vez más. La presencia de bacterias anaerobias o staphilococo aureus y coagulasa positivo pueden convertir a la clindamicina como una opción terapéutica.

En las complicaciones se aconseja la administración de ceftriazona

## Tratamiento de los síntomas

**Corticoides:** Los corticoides tópicos reducen principalmente la inflamación y el edema, tienen una eficacia incierta en las formas agudas. En algunos casos, cuando existe abundante secreción o marcado edema, el uso de los mismos es dificultoso, por lo tanto se puede reemplazar por la forma oral y se aconseja utilizarlos durante el menor tiempo posible por sus efectos adversos. Son de elección en patología alérgica asociada o en la poliposis nasal.

**Descongestivos:** en sus formas tópicas u oral, se utilizan para favorecer el drenaje sinusal a través de la disminución del edema por vasoconstricción del tejido vascular erétil nasal. Se indica no utilizar los tópicos por períodos largos, no más de 3 días, a los efectos de evitar la vasodilatación rebote. En cuanto a los orales se acepta un lapso no mayor de 7 días, en el caso de los niños está contraindicado utilizarlos como única medicación. Se aconseja su uso asociado con antihistamínicos pero esto puede contribuir al espesamiento de las secreciones.

Los *mucolíticos* modifican la consistencia del moco, favoreciendo su transporte y eliminación. No hay estudios relevantes que hayan demostrado su eficiencia como coadyuvante en el tratamiento de la forma aguda o crónica.

Los *antihistamínicos* son de escasa utilidad en la sinusitis aguda o crónica, sólo se deben utilizar cuando se asocia rinitis alérgica a la patología de base.

**Soluciones salinas:** en sus formas isotónicas o hipertónicas, aplicadas en forma de irrigación en la mucosa nasal, contribuyen a eliminar costras y restos epiteliales, además la solución hipertónica estimula la función ciliar

## Tratamiento quirúrgico

La cirugía funcional o endoscópica permite desobstruir el COM restaurando la ventilación y el drenaje de los senos paranasales a través del ostium natural. En los casos avanzados se efectúa cirugía radical. El tratamiento quirúrgico es necesario no-solo en la obstrucción del complejo osteomeatal sino también ante la presencia de, mucocoeles, pansinusitis, sinusitis polipoidea y en la sinusitis crónica del adulto. Con las modernas técnicas endoscópicas resulta un tratamiento eficaz, sin embargo es necesario combinar la terapia médica y quirúrgica para un óptimo resultado.

**El manejo quirúrgico de la sinusitis en el niño ha llevado a discusiones, sin embargo la cirugía funcional endoscópica ha solucionado casos como; el de la sinusitis crónica refractaria a tratamiento médico, complicaciones supurativas o presencia de enfermedad subyacente agravada por sinusitis recurrente.**

Si nos encontramos frente a un problema alérgico se tomaran las medidas de **control ambiental y la inmunoterapia**. Destacamos que en los procesos recurrentes la evaluación y seguimiento inmunológicos son fundamentales.

## Bibliografía

- 1 Valerie J. Lund y colaboradores – - Supplement to E N T Journal-Vol 76 N° 12/1997
- 2 Carlos de la Torre Gonzalez Manual de otorrinolaringología pediátrica de la I A P O Sinusitis 1997-194/203
- 3 Sandler N.A. y cols.-Advances in the management of acute and chronic sinusitis.J Oral Maxillofac. Surg 1996 54:1005-13
- 4 Stammberger H- Functional Endoscopic Sinus Surgery. B C Decker, Philadelphia.1996:116-44
- 5 Ashok Gandhi y cols.-Efectos beneficiosos de la profilaxis antibiótica en niños con sinusitis crónica: evaluación de los índices pronósticos Allergy proceedings. Vol VII N° 4.julio agosto 1993 51/57
- 6 Herrod H. -Consideraciones inmunológicas en el niño con sinusitis recurrente o persistente Allergy and asthma Proceeding.Vol XI N°6 Noviembre- diciembre 1997. 11/14
- 7 Kaliner M.-Treatment of sinusitis in the next millennium.Allergy and asthma proceeding Vol 19 N°4 Julio-Agosto 1998. 181/184.
- 8 Daele J.J.-Chronic sinusitis in children.Acta- Otorhinolaryngology-Belg.1997:51(4) .285-304
- 9 KalinerM.y cols.Sinusitis:Bench to bedside.J.Allergy
- 10 Druce HM. Diagnosis of sinusitis in adults. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 436-431
- 11 Slavin RG. Asthma and sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992; 90:534- 537.
- 12 **Hadley JA, Parker MJ. Basic Immunology for the practicing otolaryngol.**
- 13 **Instruction course- 1999 Annual Meeting American Academy of Otolaryngology**
- 14 Coe NA. Rinosinusopatías. Temas de Alergia e Inmunología. I Convocatoria Latinoamericana en Alergia e Inmunología Clínica (ed). AAIBA. 1999: 97-103. Buenos Aires.
- 15 Christodouloupoulos MS, Cameron L, Durham S, Hamid Q. Molecular pathology of allergic disease. II: Upper airway disease. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 211-223.
- 16 Shapiro GG, Rachelefsky GS- Introduction and definition of sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 417-418.
- 17 Brook I. Microbiology and management of sinusitis. J Otolaryngol 1996; 2 5: 249-256.
- 18 Ciceran A - Coe N. Areas de controversias en sinusopatías: tratamiento Actualidades en Asma, Alergia e Inmunología (ed). AAIBA. 2002 17-21 . Buenos Aires.

- 19 Lund V, Gwaltney J Jr, Baquero F. Et al. Infectious Rhinosinusitis in adults: Classification, etiology and management. ENT J 1997;76 (Suppl): 1-22.
- 20 Rowe-Jones J, Mackay I. Sinusitis and Rhinitis, or Rhinosinusitis?(letter) BMJ 1995; 310: 670.
- 21 Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. Allergy and Asthma Proc 1998; 19: 181-184.  
RINOSINUSOPATIAS
- 22 Kaliner M. Manejo médico de la Rinosinusitis Revisión actualizada sobre Rinitis 2002 Vol 3 - Cap. 11101-114
- 23 Anon J: Jacobs MP: Poole MD. Acute bacterial Rhinosinusitis approach to management. Current treatment ENT Option in Infectious Diseases 2002 4-165-80
- 24 Hamilos D y colab. Evidence for distinct cytokine expression in allergy versus nonallergic chronic sinusitis, J Allergy Clin. Immunology, 96:537-544
- 25 Hamilos D y colab Sinusitis no infecciosa -ACII Spanish Abstracts 2001, Vol. 13 N° 1
- 26 Infectious Disease in Clinical Practice-Supl. Especial. Consenso Latinoamericano de sinusitis 5/200
- 27 Head and Neck Surgery Vol 129 N°1 Parte 2 7/2000

## CAPITULO ASMA

### ASMA EN SITUACIONES ESPECIALES

#### Asma en la tercera edad Dr. Colombaro Darío Ignacio<sup>1</sup>

Son numerosos los trabajos de investigación en epidemiología, fisiopatología y terapéutica en niños y adultos jóvenes, pero casi no hay trabajos en población mayor de 65 años; además los últimos estudios avalan que son más frecuente de lo que se suponía.

Se estima su **prevalencia** entre 3 al 5%, con variaciones entre los 2 al 12%, y tasas de mortalidad se incrementaron notablemente entre los 65 y 85 años, con un pico alrededor de los 75 a 85 años.

**En los pacientes ancianos, en ocasiones, se hace muy difícil para el médico decidir si se trata de asma u otra enfermedad respiratoria. Por Ej.: una serie de enfermedades pulmonares (bronquitis crónica y enfisema) tienen síntomas similares al asma, en particular en los fumadores. En algunos adultos mayores, la bronquitis puede confundirse con el asma, en otros el asma parece un enfisema pulmonar. Más aún, una persona puede tener enfermedad cardíaca y pulmonar al mismo tiempo, situación que complica aun más el diagnóstico de asma.**

En la población de edad avanzada se suma un fenómeno que le es propio: los cambios normales derivados del envejecimiento, tales cambios son el punto álgido del diagnóstico. Teniendo en cuenta el incremento poblacional de este grupo etario en el mundo y en especial en países desarrollados, que tienen como origen, por un lado; la disminución de la tasa de fecundidad, y el otro el aumento en la expectativa de vida al nacer; la Republica Argentina, no escapa a esta problemática, el censo<sup>1</sup> del 2001 dio como resultados una población de 36.223.947 habitantes, con una población mayor de 65 años que representa el 13.3% (4.817.765), y una distribución por sexo distribuida así: masculino 17.667.874 (48.8%) y femenino 18.566.073 (51,25%), con un índice de masculinidad 95,2%, una tasa de fecundidad 2.4%; y con una esperanza de vida al nacer de 73.3 años (hombres: 69.7 años y mujeres 76. 9 años), en EE.UU es de 76.8 años, Canadá 79 años, Brasil 67.2 años y Bolivia 61.7 años; esto a pesar de la crisis socioeconómica política. En la Argentina la mortalidad se redujo del 8,2 por mil en 1986 al 7,6 por mil en el 2001, lo cual explica también el envejecimiento que está experimentando la población Argentina, donde el 10 por ciento de la gente tiene ya más de 65 años.

Hay datos que aportan un notable incremento de las internaciones por asma bronquial, los expertos analizaron el número de internaciones entre el 1° de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1999, consignadas en los datos del Statewide Planning and Research Cooperative System (SPARCS)<sup>2</sup>, un sistema de salud que brinda cobertura a más de 4 millones de personas. Para comprobar la precisión de los registros se efectuó una revisión de 50 historias clínicas. Se procedió luego al análisis de la totalidad de la muestra para establecer la existencia de superposiciones diagnósticas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). A lo largo del período analizado, el incremento del número de altas correspondió al 71%, lo cual fue notoriamente superior al aumento del 22% en las altas hospitalarias por otras afecciones de la ancianidad. El número de internaciones por EPOC se elevó en un 39%, añaden. Se registraron 209 casos de superposición diagnóstica con EPOC, señalan los investigadores y se detectó que sólo 9% de los asmáticos debieron ser reinternados dentro de un mismo año. De este modo, los autores señalaron que la tasa de riesgo relativo de internaciones por asma en ancianos en año 1999 fue de 1,403 % con relación a la de 1995. Esta tendencia creciente de las hospitalizaciones por asma en gerontes, no es reflejo de un aumento en la tasa general de internaciones ni de la superposición con EPOC, sostienen los expertos. Teniendo en cuenta estos resultados, los investigadores neoyorquinos proponen diseñar estrategias de prevención y de intervención precoz en esta población.

El **envejecimiento** afecta a todas las razas y especies; cualquier organismo empieza a envejecer cuando disminuye su vitalidad y por lo tanto aumenta su vulnerabilidad siendo esto irreversible; además se involucran cambios fisiológicos que impactan en la vida cotidiana como: disminución global de la inmunidad; cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados; disminución de la función renal 8 ml/1,73 m<sup>2</sup> cada 10 años desde los 50 años; caída de la capacidad vital 26 ml/año en no fumadores a partir de los 30 años; disminución FEV<sub>1</sub><sup>3</sup> con la edad, ya que a los 25 años es del 100% y a los 75 años esta entre el 80 a 60% de los que estaba a los 25 años; disminución en la elasticidad del tórax por calcificación de cartílagos costales; enlentecimiento motor; espasticidad y rigidez muscular; cambios en la función sexual y trofismo de la piel; atrofia de las papilas

<sup>1</sup> Medico de planta de la Sección Neumotisiología; Consultorio de Asma y Alergia; y Encargado del Consultorio de tabaquismo del Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Secretaria de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Presidente del Comité de Asma y Fundador de la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires". Correspondencia: Defensa 1695 PB- Dto 3 (1143) Buenos Aires. Argentina. Tel (054) 011-4307-3611 E-mail: dcolom@lazar.com.ar



gustativas; atrofia de las fibras olfatorias; atrofia de la mucosa gástrica; disminución de la producción de hormonas sexuales; pérdida de la memoria y de la capacidad de aprender; tendencia a la hipotensión ortostática; hipotermia; disminución del tacto; xerostomía; cambios psicológicos y alteraciones neurocognitivas significativas.

Podemos realizar algunas consideraciones en los adultos mayores que conviene destacar:

1) los ancianos entre 65 y 75 años tienen 4,6 comorbilidades crónicas asociadas; 2) ausencia de un motivo único de consulta; 3) inmovilidad; 4) incontinencia urinaria; 5) inestabilidad postural; 6) deterioro intelectual, con alteraciones neurocognitivas, que altera la percepción de síntomas respiratorios y su coordinación en la terapia inhalatoria; 7) polifarmacia, un anciano consume de 4 a 6 medicamentos en promedio, por lo tanto mayor riesgo de interacciones farmacológicas; 8) presentación silenciosa, con una disminución en la respuesta al stress; 9) crisis socio- económico y familiar; 10) incoordinaciones; 11) labilidad emocional; 12) menor incidencia en la asociación de asma y atopía.

**Por lo tanto la evolución del paciente anciano debe ser multidimensional, diseñada para resolver los problemas médicos, evaluar la capacidad funcional y psicosocial, para llegar a alternativas terapéuticas globales, para lograr una correcta atención y optimización de los recursos.**

En cuanto a la **definición**<sup>4</sup> de asma no escapa a las aceptadas en las guías y siguiendo al GINA:

*“ El asma es un desorden inflamatorio crónico de la vía aérea en el que muchas células juegan un papel, en particular los mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En los susceptibles esta inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, jadeo, opresión torácica y tos, particularmente de noche y/o a la mañana temprano. Estos síntomas están asociados a una difusa y variable limitación del flujo aéreo que es al menos parcialmente reversible ya sea espontáneamente o con el tratamiento. La inflamación también causa un aumento agregado en la respuesta de la vía aérea a una variedad de estímulos”;* en 1997 el National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report, agrega y puntualiza otros elementos inmunofisiopatológicos como: 1) *Denudación del epitelio de la vía aérea.* 2) *Deposición de colágeno subyacente a la membrana basal.* 3) *Edema.* 4) *Activación del mastocito.* 5) *Infiltración inflamatoria celular (neutrófilos, especialmente en el comienzo súbito, exacerbaciones de asma fatal, eosinófilos, y linfocitos Th2).*

A lo largo de este siglo se han intentado desarrollar **clasificaciones** apropiadas del asma, basadas en factores provocadores únicos (alergenos, drogas, sustancias ocupacionales, etc.), en el grado de reactividad bronquial, en la fisiopatología, la respuesta terapéutica u otros elementos, pero ninguna de ellas cuenta con aceptación general. A efectos prácticos, se han asumido clasificaciones convencionales que resulten útiles en la categorización clínica de los pacientes, de acuerdo con los factores etiológicos más importantes, el curso de la enfermedad y la gravedad de los síntomas.

El asma bronquial no sólo se caracteriza por las amplias variaciones en la expresión de la enfermedad, sino también por la frecuencia con la que se encuentran, en el mismo paciente, múltiples factores implicados. De hecho, es poco probable que un solo factor causal sea responsable de todas las alteraciones que acompañan al asma, aunque, por supuesto, un agente concreto puede ser el responsable de los síntomas en un momento de la evolución. Desde que Rackemann introdujo en 1918 los términos de asma extrínseca y asma intrínseca, éstos se han venido utilizando de forma tradicional, pese a todas las limitaciones de esta clasificación, y las características son de: 1) El **Asma extrínseco** incluye a aquellos pacientes en los que puede demostrarse una reacción antígeno-anticuerpo como desencadenante del proceso. En general esta reacción antígeno-anticuerpo está mediada por IgE (asma extrínseco atópico), mientras que en otros casos generalmente de origen ocupacional no puede demostrarse una reacción de hipersensibilidad tipo I de Gell y Coombs (asma extrínseco no atópico); y 2) El **Asma intrínseco** es un término más amplio y se aplica a un grupo heterogéneo de pacientes con la característica común de que no es posible detectar un antígeno concreto como causa precipitante. El asma intrínseca tiene además una serie de características propias que lo diferencian del extrínseco: suele comenzar en la vida adulta, en muchos casos se asocia con pólipos nasales, sinusitis maxilar, y/o idiosincrasia a aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos triada A.S.A, y en general presenta un curso crónico con frecuente necesidad de esteroides orales para su control.

Una clasificación racional por su mecanismo de producción la formulo Mathov, que las dividió en: A) **Inmunologías** (tipo I, II, III y IV de acuerdo a la clasificación de Gell y Coombs), y B) **No Inmunológicas** (Psicógenas; Infecciosas; Medicamentosa: AAS, AINES, etc.; Hormonales, Inducida por Ejercicio, Ocupacional, etc.

Los últimos consensos internacionales dividen el asma según su severidad en 4 estadios y evolución clínica (GINA, 1998) en:

1. **Intermitente:** Síntomas intermitentes (menos de una crisis a la semana. Crisis nocturnas menores a dos veces al mes. No hay síntomas entre crisis y la función respiratoria es normal. Pico Flujo Espiratorio (PFE) >80% del previsto y Variabilidad < 20%.

2. **Persistente Leve:** Los síntomas se presentan en mas de una ocasión a la semana, pero menos de una vez al día. Las crisis pueden afectar las actividades diarias o el sueño. Crisis nocturnas mayores a 2 veces al mes. PFE > 80%, Variabilidad entre 20-30%.

3. **Pesistente Moderada:** Sintomatología diaria, con paroxismos que afectan a las actividades o el sueño. Crisis nocturnas mayores a una vez a la semana. Uso diario de agonistas B-2 adrenérgicos de acción rápida. PEF 60 - 80% del previsto, variabilidad >30%.

4. **Peristente Severa:** Síntomas diarios. Exacerbaciones frecuentes de las crisis. Síntomas nocturnos frecuentes. Actividad física limitada por los síntomas respiratorios. PEF <60% del previsto, variabilidad diaria > 30%.

Por último clasificaremos al **asma en la tercera edad** en cuanto a su presentación:

A. **Asma de comienzo tardío:** aparece "de novo" después de los 65 años.

B. **Asma de comienzo temprano:** continúa una enfermedad que comenzó antes de los 65 años.

**En relación con la fisiopatología<sup>5</sup>, no varía mucho con respecto a lo que ya se sabe, pero si hay rasgos característicos, como sabemos que en el asma de comienzo temprano, la inflamación tiene un rol revelante, igual que en los jóvenes; mientras que en el asma de comienzo tardío los mecanismos no están bien delimitados, encontrándose en las literaturas mundiales algunos aspectos como:**

A) Disminución de beta adrenorreceptores en

linfocitos humanos en relación con la edad (Schocken y Roth). B) Respuesta disminuida de Beta adrenorreceptores a drogas agonistas y antagonistas en pacientes ancianos. (Vestal). C) Disfunción de las respuestas de los corticosteroides en ancianos asmáticos. D) Alteraciones de la permeabilidad epitelial.

El **diagnóstico** de asma se realiza con una **historia clínica** detallada, evaluando los factores descendentes y disparadores: infecciones, medicamentos (AINES-AAS-Betabloqueantes-IECA), humo de cualquier forma de tabaco (como fumador activo o pasivo), herencia (historia familiar de asma), medio ambiente contaminado, cambios climáticos, problemas especiales y alérgenos (polen, pelos de mascotas, polvo, ácaros). Hay que tener en cuenta los **síntomas** pueden ser confusos pero los más frecuentes son: respiración sibilante, tos prolongada, que puede ir acompañada de expulsión de moco, disnea, opresión en el pecho, interrupción del sueño, etc. También son indispensables la **medición de la función pulmonar**, a pesar que en muchas veces no se las solicita por la dificultad que puede tener estos pacientes, pero son imprescindibles en los gerontes para su diagnóstico y para el diagnóstico diferencial, por su puesto que exige un esfuerzo explicativo y colaborativo mayor del técnico y de los pacientes para realizar las maniobras de espiración forzada debido a trastornos en la comprensión y pobre coordinación. Las mismas son: 1) **pico máximo ( peak flow)** para el autocontrol y el automanejo del paciente para su evolución y respuesta terapéutica, como así clasificar al asma por su severidad; tener presente siempre que valores de 150 ml siempre es índice de gravedad y consulta y/o derivación a emergentología; 2) **pruebas de función respiratoria:** la espirometría forzada mediante un espirómetro con valoración de la disminución del FEV1 y de la relación FEV1/CVF (índice de tiffenau), son el gold estándar para diagnosticar obstrucción pero no asma; 3) **prueba de broncodilatación:** el criterio de positividad para el diagnóstico de asma es la mejoría de FEV1 mayor de un 15% tras inhalación de un broncodilatador; 4) **prueba de metacolina:** el criterio de positividad para el asma es una dosis baja inhalada que produce un descenso de FEV1 mayor de un 20%.

Muchas veces resulta necesario para diferenciar asma de EPOC, realizar **prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)**, que se encuentra disminuida en el EPOC y aumentada en el asma bronquial.

Por último el **diagnóstico etiológico** o de las causas se realiza por: A) **pruebas cutáneas:** ácaros del polvo doméstico y de almacenaje, pólenes de gramíneas, malezas y árboles, hongos, productos dérmicos animales y harinas y otros alérgenos ocupacionales. B) **marcadores de la inflamación:** como: IgE total y específica en suero, proteína catiónica del eosinófilo (ECP) en suero, niveles de óxido nítrico en aire exhalado.

En cuanto al **tratamiento<sup>4</sup>** hay que hacer:

1) **Educación** del paciente asmático en cuanto al auto manejo y autocontrol del asma, indicaciones en la metodología del uso de la terapia inhalatoria, y establecer medidas de control ambiental y de evitación de factores desencadenantes.

2) **Control ambiental:** Son las medidas de control sobre la exposición a las causas conocidas como causantes de la enfermedad en cada paciente (ácaros, pólenes, etc). Para disminuir la presencia de ácaros (proteínas de ácaros) en el ambiente doméstico se utilizan acaricidas (por ejemplo el Benzil benzoato que, aplicado adecuadamente, y luego realizando una limpieza a fondo produce una disminución del contenido de alérgenos de ácaros en las casas). Otro método que se utiliza son los desnaturalizadores de proteínas como el ácido tánico. Como las formas de acción son diferentes pueden actuar sumando sus efectos y se pueden utilizar ambos sistemas simultáneamente. Además hay en el mercado diferentes cobertores de colchones, almohadas, edredones etc... de fibra no permeable a los ácaros (no permite su contacto con el paciente) que, a la vez, permiten la transpiración. Los métodos basados en filtros de aire, deshumidificadores, aspiradoras con filtros HEPA (electroestáticos) también están indicados. En general esto está en discusión por la medicina basada en la evidencia, ya que las considera clase D (consenso de expertos), pero no cabe ninguna duda que en la práctica diaria al indicar estas recomendaciones los pacientes mejoran clínica y funcionalmente.

3) **Medicamentos antiinflamatorios:**

a) Los **corticoides inhalados**, constituyen en la actualidad la terapia de primera línea, proporcionando beneficios sintomáticos, disminuyendo la hiperreactividad bronquial (HRB) y la necesidad de broncodilatadores. La budesonida, la beclometasona, mometasona y la fluticasona son los fármacos de este grupo disponibles. A las dosis convencionales se toleran bien; los efectos adversos suelen ser: candidiasis orofaríngea, disfonía por atrofia

de la musculatura laríngea, tos irritativa, etc. Estos efectos son menos frecuentes con dosis bajas, o usando cámaras espaciadoras. Por su absorción pueden producir osteoporosis y disminución del crecimiento.

b) Los **esteroides orales**, son medicamentos antiinflamatorios hormonales. Producen por su toma habitual efectos secundarios graves como son retraso del crecimiento, osteoporosis, elevación de azúcar en sangre, inflamación de músculos, adelgazamiento de piel y vasos sanguíneos, etc. Por ello, a pesar de su gran eficacia en el asma, sólo se usan en casos rebeldes a otros tratamientos o en las crisis. Se suelen utilizar en las crisis (**Prednisolona, Metil prednisona**, etc.) en dosis entre 20 a 40 mg/día, en pautas de 1 a 4 días, por lo que sus efectos secundarios son sólo de molestias gástricas. Si se utilizan más continuamente se dan en dosis matutinas y en días alternos, siempre que la situación del paciente lo tolere.

c) **Antileucotrienos** (ver inhibidores de leucotrienos)

#### 4) **Medicamentos Preventivos:**

a) Las **cromonas**, son inocuas, tenemos al **cromoglicato de sodio** que inhibe la degranulación de mastocitos y es capaz de controlar el asma en algunos pacientes; también el nedocromil sódico tiene efectos similares pero no tan efectivo.

b) Los **inhibidores de leucotrienos**. antiinflamatorios específicamente dirigidos contra la síntesis o la acción de los leucotrienos (mediadores lípidos broncoconstrictores y proinflamatorios) en el árbol bronquial., existen el montelukast y el zafirlukast., que son antagonistas de receptores de CysLT1, ambos son activos por vía oral, y se toman en comprimidos, indicados en el asma leve-moderado que no responde a otros tratamientos.

c) **Anti IgE**, nuevo fármaco aprobado por FDA, que abre una esperanza, pero de gran costo.

Todos estos medicamentos se utilizan para mantener la enfermedad sin síntomas, deben tomarse regularmente. La falta de cumplimiento por el paciente es, actualmente, la mayor causa de fracaso en la curación del asma bronquial.

5) **Los broncodilatadores:** son medicamentos para las agudizaciones y también se uso crónico, estos medicamentos se utilizan de forma ocasional cuando los síntomas de la enfermedad aumentan, con el objetivo de disminuir los síntomas en unos días. Y son a

a) **Beta-2 miméticos selectivos**, por su actuación sobre estos receptores, produce la relajación del músculo bronquial. El método de aplicación ideal es la inhalada, siempre debe existir un entrenamiento adecuado para su administración. Se dividen en I) **De acción corta**, los más usuales son el **salbutamol, fenoterol y la terbutalina**, ambos de efectos inmediatos (minutos) y de unas 2 a 4 horas de duración. Sus efectos secundarios son el temblor, nerviosismo, arritmias, hipokalemia. Los efectos de taquifilaxia (dejar de hacer efecto) se ven en pacientes que toman dosis exageradas y continuas (mal control del asma), pudiendo reverse con corticoides. II) **De acción prolongada** con efectos de 8/12 horas son el **salmeterol y formoterol**. éste comienza su efecto a los 20-30 minutos de su administración inhalada, mientras el salmeterol lo hace a los 8 a 10 minutos y permanece activo entre 7 a 9 horas. Se suelen asociar a los corticoides inhalados como ahorrador de dosis de los mismos.

b) Los **anticolinérgicos** (Bromuro de Ipratropio) no ofrecen ventajas sobre los beta-2 miméticos y tiene más efectos secundarios (sequedad de mucosas) por lo que son de escasa utilidad en el asma en edades tempranas, pero son muy útiles en la tercera edad, ya que puede haber superposición diagnóstica con EPOC. Recientemente se lazara el de acción prolongado como el tiotropium.

c) Las **teofilinas** (aminofilina, teofilina) actúan como broncodilatadores con mecanismo desconocido. Tienen efectos secundarios a altas dosis (cefaleas, vómitos, malestar, incluso confusión y coma) por lo que se debe ajustar la dosis a cada individuo, ya que la dosis terapéutica esta cercana a la toxica, por eso es recomendable el dopaje de teofilinemia; por esta razón están cayendo en desuso. Pero recientes investigaciones le asignan un papel antiinflamatorio a dosis iguales o inferiores a 400 mg.

Por lo tanto el tratamiento del asma debe ser escalonado y tenemos:

**Estadio 1:** No es necesario tratamiento

preventivo, medicación de rescate B2 de acción corta.

**Estadio 2:** Corticoide inhalado a bajas dosis <500µg , Cromonas y Anti-Leucotrienos?, medicación de rescate B2 de acción corta.

**Estadio 3:** Corticoide inhalado a dosis igual a 500µg, B2- larga duración y Anti-Leucotrienos, medicación de rescate B2 de acción corta.

**Estadio 4:** Corticoide inhalado a dosis de 800-2000µg, B2- larga duración; cortioides orales medicación de rescate B2 de acción corta.

En todos los estadios realizar **educación, con medidas de control ambiental**.

Además de las formas de tratamiento convencionales, se han diseñado dispositivos para controlar el asma, pensando en la tercera edad. Uno de los avances terapéuticos de los últimos tiempos es el desarrollo de los inhaladores por aerosoles o polvo seco (turbóhaler, autohaler, diskus, etc) cuyo modo de empleo es tan simple que aún las personas con artritis –que en general ven reducida la movilidad de sus manos– y con dificultades en la coordinación (se recomienda usar aerocamaras o espaciadores, en esta edad) para que así puedan acceder a una buena administración de su medicación.

La **inmunoterapia** deber ser tenida en cuenta en aquellos pacientes que tienen una buena función pulmonar (FEV1 >70% ) y pruebas cutáneas positivas, mas si tiene comorbilidades como la rinitis que se presenta en un 60-70% de los asmáticos atópicos; la finalidad de la misma es disminuir los niveles de Ig E total y específica; y producir anticuerpos bloqueadores como Ig G4 debe realizarse con alérgenos debidamente estandarizado y

homologado. Es un tratamiento a largo plazo, mediante la aplicación de inyecciones subcutáneas, con una regularidad establecida y controlado por un especialista entrenado. No se debe abandonar sin consultar con el médico responsable produciéndose sus efectos entre los 2 a 5 años.

Las drogas usadas pueden dar **efectos no deseados** causando problemas a los asmáticos de edad avanzada son variadas. Hay que tener en cuenta que las personas mayores pueden tomar medicación para otras afecciones y que el medicamento que alivia un problema de salud puede ocasionar otro, como efecto secundario (no deseado). La terapéutica en los ancianos requiere ciertos cuidados especiales en cuanto a la elección de y dosificación de fármacos.

Teniendo en cuenta las asociaciones comorbidas más frecuentes en la consulta de este grupo etario como es la hipertensión arterial, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, diabetes, parkinson, alzheimer, accidente cerebrovascular, glaucoma, hipertrofia prostática, etc.; y el uso de medicación para el tratamiento del asma puede producir y agravar las comorbilidades presentes, por lo tanto hay que tener en cuenta los efectos adversos que pueden originar y son:

a) Los **agonista beta adrenérgicos** en altas dosis inducen aumento de la presión arterial, arritmias, hipokalemias, temblor de los músculos esqueléticos, hiperglucemias, irritabilidad, dolores de cabeza, etc.

b) Los efectos adversos de los **corticoides** inhalatorios ya fueron comentados y solo queda comentar la valoración de la osteoporosis en sujetos asmáticos de la tercera edad. En cuanto a los corticoides orales debe tenerse en cuenta que producen: hipertensión, osteoporosis, supresión hipotalámica – pituitaria – adrenal, diabetes, cataratas, obesidad, afinamiento de pie, atrofia y estrías, debilidad muscular, por lo tanto deben ser evaluados estos efectos; además hay mayor corticoideodependencia en este grupo etario.

c) **La teofilina** su dosis no debe exceder los 10 mg/kg, se aconseja una concentración sérica entre 5-15 mcg /ml; los signos y síntomas de intoxicación son: náuseas, vómitos, taquicardia, arritmias, aumento de la diuresis, ataque de apoplejía, convulsiones y muerte.

d) El **bromuro de Ipratropium** su administración debe ser cautelosa en pacientes con alteraciones prostáticas, enfermedad del cuello de la vejiga o predisposición a glaucomas de ángulo agudo.

**En general los síntomas son poco manifiesto y el examen físico es poco preciso y el hecho que en este grupo etario haya mayor enfermedad de EPOC e insuficiencia cardíaca congestiva, y lleva a que el asma sea subdiagnosticada y subtratada y tener comorbilidades, y aparecen las interacciones de:**

1. Droga-Droga.
2. Enfermedad – Enfermedad
3. Droga – Enfermedad

**Esto se ve agravado por el uso de medicación que reciben los pacientes de este grupo etario, que asociadas a la medicación antiasmática pueden producir un sinergismo de los efectos adversos, los mismos son:**

a) Los diuréticos que pueden producir hipokalemias e incremento de enfermedades cardíacas asociadas asociados con el uso de beta 2 agonista.

b) Algunos ancianos hipertensos, empeoran su asma cuando toman antihipertensivos, como pueden ser los del grupo de beta bloqueantes no cardioselectivos (propranolol, nadolol, timolol) y dar broncoespasmo; otros toman los del grupo inhibidores de la enzima convertidora (ECA) como enalapril, que pueden causar tos irritativa y/o desencadenar una tendencia asmática en pacientes con hiperreactividad bronquial preexistente; por lo que deben ser reemplazados por sartanes y similares. La medicación de elección en los asmáticos hipertensos son los bloqueadores de calcio, dado que tienen un ligero efecto relajador del tono bronquial y amplifican el efecto de los broncodilatadores, y son protectores cardíacos.

c) Son de amplio uso en este grupo etario, los colirios y gotas oftálmicas que contienen beta bloqueantes y AINE (antiinflamatorios no esteroideos).

Por lo tanto los beta bloqueantes usado para hipertensión, enfermedades coronarias, arritmias y glaucoma, además este grupo de drogas dificultan el manejo de la anafilaxia severa. ; y por lo tanto no deben ser administrados a pacientes con tendencia a trastornos anafilácticos y en general a asmáticos.

Por otro lado, 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.

Los AINE y AAS usadas para trastornos músculo esqueléticos, y prevención cardiovascular pueden desencadenar asma, por inhibición de la vía ciclooxygenasa

En pacientes con reflujo gastroesofágico que reciben cimetidina o ranitidina prolongan la vida media de las teofilinas, interviniendo en el metabolismo hepático con el citocromo P450; en gerontes los bloqueantes H2 pueden inducir confusión mental.

La elección de antidepresivos, como la amitriptilina tiene efectos anticolinérgicos, al igual que algunos antihistamínicos que se asocian para las patologías de vías aéreas altas y que pueden producir importantes retenciones

Los ancianos pueden sufrir cambios psicológicos y neurológicos que afectan seriamente sus posibilidades de tratamiento. Los trastornos depresivos y otras afecciones mentales más graves, como la demencia, requieren una urinarias en ancianos, sobre todo con problemas prostáticos.

Los ancianos se debe tener muy en cuenta las infecciones concomitantes sobretodo las respiratorias que actuarían como desencadenantes o agravantes del asma.

La intensidad o gravedad debe ser cuidadosamente cuantificada en ancianos, no confiando en la percepción de los síntomas del paciente.

La relación medico paciente, así como la educación del paciente asmático, si bien es siempre importante aquí juega un papel preponderante.

Como objetivo final, en el futuro deberán prepararse lineamientos, que indiquen el mejor aprovechamiento en el diagnóstico y tratamiento del asma en el geronte.

Su interrelación con la rinitis es importante como la hiperactividad nasal en los ancianos es el llamado "Oid Manis dril" es decir el goteo permanente manifestado por una profusa rinorrea persistente producida por diversos estímulos como (frio, calor, emoción) que puede dar hiperreactividad bronquial. En los pacientes ancianos, en ocasiones, se hace muy difícil para el médico decidir si se trata de asma u otra enfermedad respiratoria. Por ejemplo, una serie de enfermedades pulmonares –como bronquitis y enfisema– tienen síntomas similares al asma, en particular en los fumadores. En algunos adultos mayores, la bronquitis puede confundirse con el asma, en otros el asma parece un enfisema pulmonar. Más aún, una persona puede tener enfermedad cardíaca y pulmonar al mismo tiempo, situación que complica aun más el diagnóstico de asma.

Además de las interacciones farmacológicas, el tratamiento de los pacientes de edad avanzada requiere consideraciones especiales vinculadas al proceso normal del envejecimiento, así como a la comorbilidad (enfermedades que se presentan simultáneamente en una misma persona) son muy frecuentes en la población añosa. Los cambios en la estructura pulmonar asociados al paso de los años tienden a aumentar los síntomas del asma y estas alteraciones dificultan –en ocasiones– el diferenciar esta afección, por ejemplo, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Por otra parte, en los pacientes asmáticos de la tercera edad, las alteraciones en la función cardiovascular pueden agravar el asma, y viceversa.

Los ancianos pueden sufrir cambios psicológicos y neurológicos que afectan seriamente sus posibilidades de tratamiento. Los trastornos depresivos y otras afecciones mentales más graves, como la demencia, requieren una vigilancia especial de este grupo (tal como ocurre con los niños con asma). Son imprescindibles, entonces, esfuerzos adicionales en la educación de los pacientes, que promuevan el cumplimiento y la adhesión al tratamiento de los ancianos asmáticos.

**Conclusiones:** El asma en la tercera edad es más frecuente de lo que se supone; altera mas la calidad de vida, que en el asmático mas joven; es de diagnostico más difícil que en el niño o el adulto; coexiste con otras enfermedades; hay mayor cantidad de interacciones medicamentosas; son subdiagnosticados e insuficiente medicación. Además presentan dificultad para el uso de aerosoles presurizados y para adhesión al tratamiento. Estos hechos hacen que el asma de la tercera edad necesita condiciones terapéuticas especiales. Son imprescindibles, entonces, esfuerzos adicionales en la educación de los pacientes, que promuevan el cumplimiento y la adhesión al tratamiento de los ancianos asmáticos. El asma se puede combatir y los médicos cuentan con las herramientas para ayudar a nuestros mayores no sólo a tratar la enfermedad clínicamente sino también a escoger la mejor manera de manejar el asma diariamente.

## **Bibliografía:**

- 1- Instituto Nacional de Estadística y Censo (INDEC). Resultado censo 2001.
- 2- CHEST 2001, 67th Annual International Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians, Nov 2-7, Philadelphia, EE.UU.
- 3- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med 1977;1-1645-1648
- 4- Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. NHI Publication N° 95-3659, 1995.
- 5- Velazquez L. Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica, Vol 29 N°1, 1998; 21-22.

## ASMA POR FÁRMACOS

Dr. Tomás V.Herrero

Jefe de la Sección de Alergia e Inmunología. Hospital Juan A. Fernández

En general, muchas drogas que producen anafilaxia, se reportan también como productoras de broncoespasmo, solo o como principal reacción adversa. El broncoespasmo es la reacción adversa más común a nivel pulmonar, y usualmente ocurre inmediatamente o luego de varias horas después de la exposición a la droga. Puede ocurrir por exposición inhalatoria, oral, o parenteral. En la Tabla 1 se describen las drogas que causan o agravan el asma.

**Tabla 1**

Drogas conocidas como causantes o agravantes de broncoespasmo

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antibióticos (en la industria farmacéutica)<br>Anticuerpos (OKT3, daclizumab?, basiliximab?)<br>Aspirina y otros AINES<br>Beta-bloqueantes<br>Cocaína<br>Dipiridamol<br>Hidrocortisona<br>Interleuquina-2<br>Pentamidina nebulizada<br>Nitrofurantoína<br>Drogas parasimpaticomiméticas (pilocarpina, anticolinesterasa, etc.)<br>Propafenona<br>Protamina<br>Psyllium (laxante)<br>Medicaciones conteniendo sulfitos (nebulización)<br>Vinblastina y Mitomicina |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

El paradigma del asma producida por fármacos es el Asma por Aspirina y drogas anti-inflamatorias no esteroideas. La aspirina "nació" en 1899, y la primera reacción adversa fue descrita en 1902 por Hirschberg.

Los AINES son responsables de varias patologías, incluyendo asma severo, rinosinusitis crónica, poliposis nasal recurrente, angioedema, y urticaria. El asma inducida por estas drogas, afecta al 0.6% de la población general, y representa el 1.4% de pacientes con rinitis alérgica, del 3 al 5% de pacientes asmáticos, y el 6% de los casos de poliposis nasal. También los AINES son responsables del 30% de los casos de urticarias crónicas y del 16% de las admisiones hospitalarias por reacciones adversas severas por drogas.

Desde la descripción de Samter del llamado síndrome de ASA triada (asma, sensibilidad a la aspirina, y poliposis nasal), ha evolucionado el conocimiento de la patogenia y la clínica de este proceso. Actualmente se acepta más el término de *enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina* (AERD en inglés), debido a la inflamación continua y la tendencia evolutiva y a veces agresiva que presenta este cuadro en las vías aéreas (y que no se relaciona siempre con la ingesta de AINES), combinado con exacerbaciones de ataques de asma y rinitis posteriores a la ingesta de AAS u otros AINES.

### Presentación clínica

La historia natural del asma inducida por aspirina (**AIA**), se desarrolla de acuerdo a una secuencia de síntomas: rinitis persistente que aparece a una edad promedio de 30 años y es seguida por asma, sensibilidad al AAS, y poliposis nasal. En la mujer la frecuencia del síndrome en relación al hombre es de 2.3:1; el inicio de los síntomas ocurre significativamente más temprano y la enfermedad es más progresiva y severa.

La rinitis persistente se asocia con pansinusitis crónica, anosmia, y poliposis nasal. La sensibilidad al AAS y el asma se manifiestan en promedio de 1 a 5 años después del comienzo de la rinitis.

### Diagnóstico

La presencia de Asma inducida por AAS se debe sospechar en casos que presenten historia de disnea y broncoespasmo asociado a la ingestión de aspirina u otros AINES, rinitis crónica de difícil tratamiento, poliposis nasal, pansinusitis comprobada por TAC, ataques de asma severo que requieren hospitalización. El diagnóstico de certeza lo dan los Tests de provocación con la administración de AAS: oral, bronquial (inhalación de L-acetil-lisina), nasal, o endovenosa. El más utilizado por su eficacia y seguridad, es el Test oral. El protocolo de la *Scripps Clinic* se desarrolla durante 3 días; los pacientes inicialmente reciben placebo, luego se les administra de

15 a 30 mg/dosis de AAS con intervalos de 3 horas y hasta un máximo de 650 mg., con medición del FEV1 por espirometría, observando su modificación y la aparición de reacciones adversas. Las dosis de provocación del AAS oscilan de 30 a 650 mg, y son las reportadas en las respuestas asmáticas y naso-oculares inducidas por AAS. En el asma inducida por aspirina existe un aumento importante de los leucotrienos LTE4 excretados en la orina (esto se produce también, en menor medida, en el asma no inducida por AAS).

#### Patogénesis

El mecanismo patogénico fundamental es la inhibición de la aspirina y AINES relacionados de la vía de la ciclo-oxigenasa, en particular la enzima COX-1. La acción farmacológica fundamental del AAS e inhibidores de COX-1, es la disminución de la síntesis de prostaglandinas, especialmente PGE2, que regulan la síntesis de cisteinil-Leucotrienos (Cis-LT). Estos últimos, son los principales mediadores del Asma inducida por AAS, y están incrementados en este cuadro aún antes del desafío con AAS. La Leucotrieno C4 sintetasa es una enzima que está sobre-expresada en la mucosa bronquial de estos pacientes. También, las células inflamatorias (macrófagos, eosinófilos, mastocitos, células T, neutrófilos) de los pacientes con AIA generan más receptores para Cis-LT aumentando la respuesta a los Leucotrienos circulantes. Otra causa del incremento de la acción farmacodinámica de los Cis-LT en pacientes con AIA podría ser la disminución de la biosíntesis de Lipoxina, derivado de la lipoxigenación del ácido araquidónico con propiedades anti-inflamatorias.

En biopsias bronquiales se constata que los eosinófilos son 4 veces más numerosos en pacientes con AIA que en asmáticos no sensibles a AAS. En pacientes con AIA, también aumentan los niveles de prostaglandina D2 (en mastocitos) que puede inducir muchos de los síntomas riniticos (congestión nasal) y de broncoconstricción. Estas alteraciones de la vía de la ciclo-oxigenasa con desviación a la vía de la 5 lipo-oxigenasa e incremento de los Cis-LT en el asma inducida por AAS, podrían ser desencadenadas por un hipotético virus o agente agresor a nivel de la mucosa respiratoria que inicia la respuesta inmune y la alteración de la síntesis de componentes de la vía COX.

Recientemente, Laudy publica un reporte de 9 casos de reacciones adversas (incluida broncoespasmo) por AINES, en los cuales coexisten la inhibición COX y un mecanismo IgE dependiente; los datos son obtenidos por la Historia Clínica, Pruebas cutáneas, determinación de IgE específica, y activación de basófilos AAS-inducida, por citometría.

#### Prevención

Los pacientes con AIA pueden tener reacciones muy severas con AINES relacionados. El Paracetamol es un inhibidor débil de COX-1 y COX-2 (y fundamentalmente otra isoenzima: COX-3), por esto no da generalmente reacciones cruzadas con aspirina en dosis bajas (650 mg o menos); sin embargo en dosis iguales o mayores a 1000 mg. puede inducir broncoespasmo en el 34% de los pacientes con AIA. El meloxicam y la nimesulida, son más inhibidores de COX-2 que COX-1 por lo que pueden inducir broncoespasmo pero en dosis altas. La evidencia actual a favor de los coxibs: inhibidores selectivos de COX-2, como rofecoxib y celecoxib, es que son mayormente bien tolerados en pacientes con AIA.

#### Tratamiento

En el AIA el tratamiento de base es el mismo que para el control del asma en general; muchos pacientes tienen asma moderada o severa persistente, y aproximadamente la mitad de ellos son cortico-dependientes.

La inducción de tolerancia a AAS (no claramente desensibilización, por la falta de definición aún de reacciones mediadas por IgE), se debe considerar como una opción terapéutica en los siguientes casos con AIA: a) aquellos cuya enfermedad solo pueda ser controlada con dosis altas continuas o intermitentes de corticoides sistémicos; b) aquellos que requieren repetidas poliopectomías y/o cirugía de senos, aún si no estuvieran recibiendo corticoides; c) aquellos que necesitan AAS/ AINES, para el tratamiento de otras enfermedades, como artritis o tromboembolismo. El proceso de inducción de tolerancia incluye la administración de pequeñas dosis de AAS que se incrementan cada 2 o 3 días hasta que de 400 a 650 mg de AAS son tolerados; posteriormente AAS debe ser administrado diariamente para mantener la tolerancia con dosis entre 80 a 325 mg/día. El éxito de esta tolerancia al AAS protege también por reacción cruzada ante los AINES tipo COX-1. La inducción de tolerancia para AAS interfiere con los receptores para Cis-LT o las señales intracelulares, de tal forma que aunque los Leucotrienos estén disponibles estos no pueden inducir eventos efectoros. La síntesis de LTB4 en monocitos periféricos declina a los mismos niveles que los hallados en individuos normales.

Los modificadores de la acción de Leucotrienos y antagonistas de receptores para Cis-LT, como zileuton y montelukast, pueden bloquear la respuesta de broncoespasmo durante los Test de provocación oral con AAS, pero no siempre pueden inhibir el cuadro de AIA en todos los pacientes. Esto puede deberse a una genética no respondedora y/o un subgrupo de pacientes con AIA que genéticamente sintetizan excesivas cantidades de LTC4.

Aunque hay reportes de que algunos pacientes con AIA desarrollaron broncoespasmo por la administración parenteral de corticoides (ej.:succinato de hidrocortisona), esta asociación no está clara ya que reacciones similares con corticoides se han descrito en asmáticos no AIA.

#### Beta-bloqueantes

El broncoespasmo por la administración sistémica de  $\beta$ -bloqueantes está bien reconocido, y tiene importancia en pacientes con asma y EPOC. Si bien disminuyen el umbral de reactividad bronquial facilitando la broncoconstricción, en un meta-análisis presentado en Cochrane se concluye que los  $\beta$ -bloqueantes cardio-selectivos dados en asma leve o moderada y EPOC, no producen efectos adversos respiratorios en el corto plazo,

ponderando su importancia en fallo cardíaco, arritmias, e hipertensión; sin embargo la seguridad a largo plazo, especialmente su impacto en las exacerbaciones respiratorias agudas) deben ser aún establecidas.

El  $\beta$ -bloqueante oftálmico: timolol, usado en glaucoma, se ha reportado como causante de reacciones graves con agravamiento en el EPOC. El  $\beta$ -bloqueante oftálmico: betaxolol probablemente sea menos inductor de broncoespasmo en pacientes con asma subyacente o EPOC.

#### Dipiridamol

El dipiridamol administrado en forma endovenosa es usado comúnmente en las imágenes de perfusión miocárdica con talio cuando un *challenge* de ejercicio con talio no puede realizarse en la evaluación de enfermedad arterial coronaria sospechosa. El dipiridamol causa producción de adenosina que resulta en hiperemia útil en los tests de perfusión cardíaca, pero puede causar broncoconstricción. El uso de dipiridamol en estos tests ha sido considerado relativamente contraindicado en pacientes asmáticos, particularmente si el asma es inestable. La premedicación en pacientes con historia de EPOC puede permitir su uso seguro. El uso oral de dipiridamol para prevenir eventos tromboembólicos no se ha asociado con riesgo significativo de broncoespasmo.

#### Infiltrados pulmonares inducidos por drogas.

Aunque no claramente asma, varias drogas pueden causar infiltrados pulmonares con o sin eosinofilia, caracterizados por tos y alteración del estado general. Dentro del primer grupo se encuentran: antibióticos, salicilatos y AINES, carbamacepina, metrotexate, sulfas, nitrofurantoína, y procarbazina. En el segundo grupo, se encuentra fundamentalmente el antiarrítmico amiodarona, menos frecuentemente: metrotexate y agentes antirreumáticos. En todos estos procesos, en general, la resolución se consigue a partir de la interrupción de la administración de la droga, aunque los corticoesteroides pueden ser requeridos.



# CAPITULO ASMA

## ASMA Y DEPORTE

### ASMA Y DEPORTE: ASPECTOS MÉDICO-LEGALES

Dr. Manuel Ruda

Médico Clínico – Médico Legista

manuel\_ruda@hotmail.com

.....“La responsabilidad del médico surgiría si la falta cometida deriva de la inobservancia de las reglas de prudencia y atención o es producto de un grueso error científico. Es decir que la sanción sólo podrá aplicarse cuando medie una notoria negligencia o imperdonable imprudencia o exista un abandono de los más elementales deberes profesionales”..... Cámara 2º Cámara Civil de La Plata, sala I, Noviembre 21-1969.-

Este fallo nos lleva a recordar los pilares fundamentales en los que se apoya la llamada mala praxis

**Imprudencia:** es la falta de tino, discreción, es actuar con exceso o temeridad.

**Negligencia:** es la falta de celo, de vigilancia o constancia.

**Impericia:** es la falta de conocimientos consagrados como básicos

Inobservancia de los reglamentos y obligaciones a su cargo: **suficientemente explícito per se.**

Por otro lado debemos recordar qué es un certificado médico, ese papelito en el que graciosa y porque no irresponsablemente, colocamos nuestra firma avalando situaciones que en la mayoría de los casos no hemos comprobado fehacientemente. Debemos recordar que un certificado médico es un documento, extendido por un médico habilitado en el que consta una deducción o una inducción en relación con la índole médica de la profesión.

Un documento es una constancia, un instrumento, una prueba de valor para demostrar algo que se afirma. Su mérito radica en una de las características a exigirle, veracidad. En efecto si su contenido fuera falso o erróneo, su valor documental disminuiría hasta colocarse a la altura de una simple afirmación personal, de un delito doloso, de un delito culposo, de una falta ética, según dicho contenido. Por esto no nos parece ocioso recordar algunas pautas mínimas que hay que cumplir en la confección de un certificado médico

El **certificado médico** debe ser redactado de manera clara, concisa, ajustando la corrección del lenguaje para que la interpretación sea única y nunca dudosa. Deben tenerse en cuenta reglas, que podemos ajustar entre las siguientes:

1) Asegurarse la **identidad del titular** del certificado: el examinado para cualquier certificado debe demostrar su identidad mediante documentos públicos que tienen ese objeto.

El documento único, la libreta de enrolamiento o cívica y la cédula de identidad o su pasaporte en el extranjero, son los documentos adecuados en ese orden para estos fines, y su número debe figurar a continuación del nombre y apellido del examinado integrando la redacción del texto.

2) **Fecha del examen:** es necesario ubicar cronológicamente la circunstancia del examen médico que permitió la constancia. En algunas oportunidades es necesario hacer constar el día y la hora del examen.

3) **Finalidad médica** informativa del certificado: El objeto del certificado es afirmar una constancia que puede ser diagnóstica, terapéutica, de aptitud laboral o física para la práctica de la actividad deportiva. Debe ser concreta, afirmativa aunque su redacción sea negativa. Es decir, si alguien no tiene tal enfermedad es también un hecho afirmativo tal conclusión.

4) **Tiempo de duración de la constancia:** los lapsos deben adecuarse a la realidad, deben ser los que aconseja la experiencia frente al individuo y no exclusivamente las estadísticas, cuyas fuentes pueden ser partidarias o erradas. En muchas oportunidades debe darse una validez relativa e indeterminada, diferida a un nuevo examen cuya fecha se indica.

Al no observar las reglas mencionadas precedentemente podemos incurrir en la confección de un certificado médico falso. Un certificado debe contener exclusivamente lo comprobado por el médico y nunca lo relatado por quien solicita el certificado.

Los certificados contradictorios se evitan teniendo historia clínica de cada enfermo asistido. La historia clínica es la prolongación y garantía de la memoria del médico y debiera ser llevada voluntariamente por todos los médicos que ejercen su profesión, sin necesidad de llegar a la obligación legal.

Todo este introito, aparentemente tedioso, se debe a que si sucediera algún hecho indeseado que hubiera podido evitarse cumpliendo las normas anteriormente sugeridas caeríamos en la figura de **DELITO DE CERTIFICADO FALSO**.

El Código Penal en el Título "Delitos contra la fe pública", en el Capítulo sobre "Falsificación de documentos en general" trata el delito de certificado falso. Y los certificados que nos piden con asiduidad sobre todo al comenzar el año son los de aptitud física, que generalmente son solicitados por la madre o el hermano, por lo tanto el interesado ni aparece. ¿Que estamos justificando? A un ser virtual del que no sabemos nada.

El médico no suele solicitar análisis para poner en la superficie problemas subyacentes que pueden no haberse manifestado, pero sí lo hace cuando el paciente presenta situaciones de stress producidas por sobre exigencias durante la práctica deportiva o cuando desarrolla deportes de alta competitividad.

Hagamos un examen de conciencia y cumplamos con las mínimas pautas de seguridad para el paciente y para nosotros mismos.

Ante la realización de un certificado de aptitud física se le debe pedir al candidato un análisis de sangre para descartar que sea portador de una anemia, una hiper o hipoglucemia o una diabetes; un coagulograma para descartar la existencia de enfermedades productoras de discrasia sanguínea. También debe solicitarse electrocardiograma, placa de tórax, electroencefalograma y espirometría. Estudios mínimos que no son invasivos y que nos darán, tanto a nosotros médicos como a los familiares y al paciente mismo, la tranquilidad que está en un estado de salud bueno para la práctica deportiva. **TODO ELLO DEBIDAMENTE DOCUMENTADO** en la historia clínica.

Esta introducción es para llegar al tópico que hoy nos ocupa: el asma. ¿Cómo se debe manejar el certificado de aptitud física de un individuo que es portador de esta enfermedad, habida cuenta que el especialista aconseja la práctica de actividad física?

Es fundamental notificar taxativamente al profesor, entrenador o persona que de alguna manera es el responsable, del cuadro que porta el postulante, habiéndole realizado una espirometría para documentar sin dudas el verdadero estado en el que se encuentra el paciente, recomendando suspender la realización de la actividad física cuando el mismo manifiesta dificultad en el proceso ventilatorio.

Por otra parte es importante tener en cuenta que entre los deportistas existe una prevalencia de individuos con hiperreactividad bronquial comparada con la población no deportista. La razón no está clara pero se hipotetiza sobre el hecho de hiperventilar durante largos periodos de tiempo, desde edades tempranas en muchos casos, y en consecuencia de enviar sustancias irritantes o hipersensibilizantes en mayor cantidad e intensidad. Además, el efecto del propio ejercicio que aumenta la cantidad del aire frío y seco sobre la mucosa bronquial.

**Debe recordarse que un individuo que realiza un maratón, en dos horas y media ventila el mismo aire que durante dos días haciendo una vida sedentaria.**

El deportista con hiperreactividad de sus bronquios puede no tener nunca ninguna molestia, pero su predisposición bronquial hace que en condiciones ambientales de polución pueda responder como un asmático. Por otra parte este deportista puede tener ciertos síntomas leves de ahogo, tos o sensación de opresión en el pecho si hace un ejercicio intenso en condiciones que potencien la hiperreactividad de sus bronquios, como catarro respiratorio o clima muy frío y/o seco.

Como hemos visto los polutantes ambientales pueden afectar el rendimiento físico del deportista, pero sobre todo de aquellos que son asmáticos o que padecen hiperreactividad de su aparato respiratorio.

Es importante recomendar al médico de la federación o del equipo que ante la mínima duda sobre el padecimiento por parte del deportista de los síntomas comentados, consulte al especialista y nunca permita que el mismo se administre **MEDICAMENTOS PARA ALIVIARLOS**. Existen varias razones para ello, la principal es velar por la salud del individuo teniendo en cuenta que el alivio de un síntoma puede enmascarar una patología subyacente que, sin duda, puede traer complicaciones en el futuro.

## **MEDICACIONES PARA EL DEPORTISTA CON ASMA**

Nos referiremos a las permitidas por el Comité Olímpico Internacional (C.O.I.), publicado en el Boletín Oficial Español (BOE 25/2/1997). En relación a la carrera deportiva se debe conocer que sólo están permitidas algunas de las medicaciones para el asma y de ellas la mayoría requieren la presentación de la notificación médica para que no sean consideradas dopaje. Al momento de la inscripción del postulante debe adjuntarse historial clínico con antecedentes, estado clínico y tratamiento actual y resultados de la prueba de broncoconstricción por el esfuerzo.

Los Beta2 agonistas (Terbutalina Salbutamol Salmeterol) sólo están permitidos en forma de inhalación en aerosol y se precisa una notificación escrita sobre su utilización dirigida a la comisión médica del C.O.I. o el organismo federativo pertinente.

Los corticoides también están sólo permitidos en forma de aerosol, o spray nasal y siempre con una notificación escrita del médico que lo prescribe dirigida a los mismos organismos.

Otras medicaciones antiasmáticas permitidas, tales como Nedocromil, Cromoglicato sódico, Bromuro de Ipratropio, Aminofilina y teofilina (a dosis terapéuticas) no precisan notificación aunque se aconseja. Respecto de los antihistamínicos se aconseja no usar los que son "compuestos" dado que pueden contener sustancias que

sean consideradas dopaje positivo o hacer que la concentración de otras (aminofilinas) alcance los niveles de positividad.

### **Examen médico en el niño y adolescente previo a la participación deportiva**

El deporte constituye una fuente de salud y desarrollo para el hombre y un espíritu de iniciativa y responsabilidad que le permite expresarse y superarse a la vez que lo disciplina, aumenta su rendimiento y lo integra al mundo social.

Los médicos y todos los miembros del equipo de salud deben transformarse en promotores de esta actividad, sobre todo los pediatras que trabajan con seres en plena evolución y formación, aconsejando la práctica de juegos y deportes de acuerdo con las posibilidades físicas, biológicas, de edad y preferencia del niño y adolescente.

Deberán incorporar en su entrevista con el joven y sus padres un interrogatorio que haga referencia a las actividades que realiza. Tendrán que estar medianamente preparados para aconsejar qué tipo de juego o deporte puede practicar cada individuo en particular.

#### **Para ello deberá:**

- Conocer acabadamente todas las etapas evolutivas del crecimiento y desarrollo del niño y adolescente, ya que existen notables diferencias en la maduración individual, lo que le permitirá evitar traumas físicos y psicológicos.
- **Interesarse porque las personas que vayan a manejar estos niños sean idóneas y posean conocimientos mínimos de las etapas evolutivas del ser humano.**
- Aconsejar que la práctica deportiva sea un juego donde ellos se sientan más libres y puedan ser creativos, espontáneos y sentir gratificación.
- Se deberá tener en cuenta el tamaño corporal y el grado de maduración biológica alcanzado –edad biológica– para que, sobre todo en los deportes de conjunto, no haya desigualdades que puedan provocar daño psicofísico.
- Se tratará de evitar, en lo posible, que la presión de los adultos lesione al niño por el exitismo que los caracteriza.

Lo ideal sería que cada institución tuviera un servicio de salud mínimo para la evaluación y orientación deportiva adecuada para cada individuo. Como esta es una posibilidad que entra en el terreno de lo ideal y no siempre se puede llevar a la práctica, los pediatras o médicos de adolescentes deberán tener un mínimo de conocimientos para actuar con sentido común, orientando los aprendizajes en los distintos niveles por los que va transitando el niño o joven durante su crecimiento. Jugando, el joven aprende a reconocerse a sí mismo, a diferenciarse del mundo que lo rodea, a integrarse a ese medio y a sí mismo. El trabajo interdisciplinario es el ideal.

Si el juego es adecuado a la etapa evolutiva, le permitirá adquirir una estructura psicomotriz ordenada. La maduración, que implica aprendizaje, se establece a través del juego:

- A los ocho años de edad el niño tiene una gran capacidad de aprendizaje motor y avidez por los juegos compartidos.
- A los diez años se adquiere actitud cooperativa y está capacitado para realizar actividades ejes como el atletismo, gimnásticas, etc.
- A los doce años realiza actividades coordinadas, regladas, de intensidad media.
- A los diecisiete años puede realizar actividad competitiva.

#### **Se tratará de evitar:**

- Actividad deportiva competitiva precoz.
- Actividades peligrosas debido a infraestructura inadecuada.
- Actividades que puedan lesionar la columna vertebral y el cartílago de crecimiento.
- El manejo de niños y adolescentes por personas no idóneas.

**OBJETIVOS** a cumplir según el Consenso sobre examen físico del niño y del adolescente que practica actividades físicas - Córdoba 1998

- a. Orientar al pediatra clínico que deba examinar a niños y adolescentes que desean practicar actividades físicas con un examen clínico básicamente preventivo.
- b. Brindar una herramienta adecuada para que, como médico de cabecera del niño o adolescente, pueda confeccionar el apto físico o, en su defecto, derivar en forma adecuada y precoz al especialista.
- c. Alentar, a través de este examen, la recuperación del control de salud en una población etaria donde el seguimiento clínico longitudinal es menos frecuente.
- d. Destacar que la actividad física de esfuerzos importantes o competitiva requiere de un examen más completo

Con respecto al asma en la infancia, añadido a lo anteriormente expresado para ese período etario, se debe tener en cuenta que puede haber problemas con ciertos ejercicios, como correr con temperaturas muy bajas. Es conveniente no realizar pruebas de resistencia.

## ASMA Y BUCEO

Este es un capítulo aparte, difícil de abarcar en pocos renglones teniendo en cuenta que bajo el agua, el aire se comprime durante la respiración, por lo tanto se debe tener las vías aéreas sin obstrucción como para compensar la presión de aire. No compensar la presión del aire puede provocar barotraumas, incluyendo de oídos y senos paranasales y embolias aéreas.

El rango de recomendaciones va desde "nunca" a "no con un antecedente de asma dentro de los cinco primeros años" hasta "no bucear dentro de los dos días con silbido respiratorio".

Para demostrar la variación en los niveles del asma Neuman ha creado 10 escalones para un hipotético adulto de 30 años con algún antecedente de asma. Cada escalón está ranqueado por la severidad del asma, desde el punto 1, (nivel más bajo), hasta el nivel 10, (nivel más alto). En cada caso el sujeto puede legítimamente chequear un "si" en un **cuestionario** de buceo que pregunta si alguna vez ha tenido asma.

**Si el cuestionario es para certificar un curso de buceo, un "si" indicará que el postulante deberá requerir aprobación médica.**

EN ALGÚN PUNTO SE DEBE RECONOCER QUE EL BUCEO NO ES LO MISMO QUE LA NATACIÓN O CORRER, CUALQUIER EXACERBACIÓN DE ASMA BAJO EL AGUA PUEDE LLEVAR AL PÁNICO O AHOGAMIENTO.

Para los asmáticos inactivos que deseen comenzar a bucear, se recomienda un **"permiso informado"**. El o ella deben recibir una explicación acerca de los riesgos teóricos. Se explica a muchas personas con asma inactivo, pero eso no significa que sea seguro. El potencial buceador debe comprender que la obstrucción de las vías aéreas puede incrementarse con el riesgo de un barotrauma, y condiciones de estrés (agua fría, actividad extremas) puede conducir a una exacerbación del asma. Particularmente, el buceador potencial debe entender que las condiciones de las aguas abiertas son muy diferentes a nadar en una pileta (donde el entrenamiento inicial del buceo se realiza) y puede conducir a problemas no vistos o practicados en el ambiente de una pileta. (Martindale 1990)

Por último, la decisión la tomará el individuo. Cómo se hace esto? Luego de las explicaciones de los riesgos, él o ella debe reafirmar su deseo de bucear. Luego, si se requiere una nota de la agencia de entrenamiento, **el médico examinador NUNCA debe firmar una nota donde diga que es seguro para ese individuo**, pero en cambio, debe escribir un resumen de las condiciones del paciente. La nota debe contener los antecedentes del paciente, que no son prohibitivas de la práctica del buceo y que el potencial buceador conoce los riesgos. De cualquier manera, el buceo lleva un riesgo inherente, por lo tanto este tipo de "permiso informado" tiene sentido.

**Es importante enfatizar que el médico nunca aprueba a un asmático a bucear sólo cerca de la superficie.** Es más probable que los barotraumas ocurran a poca profundidad que en aguas profundas. Esto es por el gran cambio de presión que ocurre cerca de la superficie. Desde los 10 metros de profundidad hasta la superficie, la presión ambiente decrece 100 %. Y desde los 20 a 10 metros la presión decrece un 50 %.

A modo de conclusión podemos decir que "La recomendación de que un paciente asmático pueda o no bucear debe ser determinada por los antecedentes y la severidad de la enfermedad y deberá ser el médico especialista tratante el responsable de realizar la recomendación correspondiente".

## Bibliografía

**C.O.I. (Comité Olímpico Internacional) Boletín Oficial Español (25/2/1997)**

Mala Praxis Médica – Marcelo Rodríguez Jordán - Ediciones Ciudad Argentina 1998

Manual de Medicina Legal y Práctica Forense – Alfredo Achaval – Editorial Policial - 1979

Consenso sobre examen físico del niño y del adolescente que practica actividades físicas Córdoba 1998

Asma y buceo - Neuman, et col.- 1994

Corson, Riesgo del asma para las embolias de gas arterial (AGE) y el tipo II de la enfermedad descompresiva - 1991

## ASMA Y DEPORTE

Dr. José Luis Reggiani  
jreggiani@yahoo.com

### DIAGNOSTICO

El asma y el ejercicio son dos hechos muy relacionados, de forma tal que prácticamente en todos los asmáticos susceptibles, podemos observar que un esfuerzo vigoroso es capaz de disminuir el flujo y provocar sibilancias como expresión clínica del broncoespasmo que produce. El ejercicio es usualmente uno de los tantos desencadenantes de las crisis asmáticas (AIE) y ha sido utilizada por muchos años como una prueba de provocación en el laboratorio.

Los primeros estudios fueron confusos porque la respuesta fisiológica al ejercicio es bimodal, observándose en ella una broncodilatación durante el ejercicio y una broncoconstricción después de éste. El ejercicio corto de 1 a 2 minutos puede producir sólo broncodilatación, sin la consecuente broncoconstricción.

Existen varias teorías que explican los mecanismos que llevan a la reducción del calibre de la vía aérea, unos 5 a 10 minutos después de un vigoroso ejercicio realizado por la mayoría de pacientes asmáticos. El aumento de la frecuencia respiratoria a consecuencia del esfuerzo, produce un enfriamiento de la vía aérea con pérdida de la humedad de la mucosa bronquial, esto produce la irritación del epitelio respiratorio y la liberación de una serie de mediadores de la anafilaxia, responsables del broncoespasmo y la inflamación. Los estudios donde se observa que al respirar aire seco y frío durante un ejercicio, se produce mas AIE que cuando se inhala aire húmedo y tibio, dan soporte a ésta teoría. Está demostrado que en sujetos normales la inhalación de aire frío aumenta las pérdidas insensibles de agua durante la respiración. Si consideramos que el aire que circula con mas velocidad por la vía respiratoria, durante un ejercicio extenuante, enfría esa zona, entenderemos como se inicia el AIE en pacientes asmáticos susceptibles.

Por otra parte, el ejercicio en sí mismo es una forma de demostrar hiperreactividad bronquial en los pacientes, por lo que debemos suponer que todos los niños con AIE también desarrollarán broncoespasmo con pruebas de Histamina y/o metacolina inhalada. Los procesos virales respiratorios a corta edad producen buena parte de cuadros asmáticos en esos niños con lesión sobre el epitelio bronquial y aumento de la irritación. En vista de ello sería interesante investigar si los niños con AIE presentan más antecedentes de infecciones respiratorias durante los primeros años de vida, que aquellos que presentan factores alérgicos como únicos responsables de su asma.

El fenómeno mas importante durante una crisis de AIE es el broncoespasmo con la consecuente alteración de la función pulmonar. Sin embargo éste hecho puede revertir mas ó menos rápido con la sola suspensión del estímulo del ejercicio, es decir, con el reposo. Los esteroides no previenen el broncoespasmo por ejercicio, en cambio los beta - agonistas sí lo hacen . Este hecho podría indicar que el proceso inflamatorio durante la respuesta al ejercicio es menos intenso en comparación con otros factores desencadenantes.

Una buena historia clínica nos proporcionara datos de los antecedentes de crisis cuando el paciente realiza un ejercicio, situación que lo lleva con frecuencia a inhibirse de los deportes, con la consecuencia sobre sus condiciones físicas y también sobre su peso, que muchas veces aumenta, debido al exceso de reposo.

Un modo practico y muy sencillo para diagnosticar a un sujeto AIE seria el ponerlo a correr y observar síntomas de tos, disnea y sibilancias. Sin embargo un método mas objetivo y mas sencillo depende de las pruebas de función pulmonar. El diagnostico objetivo del AIE consiste en demostrar que, en un asmático sospechoso, un ejercicio pre-determinado produce una disminución en mas del 20% del volumen espiratorio forzado, cuyo valor mínimo aceptable es de un 80% de la predicha. Para lograr esto es necesario contar con un espiómetro o medidor de flujo pico, una cinta rodante (treadmill) o bicicleta ergométrica y equipos para administrar medicamentos por vía inhalatoria (nebulizados o aerosolizados).

Es importante que el paciente no presente en el momento de la prueba, infecciones de las vías aéreas, ni crisis de asma. No deberá haber recibido broncodilatadores, esteroides, ni antialérgicos durante las 72 horas previas.

Cumplidos estos requisitos, el sujeto realizará:

- 1| una espiometría o un flujo pico que de ser normal se tomará como valor base o de referencia (EB);
- 2| inmediatamente pasará a la cinta o bicicleta con el objeto de realizar actividad durante 10 minutos a una velocidad fija de 6 a 8 km. por hora. Si el equipo lo permite se aplicará una inclinación ascendente o una carga. Este esfuerzo es suficiente para lograr un incremento en la frecuencia respiratoria y un aumento en unos 50 a 60 latidos cardíacos por minuto sobre la frecuencia basal. Es necesario instruir al paciente sobre la forma de realizar la actividad, consiguiéndose de esta manera mayor colaboración, evitando accidentes innecesarios. Después del ejercicio el paciente descansara 5 minutos y a continuación realizará
- 3| una nueva espiometría, denominada post ejercicio. Si se comprueba que los flujos espiratorios forzados descienden a niveles de broncoespasmo, confirmaremos que el paciente padece un AIE.

También se puede realizar un test de carrera libre, el cual con frecuencia induce AIE de mayor magnitud que el treadmill, posiblemente debido a los efectos broncoespásticos agregados del aire libre (frío, contaminantes atmosféricos, pólenes).

### Pruebas de la función pulmonar:

El volumen de aire contenido en el aparato respiratorio y la velocidad con que circula por los bronquios (flujo pulmonar), se miden en unidades de volumen, temperatura y presión, cuyos valores dependen fundamentalmente de la talla de la persona. Niños de la misma estatura tendrán valores similares de capacidad vital (FVC) y de flujos espiratorios. Estos valores se denominan predichos y se expresan en litros o mililitros de aire.

Se consideran valores normales a aquellos que oscilan entre el 80% y el 120% de la predicha. Cuando un paciente tiene un valor de 60% de FEV1, significa que esta 20% por debajo del mínimo valor aceptado, es decir, que el bronquio debe haber disminuido su calibre. Por otra parte, un paciente que tenga una espirometría previa al ejercicio (EB), con valores de 110% y posterior al ejercicio desciende a 90%, no presentará necesariamente broncoespasmo, porque todavía no ha sobrepasado el nivel mínimo del 80% de la predicha.

En definitiva, una espirometría se considerara normal cuando presente valores entre el 80% y el 120% de la predicha. Luego de la espirometría post-ejercicio se le administrará al paciente un broncodilatador por vía inhalatoria y se realizaran espirometrías a los 1-3-5-10-15-30 y mas minutos, con el objeto de documentar la respuesta al medicamento por parte del árbol bronquial, cuyo calibre había disminuido por el ejercicio.

Los resultados se expresan habitualmente como porcentaje de caída respecto al valor basal previo al ejercicio, aunque existen otras maneras de hacerlo.

$$\% \text{ caída} = \frac{\text{Valor basal pre-ejerc.} - \text{valor menor post-ejerc.}}{\text{valor basal pre-ejercicio}} \times 100$$

Los valores de función pulmonar después del ejercicio deben expresarse como el menor valor de cada paciente individual, en lugar de valores promedio del grupo medidos en un determinado tiempo, porque existe gran variabilidad en el tiempo que demora cada paciente en alcanzar su valor mas bajo.

Para expresar la reactividad total, se puede utilizar el índice de labilidad del ejercicio (ILE).

$$\text{ILE} = \frac{\text{valor mas alto pre- ejercicio} - \text{valor menor post-ejercicio}}{\text{valor basal}} \times 100$$

Los valores normales de disminución máxima son hasta 10% en PEF y FEV1 y hasta 22% en ILE. Otros autores han encontrado una caída máxima de 12,5% en PEF en sujetos normales. La reproducibilidad del método es buena, teniendo la disminución un coeficiente de variación de 21% en tests repetidos dentro de una semana.

La seguridad del método es notable si se respetan algunos principios tales como FEV1 basal no inferior al 50-65% del valor predeterminado y monitoreo electrocardiográfico. Las crisis de AIE son usualmente cortas y revierten con facilidad a la inhalación de un agente beta-adrenérgico. El principal riesgo son las alteraciones cardiovasculares, por lo tanto debe tenerse un cuidado especial en pacientes con mas de 35 años.

### Indicaciones:

- 1.- como instrumento de diagnóstico
- 2.- determinación de la severidad del asma
- 3.- determinación de la respuesta a drogas
- 4.- con fines de investigación

En resumen, el asma inducida por ejercicio es una prueba de provocación simple y reproducible para el diagnostico de asma y un valioso instrumento para la investigación. Es de esperar que la futura investigación en AIE contribuirá aún más a enriquecer los conocimientos no solo del asma inducida por ejercicio, sino también del asma en general.

### BIBLIOGRAFIA

- Anderson SD, Silverman M, Konig P, Godfrey S. Exercise-induced asthma S Br J Dis Chest. 1975 Jan;69 (1): 1-39
- Cummiskey J Exercise-induced asthma: an overview.. Am J Med Sci 2001 Oct; 322(4); 200-3
- Jun; 91 (6 suppl):151S157S
- Lecherer Exercise-induced asthma. J. Med Klin 2002 Dec 15;97 Suppl 2:25-32

Mc Fadden ER Jr Exercise-induced asthma .Assessment of current etiologic concepts. Chest 1987  
Myron Zitt Exercise-induced asthma: "Going for the Gold" with proper diagnosis and treatment by, Allergy & Asthma Advocate: Summer 1998.  
Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. WHO 1998.  
Sinha T, David AK. Recognition and management of exercise-inducer bronchospasm. Am Fam Physician.2003 Feb 15 ;67 (4) :776  
Sly RM History of exercise-induced asthma. Med Sci Sports Exerc. 1986 Jun; 18 (3): 314-7  
Wilkerson LA Exercise-induced asthma J Am Osteopath Assoc 1998 Jul; 98 (7):358-361

## **ASMA INDUCIDO POR EJERCICIO (AIE)**

### **ASMA Y DEPORTE. TRATAMIENTO**

DR. JORGE POLIAK

Especialista en Medicina del Deporte y en Neumonología

Jefe de Servicio Neumonología Htal. Penna. C.A.B.A., Argentina.

El asma inducido por el ejercicio (AIE) es el episodio asmático que sobreviene como consecuencia de la actividad física o deportiva.

Típicamente se caracteriza por la aparición de disnea, sibilancias, tos u opresión esternal o faríngea luego de 5 a 10 minutos de comenzada o finalizada una actividad física de variada intensidad. Los síntomas pueden presentarse de manera aislada o asociados y son más frecuentes cuando el deporte implica correr.

El cuadro es sumamente habitual ya que se presenta en el 80 a 90% de los asmáticos, en el 40 a 50% de los riniticos sin manifestaciones asmáticas de reposo y en un 10% promedio de los deportistas de alto rendimiento.

El tratamiento, basado en medidas farmacológicas y otras complementarias no medicamentosas, logra evitar su aparición en el 90% de los pacientes. A pesar de ello es todavía llamativa la cantidad de pacientes asmáticos a quienes se desaconseja la actividad física o deportiva bajo el argumento de que puede resultar perjudicial para su salud y la evolución de la enfermedad. Esto sólo es explicable debido a la desinformación general reinante. Por lo tanto el tratamiento debe incluir la educación en primer lugar, además de las medidas farmacológicas y no farmacológicas. La educación debe estar dirigida no sólo a los pacientes sino también a sus familiares, a los profesionales de la salud (médicos sobre todo), docentes en general y profesores de Educación Física en particular.

### **EDUCACIÓN**

#### Pacientes

\*Deben conocer que si bien no hay evidencia de que la práctica deportiva sistemática mejore la evolución de su enfermedad asmática, sí mejora la condición física, psíquica y social del individuo frente a la enfermedad.

\*Deben ser informados sobre los beneficios para la salud de la actividad física aeróbica regular, entre otros:

Disminuye el riesgo de sobrepeso u obesidad

Disminuye el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica, sobre todo de enfermedad coronaria

Disminuye los niveles de colesterol y de los lípidos en general

Disminuye la tensión arterial

Mejora la condición cardiorrespiratoria

Realizada desde edades tempranas, aumenta el volumen de la masa ósea y por lo tanto es la mejor prevención de una osteoporosis futura

Disminuye los niveles de ansiedad y depresión

\*Deben saber reconocer los posibles síntomas de AIE y entender que son evitables con una simple medicación preventiva en casi todos los casos.

\*Se les deben citar ejemplos de deportistas asmáticos exitosos de manera de animarlos a participar en los deportes por los que se sientan atraídos.

#### Familiares

En el caso de los menores, sus padres u otros familiares deben participar y conocer la información proporcionada a los pacientes. Deben además estar al tanto de los perjuicios psicológicos que pueden ser ocasionados al niño cuando por sobreprotección se lo margina innecesariamente de las actividades físico-deportivas de las que podría disfrutar o competir junto a sus pares. Deben saber que con adecuado tratamiento, la actividad deportiva prácticamente no implica riesgos.

#### Médicos

\*Deben contar con información sobre el asma y sobre el AIE

\*Deben ser responsables de la difusión de dicha información

\*Deben indagar en sus pacientes acerca de la posible existencia de síntomas vinculados a la actividad física

\*Deben informar sobre medidas preventivas

\*Deben promover la participación deportiva de la mayoría de los asmáticos

\*No deben ceder a las presiones del entorno familiar o del paciente en favor de la exclusión

\*Deben conocer el listado de drogas prohibidas en el alto rendimiento deportivo, para evitar sanciones o daño irreparable en la carrera de los deportistas



### Docentes

Deben contar con información general sobre el asma y sobre el manejo de ciertas situaciones que pueden presentarse en el ámbito escolar. No es infrecuente, por ejemplo, escuchar el relato de alumnos que mencionan que en la escuela les impiden el uso de aerosoles.

### Profesores de Educación Física

- \*Deben tener conocimientos sobre el AIE
- \*Deben estar capacitados para identificar población en riesgo de AIE (asmáticos, riniticos, etc.)
- \*Deben poder reconocer síntomas manifiestos o sutiles de AIE entre sus alumnos o deportistas
- \*Deben derivar, para su estudio y tratamiento, a centros de referencia a todos aquellos sospechosos de presentar este síndrome
- \*Deben ser capaces de realizar mediciones diagnósticas simples (PEF)
- \*Deben asegurar el cumplimiento del tratamiento farmacológico preventivo cuando haya sido indicado por el médico
- \*Deben implementar las medidas no farmacológicas previas a la actividad deportiva
- \*Deben realizar un análisis crítico prudente de las exclusiones por asma

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL AIE

Los medicamentos de primera elección para el tratamiento del AIE son sin duda los Beta 2 adrenérgicos. Los de acción corta han sido los más utilizados. Administrados 20 minutos antes o inmediatamente antes de la actividad física, son capaces de evitar el AIE en el 90 al 100% de los pacientes. Los disponibles en nuestro medio son: el salbutamol, la terbutalina, el fenoterol y el clenbuterol. Debe tenerse precaución de no administrar estos dos últimos a atletas de alto rendimiento que participen de competencias auspiciadas por el COI (Comité Olímpico Internacional) o Federaciones asociadas, pues su uso está penalizado debido a sus efectos pseudoanabólicos. Para los dos primeros se requerirá, al igual que para los Beta 2 de acción prolongada y los corticoides inhalados, notificación escrita a la autoridad médica de la competencia especificando diagnóstico, dosis y momento de administración del medicamento. Sólo se permite la vía inhalatoria para cualquiera de los medicamentos mencionados.

Los Beta 2 de acción prolongada son también muy útiles, pero debe tenerse presente que dado que son indicados en general como tratamiento de sostén del asma de base, su efecto protector sobre el AIE puede disminuir luego de varias semanas de su uso regular (taquifilaxia). El formoterol puede administrarse, debido a su más rápido comienzo de acción, inmediatamente antes de la actividad física. El salmeterol, por su parte, debe indicarse 30 minutos antes como mínimo por su más lento inicio de acción. Si bien la duración de acción de ambos medicamentos es de 12 horas promedio, su efecto protector sobre el AIE puede disminuir transcurridas 8 ó 9 horas desde su administración. Podrían ser los medicamentos de primera elección en los casos de competencias muy prolongadas o en los casos de niños que parten a la escuela y realizan actividad física varias horas después. Las dosis habituales son 25 a 50 microgramos de salmeterol o 6 a 12 microgramos de formoterol, dependiendo de la edad del paciente y la respuesta clínica al tratamiento. Para el caso de los Beta 2 de acción corta, 200 microgramos de salbutamol o sus equivalentes.

Otros medicamentos útiles en el tratamiento del AIE son los antileucotrienos como el montelukast o zafirlukast. Administrados 1 ó 2 horas antes de la actividad física, pueden proteger contra el AIE en el 60 a 70% de los casos. Pueden ser útiles sobre todo en aquellos pacientes que presentan además síntomas tardíos post ejercicio, en casos de intolerancia a los Beta 2 o asociados a éstos en caso de respuesta incompleta. También pueden resultar una alternativa ante la negativa del paciente a recibir medicación inhalada.

El cromoglicato disódico y el nedocromil poseen similares indicaciones y efecto protector que los antileucotrienos. Los corticoides inhalados no protegen contra el AIE si se los administra antes de la prueba, pero indicados como tratamiento de sostén del asma de base pueden atenuar o evitar el AIE en un 40 a 50% de los pacientes. La mayoría de los pacientes con este tipo de tratamiento, sin embargo, requerirán suplementación con un Beta 2 adrenérgico antes de la actividad deportiva. En los casos de pacientes con asma severa, en quienes la actividad física está contraindicada inicialmente, constituyen junto a los Beta 2 de acción prolongada la primera medida terapéutica, que permitirá en algunos casos recategorizar al paciente y posibilitar entonces su participación deportiva.

Los derivados atropínicos, como el ipratropium o el tiotropium, ejercen cierto efecto protector por inhibición colinérgica, y asociados a los Beta 2 de acción corta puede prolongar la acción de éstos y disminuir sus efectos adversos.

La teofilina administrada 1 ó 2 horas antes puede brindar protección en el 45 a 50% de los casos. Sus efectos adversos, sobre todo digestivos, son más comunes que con otros medicamentos.

Otras drogas que han mostrado cierta acción protectora son los antihistamínicos, los antagonistas cálcicos, la furosemida, las antiprostaglandinas E2 y la heparina, pero ninguno de estos medicamentos tiene indicación actual

en el tratamiento del AIE. Los antihistamínicos de nueva generación, sin embargo, podrían tener -al igual que los corticoides inhalados por vía nasal- indicación en el tratamiento de sostén de los pacientes riniticos alérgicos con AIE, siempre asociados a Beta 2 de acción corta previo a la participación deportiva. El uso de placebos brindó protección en un 40% de casos, sugiriendo algún componente psicológico en la génesis del AIE.

## MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Complementan el tratamiento farmacológico.

\*Debe efectuarse calentamiento previo prolongado, en lo posible no inferior a 15 ó 20 minutos. Debe ser relativamente intenso, aunque no extenuante y sobre todo intermitente, con intervalos de ejercicio inferiores a 5 minutos. Se busca de este modo deplecionar los reservorios de mediadores de la inflamación y el broncoespasmo, pero sin llegar a provocar una crisis, de manera de aprovechar el período refractario post ejercicio presente en el 50% de los pacientes.

\*En actividades de baja intensidad es deseable la respiración nasobucal, que no resulta posible con ejercicios de mayor intensidad.

\*Debe procurarse, en épocas frías, calentar y filtrar el aire inspirado respirando a través de un barbijo, una bufanda o una polera.

\*El entrenamiento aeróbico sistemático puede disminuir el volumen ventilatorio requerido para una actividad física determinada, lo cual podría disminuir en teoría el riesgo de AIE. Debe recordarse que la ventilación aumentada que ocurre en oportunidad de la práctica deportiva, actuando de manera directa sobre la mucosa bronquial o indirecta favoreciendo un mayor enfriamiento o desecamiento de la misma, han sido los factores más probablemente involucrados en la producción del AIE.

\*Debe evitarse la actividad física en etapas de exacerbación del asma o en presencia de infecciones bronquiales o de las vías aéreas superiores, así como en aquellos casos de inusual contaminación atmosférica por irritantes o alérgenos.

\*Por último, si a pesar de adecuado tratamiento no logra evitarse el AIE en el deporte elegido, podrá brindarse orientación hacia actividades menos asmogénicas como por ejemplo los deportes acuáticos, sobre todo la natación.

## CONCLUSIÓN

En síntesis, un mayor conocimiento del AIE y su manejo por parte de los médicos y de todos aquellos profesionales vinculados a la práctica deportiva, sumado a una mayor confianza de los padres y el propio paciente cuando participa de una competencia y triunfa o disfruta, servirán para reducir las restricciones sociales y psicofísicas tan frecuentes, nocivas e innecesarias impuestas a estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- ELLIS, E.F. Inhibition of exercise-induced asthma by theophylline. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 73: 690-2, 1984.
- PIERSON, W.E. Exercise-induced bronchospasm in children and adolescent. *Pediatr. Clin. North Am.* 35: 1031-1040, 1988.
- WOOLEY, M.; ANDERSON, S.D.; QUIGLEY, B.M. Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium and in combination on exercise-induced asthma. *Chest*, 97: 39-45, 1990.
- BONER, A.L.; SPEZIA, E; PIOVESAN, P; CHIOCCA, E; MAIOCCCHI, G. Inhaled formoterol in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 149: 935-9, 1994.
- STORMS, W.W. Exercise-induced asthma: diagnosis and treatment for the recreational or elite athlete. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 31 (1suppl.): 33-8, 1999 Jan.
- NEDER, J.A. y Col. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax*, 54 (3): 202-6, 1999 Mar.
- PILLARD, F. y Col. [Asthma drugs and dopings]. *Allerg. Immunol. Paris*, 31 (9): 317-9, 1999 Nov.
- VILLARAN, C. y Col. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast / Salmeterol Exercise Study Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104 (3 Pt 1): 547-53, 2000 Sep.

## **CAPITULO ASMA FISIOPATOLOGÍA**

### **Estado actual de los conocimientos acerca de la fisiopatología del asma, los cambios estructurales que se producen y el papel de los factores neurológicos**

Dr. Félix Pal

Director de la Carrera de Posgrado en Alergia e Inmunología

Docente Libre para dicha Carrera – Facultad de Medicina (UBA)

Bajo la influencia de condicionantes genéticos, la presencia de determinados alérgenos aéreos o ingeridos en los individuos atópicos; en muchos que no lo son, la administración de ciertos medicamentos (Aspirina u otros AINES); en algunos integrando una reacción anafiláctica generalizada y en otros por causas desconocidas, se producen los síntomas y signos que caracterizan al Asma Bronquial, entidad patológica que revela un complicado mecanismo, entendido solo parcialmente todavía en aspectos fundamentales. Su definición actualmente aceptada no hace más que resaltar esta carencia en su enunciado básicamente clínico, con descripciones de cambios estructurales, remitiendo más a consecuencias que a causas: (1-2)

**EL ASMA ES UNA ENFERMEDAD CRÓNICA E INFLAMATORIA DE LAS VIAS AEREAS, EN LA CUAL MUCHAS CELULAS JUEGAN UN ROL, INCLUYENDO MASTOCITOS Y EOSINOFILOS.**

**EN LOS INDIVIDUOS SUSCEPTIBLES, ESTA INFLAMACIÓN PRODUCE SÍNTOMAS QUE GENERALMENTE ESTAN ASOCIADOS A LA OBSTRUCCION DISEMINADA Y VARIABLE DEL FLUJO AEREO QUE, FRECUENTEMENTE, ES REVERSIBLE ESPONTANEAMENTE O POR UN TRATAMIENTO Y PRODUCE UN AUMENTO DE LA RESPUESTA A UNA VARIEDAD DE ESTÍMULOS.**

El procesamiento de un antígeno con propiedades alérgicas por parte de células que se encuentran en el epitelio respiratorio (Célula dendrítica) y su presentación posterior en el contexto del MHC de clase II, posibilita la activación de linfocitos Th0 o “naives”, lo que determina su diferenciación hacia el tipo Th2 y éstos a través de sus citoquinas (IL4 – IL13) inducen la activación de clones específicos de linfocitos B que proliferan, se caracterizan como células plasmáticas y producen Ig E también específica hacia los determinantes antigénicos del elemento que desencadenó esta cadena de hechos.

Esta Ig E gracias a sus propiedades citofílicas tenderá a fijarse en células inflamatorias portadoras de receptores de alta ( $Fc\epsilon RI$ ) o baja ( $Fc\epsilon RII$ ) afinidad para ella.

Un nuevo contacto con el antígeno específico determina no solo la reiteración del mecanismo que hemos visto, mediado por las células presentadoras del mismo, sino también la activación del mastocito, que debido a la abundante expresión en su membrana del tipo de receptor de alta afinidad para dicha Ig E específica y a su presencia en capas superficiales de la mucosa, responde con la inmediata liberación del contenido de sus gránulos, ricos en sustancias vasoactivas (Histamina, etc.), enzimas proteolíticas (Tryptasa-Quimasa) y el Factor de Crecimiento Nervioso, las que dan lugar a la inflamación aguda de la mucosa con vasodilatación y edema (Respuesta Asmática Inmediata) (4).

La posterior producción y liberación de derivados del ácido araquidónico (Prostaglandinas-Leucotrienos-Tromboxanos) facilita la continuación del proceso.

Dado que el mastocito y los linfocitos T activados liberan citoquinas con propiedades quimiotácticas sobre diversas células inflamatorias se produce la acumulación de estas en el sitio, lo que configura el cuadro característico, con abundante presencia de eosinófilos.

En realidad los estudios efectuados provocando esta reacción con el antígeno específico, documentan que la infiltración inicial es de polinucleares neutrófilos, pero como el papel de estos no es aún conocido con suficiente claridad en esta patología, se tiende naturalmente a omitir el dato, (5) un hecho análogo es la absoluta necesidad de la presencia de plaquetas (3), ya que sin ellas se detiene la inflamación alérgica y por último es también veloz el reclutamiento células dendríticas en este tejido (presentadoras de antígeno).(4-2-15)

A las pocas horas se ha establecido el cuadro inflamatorio a nivel histológico, donde además de los neutrófilos, eosinófilos y plaquetas se congregan células plasmáticas, mastocitos, basófilos, células dendríticas, linfocitos Th2 y TCD8+, que han migrado desde los capilares dilatados o se han producido in-situ desde células progenitoras residentes en la mucosa, a esto debemos agregar que se produce proliferación capilar, de fibras nerviosas y de las células normalmente residentes en este tejido, como las productoras de moco, los fibroblastos y las fibras musculares (hipertrofia-hiperplasia del músculo liso) (Respuesta Asmática Tardía). (7-4)

Al eosinófilo se le atribuyó responsabilidad primordial en la inflamación local y la hiperreactividad bronquial, por la acción tóxica del contenido liberado desde sus gránulos citoplasmáticos en los tejidos adyacentes a él, en especial el epitelio (Proteína Básica Mayor-Neurotoxina-Proteína Catiónica-Peroxidasa). Este concepto está ahora sufriendo una revisión, al disponerse de anticuerpos monoclonales específicos anti-IL 5, cuya administración a asmáticos provoca una dramática disminución de la eosinofilia local bronquial, en otros tejidos y en circulación. El conteo de eosinófilos se reduce a valores normales y aún menores, sin verificarse mejoría en la sintomatología clínica o los parámetros espirométricos.

Tenemos entonces un bronquio con su luz disminuida por la contracción y el mayor volumen del músculo liso, el edema de la pared y la sobreproducción de la característica mucosidad adherente y viscosa.(4) (6)

En esta mucosa congestionada y edematizada las células infiltradas y las residentes motorizan cambios estructurales conocidos como **Remodelación de la Vía Aérea**, que consiste en principio, en la sobreproducción por los fibroblastos de colágeno y fibras reticulares y elásticas que engrosan la matriz extracelular de la mucosa bronquial, aumentando su volumen y disminuyendo su luz. (1-2)

Este proceso está en gran parte regulado por polipéptidos conocidos como Factores de Crecimiento, los que hemos detallado en trabajos previos y es facilitado por la sobreactuación de inhibidores (TIMP's) de la acción de las enzimas proteolíticas que degradan normalmente el colágeno, llamadas metaloproteinasas (MMP's). Una de sus consecuencias es el pseudoengrosamiento de la membrana basal del epitelio, que así aparece en el microscopio óptico, pero que en realidad está inalterada estructuralmente, con una lámina reticular neoformada, que aumenta su volumen adosada a ella y formada por colágeno, elastina, fibronectina y tenascina. (1) (8)

Conviene señalar que aun en asma leve o en períodos asintomáticos estas alteraciones persisten, que la pérdida de distensibilidad de la mucosa se ve agravada por la hipertrofia-hiperplasia del músculo liso, que la infiltración inflamatoria a predominio eosinofílico se extiende a todas las estructuras bronquiales incluso la adventicia y que con el tiempo la aparición de cicatrices puede agregar un componente irreversible al trastorno estructural que configura la **Remodelación. (1-2)**

La inflamación alérgica se extiende, en la mayoría de los pacientes a toda la vía aérea y así se ha podido demostrar en enfermos clínicamente catalogados como riniticos puros. Mediante la toma de biopsias de la mucosa se observó afectación bronquial en ausencia de síntomas a este nivel durante el período de estudio. Es bien sabido y clínicamente evidente que a lo largo de la vida, el compromiso de las vías aéreas altas o bajas se sucede en estos individuos, o se presenta simultáneamente. (9)

Estos procesos tienen tendencia a la autoperpetuación, pues las mismas células atraídas y activadas segregan citoquinas quimiotácticas que congregan congéneres, sin contar con que muchos de los desencadenantes son difícilmente evitables y que en el asma no alérgico o el producido por AINES una vez establecido, el cuadro tiende a persistir aunque se evite todo nuevo contacto con el medicamento que lo ha provocado. (10-11)

La intensidad de la remodelación de las vías aéreas y la formación de cicatrices en la pared es impredecible y varía ampliamente de un paciente a otro, por lo que no es raro encontrar individuos con largos años de obstrucción fluctuante, que conservan la posibilidad de revertir totalmente los parámetros espirométricos obstructivos (corticoides), frente a otros en los que ninguna terapéutica se muestra capaz de revertir importantes grados de obstrucción fija desarrollada. (1)

De todos modos se puede encontrar obstrucción residual en individuos que se encuentran clínicamente asintomáticos, pero que han padecido asma bronquial, tanto niños como adultos, estos tienen cifras de FEV1 normales, pero muestran flujos medios de la espiración bajos (25-75%).

Las peores evoluciones se observan, en general, en asma no alérgica que habitualmente se inicia en adultos durante la cuarta década de la vida. (1-10-11)

El método científico exige dividir para comprender y fijar conceptos, pero muchas funciones y aún apariencias morfológicas son substancialmente dinámicas y la evidencia nos muestra que un fibroblasto puede mutar a célula muscular lisa, pasando por una etapa intermedia de miofibroblasto; que la célula dendrítica puede originarse a partir de un linfocito; que un veinte por ciento de las células dendríticas del epitelio respiratorio poseen gránulos de Birbeck por lo que podríamos denominarlas células de Langerhans o que la más estudiada de las neurocitoquinas como el Factor de Crecimiento Nervioso no sólo tiene receptores en el mastocito, sino que puede ser producido por éste. (14-15)

La influencia de los factores neurológicos sobre el calibre de la vía aérea y la inflamación de la pared bronquial es ejercida por múltiples vías. La innervación adrenérgica a través de las fibras simpáticas llega solo a las grandes vías aéreas, salvo los filetes destinados a vasos sanguíneos y glándulas mucosas, por lo tanto, las adrenalina y noradrenalina circulantes ejercen su acción sobre las medianas y pequeñas a través de receptores específicos  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos.

La innervación colinérgica, cuya expresión final es ejercida por fibras muscarínicas posganglionares que liberan acetilcolina, tiene sus terminaciones ampliamente distribuidas en el árbol bronquial e inducen broncoconstricción, además de segregar un Factor Quimiotáctico que atrae eosinófilos. (4-2)

El vago conduce asimismo fibras sensoriales aferentes (Fibras C) que por un reflejo antidrómico liberan localmente neuropéptidos, los cuales pueden tener influencias pro o antiinflamatorias y favorecer la contracción o relajación del músculo liso en el tejido. (12)

Fibras nerviosas en la vía aérea, células residentes o inflamatorias y el endotelio de sus vasos tienen la capacidad de liberar Óxido Nítrico con intensa acción sobre músculo liso y vasos sanguíneos. (13)

Citoquinas primeramente estudiadas por su origen y acción neurológicas, neurocitoquinas, se han revelado con el tiempo como importantes factores de enlace de funciones entre el Sistema Nervioso y los aparatos inmune y endocrino, siendo indistintamente producidas por estos tejidos. Muy interesante es el hecho de que el mastocito almacena en sus gránulos el Factor de Crecimiento Nervioso y lo libera sólo por estimulación antigénica específica del receptor Fcε RI, estando aumentado su nivel en el BAL de asmáticos y hasta un 700% en el plasma de estos enfermos.

Estos complejos mecanismos que conectan al Sistema Nervioso, tanto central como periférico, con los aparatos inmune y endocrino, nos van revelando nuevos modos de explicar la influencia que factores emocionales tienen en esta patología y probablemente con el tiempo, permitan acceder a posibilidades terapéuticas a través del desarrollo de fármacos específicos. (14)

#### Bibliografía

- 1 – Pal F. Remodelación de la vía aérea en el asma bronquial. Actualidades en asma, alergia e inmunología. AAIBA. Vol 3 nº 4. Noviembre 2000
- 2 – Pal F. Multiplicidad de factores que influyen en la inflamación de la vía aérea en el asma bronquial. Actualidades en asma, alergia e inmunología. AAIBA. Vol. 4 nº 2. Octubre 2002
- 3 – Pitchford, Simon et al. Platelets are essential for leucocyte recruitment in allergic inflammation J Allergy Clin Immunol 112; 109-18. 2003
- 4 - Pal F. Fisiopatología del Asma Bronquial. Alergia e Inmunología. Tomo I; 84-101. AP Americana de Publicaciones. Buenos Aires 1994
- 5 – Bernstein L. Asthma Pathogenesis and the Periparturient Polymorphonuclear Granulocyte. Chest 110;1138-9. 1996
- 6 – Mc William et al. Rapid Dendritic cell recruitment is a hallmark of the acute inflammatory response at mucosal surfaces J Exp Med 179;1331-6. 1994
- 7 – Mark Larché et al. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma J Allergy Clin Immunol 111: 450-63. 2003
- 8 – William Roche et al Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. The Lancet, march 11: 520-4. 1989
- 9 – Alkis Togias Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration J Allergy Clin Immunol 111: 1171-83. 2003
- 10-Reed Ch. The natural history of asthma in adults: The problem of irreversibility J Allergy Clin Immunol 103:539-47. 1999
- 11-Kroegel C et al Is there a place for intrinsic asthma as a distinct immunopathological entity? Eur Resp J 10:513-15. 1997
- 12-Baraniuk J Receptores nerviosos y asma Allergy Proc 10:8-15.1996
- 13-Barnes P J Nitric Oxide in airway disease Ann Med 27:389-393. 1995
- 14-Aloe L et al. The expanding role of Nerve Growth Factor: from neurotrophic activity to immunologic disease. Allergy 52:883-94. 1997
- 15-Patrik G. Holt et al. Regulation of immunologic homeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: The respiratory tract as a paradigm J Allergy Clin Immunol 105:421-9. 2000

# CAPITULO ASMA TRATAMIENTO

## ASMA EN PEDIATRIA

### INMUNOTERAPIA ESPECIFICA

Dr. Roque G. Arnolt  
Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología del  
Hospital de Niños V. J. Vilela-Rosario-Argentina

De 100 niños que nacen el 50% no silban nunca. El otro 50% sí. Algunos lo hacen en forma transitoria, otros persistentemente, otros tardíamente.

Dentro de estos dos últimos grupos en quienes encontremos AH positivos de alergia(+) Ig E elevada, vamos a encontrar a los atópicos y por ende a los asmáticos, ya que el asma en pediatría es una enfermedad atópica en la mayoría de los casos.

#### ¿Cómo se trata el asma alérgico?

- a- Tratamiento farmacológico
- b- Evitando el o los alérgenos causales
- c- Educando al paciente o sus padres
- d- Con inmunoterapia específica
- e- Otras

La **selección de pacientes** para inmunoterapia debe realizarse en:

- a- Pacientes asmáticos atópicos cuyos síntomas lo justifiquen
- b- Cuando no se pueden evitar el o los alérgenos causales
- c- Especialmente los monosensibles

#### En que consiste:

En la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna alérgica a un niño alérgico. Recordemos que es la única terapéutica que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas, y también puede impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica.

Cuáles son los **alérgenos** mas importantes?

Los **alimentos** (circunstancialmente y en edades muy tempranas)

Los **inhalantes** Acaros

Epitelios animales

Hongos

Bacterias

Pólenes en niños de más de 6 años

#### ¿A que edad puedo comenzar la inmunoterapia?

Los que la preconizan precozmente (menos de 5 años) postulan que:

- a) Que ya hay Ig E a las 11 semanas de vida intrauterina
- b) Que es mas efectiva cuando mas atópico es el niño
- c) Que es mejor cuando mas monosensible sea y cuanto menos complicado esté

Los que preconizan hacerla tardíamente (más de 5 años)

Son porque hay pocos trabajos a corta edad y porque hay mas posibilidades de equivocarse en el diagnóstico.

#### ¿Cuándo termino la inmunoterapia?

Según evolucione el paciente, pero los tratamientos son en general prolongados

La inmunoterapia con alérgenos esta indicada en pacientes que han demostrado anticuerpos Ig E específicos frente a alérgenos clínicamente relevantes que lo puedo demostrar a través del RAST o la testificación cutánea.

La testificación que es la que mas se utiliza en la práctica diaria también me sirve para evaluar con qué dosis comienzo la inmunoterapia, para seguir la evolución del paciente y como elemento pronóstico.

Desde que fue iniciada por Noon en 1911 (1,2) hasta nuestros días quedan varios aspectos para ponerse de acuerdo de los cuales solo enumero algunos:

Etiquetado, estandarización de alérgenos, mezclas, formularios de manejo, vías, diluciones, vacunas depot, modificadas, etc.

## **MECANISMOS DE LA INMUNOTERAPIA**

Los primeros trabajos se centraron en los anticuerpos circulantes y en las células efectoras

### **Anticuerpos Circulantes**

La Ig E específica aumenta al comienzo de la inmunoterapia para luego caer por debajo de los valores normales.(3)

La inmunoterapia con pólenes puede reducir los incrementos estacionales que se suelen producir en la Ig E específica.(4)

Los niveles séricos de Ig E aumentan durante la inmunoterapia mientras que la liberación de histamina por los basófilos o la sensibilidad al órgano blanco disminuyen al mismo tiempo. (5)

Los anticuerpos Ig G inducidos por inmunoterapia pueden actuar como anticuerpos bloqueantes de alérgenos. (6-7)

La teoría del anticuerpo bloqueante (8-9) postula que la Ig G compite con la Ig E por la unión al alérgeno, bloqueando, por lo tanto, la actividad dependiente de la Ig E de los mastocitos.

### **CELULAS EFECTORAS**

La inmunoterapia actúa reduciendo el reclutamiento de las células inflamatorias o la activación o liberación de mediadores. (10-11)

### **RESPUESTA LINFOCITARIA**

La inmunoterapia actúa modificando la respuesta del linfocito T ante posteriores estímulos alérgicos naturales.

Hay un cambio en la producción de IL4/ IFN-8 ya sea como consecuencia de un descenso de la respuesta TH2, o un aumento de las respuestas TH1. El mecanismo de este cambio se desconoce.(12)

## **EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA EN EL NIÑO**

### **ACAROS**

La importancia de la sensibilidad del ácaro en el asma esta indicada por el incrementado riesgo de asma en niños con prick positivo a ácaros. (13-14)

Por la relación entre síntomas y niveles de ácaros en la casa pacientes con asma sensibles a ácaros (15-16)

Y al mejoramiento del asma cuando estos pacientes son llevados a un ambiente con mínima exposición alérgica.(17-18)

Por eso no es sorprendente que por lo menos el 50% de los estudios sobre inmunoterapia que entraron en metaanálisis fueran hechos con extractos de ácaros.(19)

En ese análisis se demostró una significativa baja de síntomas y medicación necesaria en quienes estaban con tratamiento activo de ácaros con relación a aquellos con placebo.

Los estudios fueron todos:

- . controlados randomizado doble ciego placebo
- . pacientes seleccionados de acuerdo a criterio clínicos bien definidos
- . vacunas alérgicas bien definidas

### **DOSIS**

- . ¿Aquella que mantenga al paciente asintomático o con mínima cantidad de síntomas?
- . llegar a la dosis máxima tolerada?

Trabajos Johnstone (20)

Trabajos Franklin y Lowel I(21)

## **VIAS DE INMUNOTERAPIA**

- . Subcutánea
- . Oral
- . Sublingual
- . Nasal
- . Bronquial

## CONTRAINDICACIONES

- . Inmunodeficiencias severas
- . Enfermedades malignas
- . Transtornos psicológicos severos
- . Asma severo
- . Enfermedades cardiovasculares importantes

## FUTURAS ESTRATEGIAS PARA INMUNOTERAPIA

- . Alérgenos, fragmentos de alérgenos y péptidos no anafilácticos para inmunoterapia activa.
- . Haptenos de alergen mayoritarios que se une a Ig E para la saturación pasiva de las células efectoras y la inducción de anticuerpos bloqueantes.
- . Inmunización con plásmidos de ADN.
- . Anticuerpos y fragmentos de anticuerpos específicos del alérgenos en el tratamiento pasivo de los órganos efectores de la alergia.
- . Inmunoterapia con anticuerpos monoclonales humanizados anti-IgE o con mimotipos IgE.

## Bibliografía

- 1.Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever, Lancet i: 1572-1573, 1911
- 2.Freeman J: Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine, Lancet ii: 814-817, 1911.
- 3.Lichtenstien K, Ishizaka K, Norman P, Sobotka A, Hill B. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. J. Clin Invest 1973; 52: 472-82
- 4.Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW.Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six year prospective study. J. Allergy Clin Immunol 1982; 70:261-71.
- 5.Malling HJ, Skov Ps, Permin H, Norm S, Weeke B. Basophil histamine release and humoral changes during immunotherapy. Dissociation between basophil-bound specific IgE serum value, and cell sensitivity. Allergy 1982; 37: 187-90
- 6.Leynadier F, Abuaf N. Halpern GM, Murrieta M. García Duarte C, Dry J. Blocking IgG antibodies after rush immunotherapy with mites. An Allergy 1986; 57: 325-9
- 7.Wittman AM. Stapel SO, Sjamsodin DH, Jansen HM, Aalberse RCm van-der Zee JS. Fel d 1 specific IgG antibodies induced by natural exposure have blocking activity in skin tests. Int Arch Allergy Immunol 1996; 109: 369-75
- 8.Star M. Weinstock M. Studies in pollen allergy. III The relationship between blocking antibody levels, and symptomatic relief following hyposensitization with Allpyral in hay fever subjects. Int Arch Allergy 1970; 38:514-21
- 9.Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstien LM. Clinical relevance of the venom specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. J. Allergy Clin Immunol 1982; 69: 489-93
- 10.Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. Clin Exp Allergy 1991; 21: 115-9
- 11.Hedlin G, Silber G, Naclerio R. Et al. Comparison of the in-vivo and in-vitro response to ragweed immunotherapy in children and adults with ragweed-induced rhinitis. Clin Exp Allergy 1990; 20:491-500
- 12.Durham S, Varney V, Gaga, Frew A, Jacobson M, Kay A. Immunotherapy and Allergic inflammation. Clin Exp Allergy 1991; 21, Suppl 1.206-10
- 13.Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al: Atopy in childhood: I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma, Clin Exp Allergy 23:941-948, 1993.
- 14.Peat JK. Tovey E, Mellis CM, et al: Importance of house dust mite and Alternaria allergens in childhood asthma. An epidemiological study two climatic regions of Australia. Clin. Exp. Allergy 23: 812-820, 1993.
- 15.Zock JP, Brunkreef B, Hazebroek-Kampschreur AA, et al: House dust mite allergen in bedroom floor dust and respiratory health of children with asthmatic symptoms, Eur Respir J 7:1254-1259, 1994.
- 16.Vervloet D, Charpin D, Haddi E, et al: Medication requirements and house dust mite exposure in mite-sensitive asthmatics, Allergy 46:554-558, 1991.
- 17.Valletta EA, Comis A, Del Col G, et al: Peak expiratory flow variation and bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children during periods of antigen avoidance and reexposure, Allergy 50:366, 1995.
- 18.Simon HU, Grotzer M, Nikoizik WH., et al: High-altitude climate therapy reduces peripheral blood T-lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house dust mite allergic asthma, Pediatr Pulmonol 17:304-311, 1994.**
- 19.Abranson MJ, Puy RM, Weiner JM, Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials, Am J. Respir Crit Care Med A 1151:969-974, 1995.
- 20.Johnstone De, Crump L: Value of hyposensitization therapy for perennial bronchial asthma in children, Pediatrics 27:39-44, 1961.



21. Franklin W, Lowell FC: Comparison of two dosages of ragweed extract in the treatment of pollenosis, JAMA 201:915-917, 1967.

## **ASMA EN PEDIATRIA**

### **PREVENCION**

Dra. Nilda Daguerre

Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños V. J. Vilela- Rosario

Debemos considerar tres puntos claves en la estrategia de prevención del asma.

#### **1- PREVENCION PRIMARIA**

Su objetivo es prevenir el desarrollo de la enfermedad en los individuos de riesgo.

#### **2- PREVENCION SECUNDARIA**

Su objetivo es prevenir las crisis de asma en los sujetos que ya tienen la enfermedad.

Requiere de una evaluación y monitoreo de los síntomas y de la función pulmonar, a los fines de clasificar la gravedad de la enfermedad y de lograr el mejor plan terapéutico basado en:

- I- INMUNOTERAPIA
- II- FARMACOTERAPIA CONTROLADORA

#### **3- PREVENCION TERCIARIA**

Su objetivo es evitar que el asma produzca deterioro de la función pulmonar y/o la muerte.

#### **PREVENCION PRIMARIA**

El asma se desarrolla como resultado de la interacción de factores genéticos predisponentes y la exposición a desencadenantes etiológicos medioambientales.

Esta predisposición genética se haya controlada por múltiples genes que interactúan entre sí regulando los diversos rasgos característicos del asma.

Se han identificado grupos de genes involucrados en el control de la respuesta alérgica (aumento de niveles séricos de Ig E, producción de anticuerpos específicos contra alergenios ambientales, incremento de citocinas y mediadores químicos que intervienen en la inflamación de las vías aéreas) y otros grupos de genes asociados al control de la hiperreactividad bronquial y a la respuesta de los receptores adrenérgicos a la acción de las catecolaminas.

El reconocimiento del asma como una enfermedad multifactorial, con una base genética de gran heterogeneidad, donde inciden factores ambientales y emocionales, aumenta nuestras posibilidades de comprensión acerca de su etiología, fisiopatología, diagnóstico, y la propuesta de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas.

Además nos permite identificar precozmente los niños con riesgo de desarrollar asma.

La Biología Molecular será la encargada de develar y modificar, en un futuro, lo relacionado al control genético.

Actualmente, la Hipótesis Higiénica, que postula la relación inversa entre la incidencia de las enfermedades infecciosas en la primera infancia y el subsecuente desarrollo de enfermedades alérgicas y asma; intenta relacionar las señales de daño producidas por el medio ambiente y los cambios que esto produciría en los patrones genéticos de la respuesta inmune.

Estudios realizados sobre el desarrollo del sistema inmune en los primeros años de vida proveen de base biológica a dicha hipótesis.

Las endotoxinas bacterianas – polisacáridos que forman parte de la estructura de la pared de las células de las bacterias Gram negativas – serían un factor importante en la estimulación del IFN gamma

que desregula la respuesta TH2 y disminuye la síntesis de Ig E y por parte de los linfocitos B. La estimulación del IFN gamma y de la respuesta TH1 sería el mecanismo mediante el cual estas infecciones protegen del desarrollo de enfermedades alérgicas.

Este es un nuevo panorama que se abre, ofreciendo la posibilidad de nuevas estrategias en la prevención primaria y secundaria.

Corresponde al médico clínico especialista estudiar los factores medioambientales y emocionales de su paciente, evaluar su incidencia y tratar de modificarlos.

Si pudiéramos abolir, o por lo menos modificar notablemente dichos factores que rodean nuestro paciente, este sería, sin duda, el tratamiento ideal y reduciríamos notablemente los síntomas y la medicación.

Debemos tener en cuenta que todo individuo esta rodeado de un macroclima y de un microclima.

Con respecto al macroclima los adelantos de la vida moderna: INDUSTRIALIZACION y URBANIZACION han aumentado la contaminación ambiental y por ende la morbilidad del asma.

Esta es una enfermedad con prevalencia en los países mas desarrollados.

Sobre este aspecto el médico clínico tiene muy poco protagonismo; pero si lo tiene con respecto al microclima y esto se hace mas evidente en el paciente pediátrico que es con el que se logra a través de los padres la mayor adherencia a las normas preventivas.

## FACTORES DE RIESGO QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DEL ASMA

### I- FACTORES PREDISPONENTES

#### ATOPIA

### II- FACTORES CAUSALES

#### 1- Alérgenos de interiores

Acaros- considerados en todo el mundo como el principal causante en los niños tanto en países afluentes como en los parcialmente afluentes. Declarado por la OMS problema sanitario universal.

Hongos: levadura- mohos-alternaria-cladosporium

Alérgenos animales

Alérgenos de cucarachas

#### 2- Alérgenos de exteriores

Pólenes: árboles-gramíneas-malezas

Hongos

#### 3- Aspirina

#### 4- Sensibilizadores ocupacionales

### III- FACTORES CONTRIBUYENTES

Infecciones respiratorias

Peso reducido al nacer

Dieta

Contaminación del aire

Contaminantes exteriores

Contaminantes interiores

Humo de cigarrillo

Fumadores pasivos

Fumadores activos

### IV- FACTORES QUE EXACERBAN EL ASMA-DESENCADENANTES

Alérgenos

Infecciones respiratorias

Ejercicio físico e Hiperventilación

Clima

Dióxido de Sulfuro

Alimentos-aditivos-fármacos

Existen numerosos estudios (ver bibliografía) que avalan que el CONTROL AMBIENTAL, reduce los síntomas y la medicación necesaria.

Educar al paciente o a la familia del niño con respecto a todo lo que puede empeorar su asma, aún en el asma leve es siempre el comienzo de un buen tratamiento.

En la infancia nunca debe tratarse con negligencia con la esperanza de que el niño se libere de ella simplemente por el crecimiento y desarrollo.

Para obtener el mejor resultado con el tratamiento en pediatría se requiere el mayor conocimiento acerca de la enfermedad, sobre como se manifiesta, los diagnósticos diferenciales a establecer, y el modo en que los puede afectar física y psicológicamente a ellos y a su familia.

Los padres deben entender que es una enfermedad crónica con exacerbaciones agudas, se debe instalar el concepto que el niño con un buen manejo, puede llevar una vida normal para su edad, libre de síntomas-excepto en los más severamente afectados-y sin restricciones innecesarias.

Su participación en deportes, recreaciones y actividad escolar debe ser normal.

¿Cómo lograr la mejor adherencia al tratamiento?

Debemos tener en cuenta que la voluntad del paciente de adherirse al tratamiento depende directamente de la apreciación personal que tenga de su enfermedad, de su aceptación, y de la aceptación al tipo de tratamiento que se le indique.

Esto es mas o menos difícil, según la edad del paciente.

En pediatría, a través de padres informados y adiestrados es un logro relativamente fácil; pero se va complicando a medida que nos vamos acercando a la adolescencia y adultez.

La enseñanza se debe comenzar ya en la etapa diagnóstica. Cada visita será una ocasión para continuarla. Debe ser clara, simple, precisa, verbal pero acompañada de breves recordatorios escritos.

Se le debe brindar al paciente todas las posibilidades de una comunicación fluída (telefónica, electrónica) para preguntar sobre las dificultades que se le puedan presentar en el transcurso del tratamiento. La educación produce una disminución de la morbilidad, de la mortalidad y mejora la evolución natural de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Blair H: Natural history of childhood asthma. Arch Dis Child 52: 613, 1977.
- 2- Brunekreef B, Dockery DW, Speizer FE et al: Home dampness and respiratory morbidity in children. Am Rev Respir Dis 140: 1363, 1989.
- 3- Call RS, Smith TE, Morris E et al: Risk factors for asthma in inner city children. J Pediatr 121: 862 – 866, 1992.
- 4- Chilmonczyk BA, Salmun Lm, Megathlin Kn et al: Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. N Engl J Med 328:1665, 1993.
- 5- Finkelstein JA, Brown RW, Schneider LC et al: Quality of care for preschool children with asthma: The role of social factors and practice setting. Pediatrics 95:389, 1995.
- 6- FitzGerald MJ: Psychosocial barriers to asthma education. Chest 106:260, 1994.
- 7- French DJ, Christie MJ, and Sowden AJ: The reproducibility of the childhood asthma questionnaires: measures of quality of life for children with asthma aged 4-16 years. Qual life Res 3: 215, 1994.
- 8- Global initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung, and Blood Institute and prevention. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication NIH 95-3659, January 1995.
- 9- Lemanek K: Adherence issues in the medical management of asthma. J Pediatr Psychol 15:437, 1990.
- 10- Lin RY, LaFrance J, and Sauter D: Hypersensitivity to common indoor aeroallergens in asthmatic patients. Allergy 71:33, 1993.

## **Tratamiento farmacológico del asma**

### **Dr Norberto Procopio**

El tratamiento farmacológico de la enfermedad asmática tiene hoy día una gran aceptación entre los médicos de todo el mundo sean estos generalistas, pediatras, neumonólogos o alergistas inmunólogos. En líneas generales esto es así debido a la aparente sencillez del uso de los medicamentos por parte de los enfermos, a los buenos resultados obtenidos, a la incorporación activa del enfermo y su familia en el tratamiento de una patología crónica, al resultado económico de pocas pérdidas en días laborales o de estudio, a la aceptación de los pacientes hacia los nuevos medicamentos y a la seguridad de los mismos cuando éstos son indicados y utilizados en forma correcta por los enfermos.

Los medicamentos se dividen en forma general entre rescatadores y preventivos.

#### **Los medicamentos rescatadores.**

Son todos aquellos fármacos que tienen una rápida acción para recuperar al enfermo de una recaída momentánea en su asma. Los más reconocidos son los llamados adrenérgicos  $\beta$  cuya acción es relajadora e inhibidora en líneas generales sobre las fibras musculares lisa en franca oposición a los adrenérgicos  $\alpha$  de acción totalmente opuesta. Dentro de los adrenérgicos  $\beta$  son los llamados  $\beta_2$  agonistas los que son utilizados desde hace años en el tratamiento del asma aguda.

Los corticoesteroides sistémicos son también útiles en el tratamiento de la forma aguda de la enfermedad si bien su inicio de acción comienza entre 3 a 6 horas, su utilidad radica en que evitan la progresión del acceso agudo, siendo en muchas ocasiones capaces de disminuir el número de internaciones y de rápidas recaídas de los pacientes. La teofilina/aminofilina de acción corta tiene un efecto broncodilatador aunque menos efectivo que los  $\beta_2$  agonistas. Debido a que su efecto farmacológico efectivo se encuentra muy cercano a sus efectos colaterales y tóxicos hoy día su uso es más restringido.

Los anticolinérgicos por vía inhalatoria; tienen un efecto aditivo cuando son utilizados con  $\beta_2$  agonistas, son menos potentes que éstos en sus efectos broncodilatadores y tienen un inicio de acción más lento.

#### **Medicamentos controladores o preventivos.**

Básicamente son medicamentos que actúan modificando el perfil fisiopatológico de la enfermedad, tratando la inflamación de las vías aéreas disminuyendo a las células inflamatorias y a su acción deletérea en el árbol bronquial.

Los corticoesteroides inhalados son los más reconocidos dentro de este grupo de fármacos. En la actualidad son los medicamentos más efectivos para controlar la inflamación bronquial producida en el asma, debido a que actúan sobre los eosinófilos favoreciendo la apoptosis de éstas células, inhibiendo el exudado inflamatorio, la producción y liberación de citoquinas y exponiendo a los receptores  $\beta$  a la acción de los agonistas.

La mayor preocupación con respecto a su uso, radica en las edades pediátricas, dado que a dosis altas (800 mcg) de budesonida al día son capaces de retrasar el crecimiento sin embargo, una vez alcanzado el control de la enfermedad y reducir ésta dosis aproximadamente a la mitad se retoma el nivel de crecimiento alcanzando los enfermos una talla normal.

Los corticoides inhalados son fármacos activos y sumamente útiles en el control de la enfermedad con mucho menor riesgo sistémico que cuando los corticoides son administrados en forma oral o parenteral.

Los corticoides sistémicos producen efectos no deseados en el tratamiento de los enfermos que los necesitan en forma permanente. Una manera de retrasar o minimizar la aparición de los mismos es administrar la dosis mínima que requiere el enfermo para estar la mayor parte del tiempo con síntomas leves o libre de éstos, en ocasiones, esto se consigue dando dosis del fármaco a días alternos. No debe subestimarse la acción de los corticoesteroides sobre aquellos pacientes que además de asma padezcan de: tuberculosis, úlcera péptica en actividad, diabetes, glaucoma, opacidades en el cristalino (cataratas), osteoporosis, depresión o cualquier tipo de infección de importancia.

Con todo, hoy día, son los corticoesteroides en cualquiera de las formas farmacológicas disponibles los antiinflamatorios más útiles en el control del asma.

El nedocromil sódico/cromoglicato de sodio, que no tienen prácticamente efectos colaterales como los corticoesteroides, y por lo tanto serían los fármacos de elección, sin embargo, no cambian la evolución de la enfermedad, ni modifican la hiperreactividad bronquial, y no disminuyen la producción de ON exhalado, como marcador bronquial inflamatorio, no disminuyendo por lo tanto los fenómenos de remodelamiento bronquial en el largo plazo, mecanismos éstos que si realizan los corticoides.

Otro de los pilares sobre los que se asienta el tratamiento del asma es lograr evitar la broncoconstricción en una forma efectiva y prolongada, en éste último tópico se colocan los  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada.

La acción farmacológica de estos medicamentos se prolonga por más de 12 horas triplicando o duplicando la acción de los  $\beta_2$  agonistas de corta duración. El mecanismo farmacológico de estos medicamentos es la provocación de la bronco dilatación por un tiempo prolongado, relajando el músculo liso, actúan sobre el endotelio, sobre las paredes alveolares, sobre las células cebadas y mastocitos. No obstante, no hay modificación

demostrable sobre las paredes de los bronquios en lo que respecta al proceso inflamatorio, por lo que éstos medicamentos deben ser acompañados por drogas de reconocida acción antiinflamatoria.

Entre todos estos medicamentos se han intentado algunas asociaciones, la más recomendada en todas las normas vigentes a la fecha es la de corticoesteroides y  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada, en lo posible administrarlos en forma conjunta debido a la comodidad de la posología y a la falta de olvido de uno u otro durante el tratamiento. La mejor vía es la inhalatoria, ésta puede ser con polvo seco mediante aspiración por medio del aparato expendedor (hay distintos modelos en el mercado nacional) o por aerosoles ambos dispositivos entregan dosis fijas, las que están anunciadas en los envases.

El mayor problema que presenta la enfermedad es el manejo efectivo de la misma en el largo plazo.

El primer paso es tratar de ubicar a nuestro enfermo dentro de la clasificación actual de la severidad del asma, como se comprende no es igual el tratamiento de un asma persistente severa a un asma intermitente.

1. Intermitente: no necesita drogas preventivas en el largo plazo. Broncodilatadores de acción corta, eventualmente corticoides orales o parenterales por un período corto de tiempo 3 a 5 días.
2. Persistente leve: corticosteroides inhalados 200 a 500 mcg. Broncodilatador de acción corta 3 ó 4 veces en el día.
3. Persistente moderada: corticosteroides inhalados 400 a 800 mcg más  $\beta_2$  agonista de acción prolongada. Se pueden agregar  $\beta_2$  de acción corta 3 ó 4 veces al día, según necesidad.
4. Persistente severa: corticoesteroides inhalados 800 a 2000 mcg  $\beta_2$  agonistas inhalados de acción prolongada. Corticosteroides en comprimidos, gotas o jarabes a largo plazo.  $\beta_2$  agonistas de acción corta a demanda.

Cuando se alcance el control de la enfermedad por un período de tiempo igual o superior a 3 meses considerar la reducción gradual de la medicación.

#### Referencias:

Farmacología II *Farmacodinamia* Cátedra Farmacología UNR 1999

Página Asma On Line:

Carrá S, Gagliardi L, Zanconato S y col. *Budesonide but not Nedocromil sodium reduces exhale nitric oxid levels in asmatic children*. Respiratori Medicine 95: 734-739, 2001

Tala A, Simon G, Vermeulen J H y col. *Budesonide/Formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone the treatement of asthma*. Pediatric Pulmonology 34: 342-350, 2002

Programa de educación médica continua: *Curso de actualización a Distancia en Asma*, Módulo nº7 1998-1999.

## TERAPIAS ALTERNATIVAS EN ASMA BRONQUIAL

**Dr Juan Carlos Mazzera**  
Tisioneumonología Hosp. Penna

En el asma bronquial la estrategia actual consiste en tratar las crisis y las intercrisis con medicación sintomática. Múltiples consensos desarrollan la forma de actuar acorde a severidad.

Si se comprueba la etiología alérgica como la causal de los síntomas, corresponde aplicar la Vacunoterapia, que tiene los mismos fundamentos que las inmunizaciones conocidas. El conocimiento inmunológico del ámbito respiratorio y de las expresiones de ciertos genes que ya han sido caracterizados, nos permite proponer terapias alternativas a las tradicionales.

Se ha postulado el papel de la células Th2 en el asma, dado que las IL 4, 13 y 15 estimulan la producción de IgE, eosinofilia y mastocitos en las mucosas y se observan los efectos de la respuesta bronquial tras su bloqueo.

Por esta razón en los asmáticos moderados y severos se recomienda dosis elevadas de corticoides inhalados (800  $\mu$ g día) para suprimir el proceso inflamatorio mediado por los Th2, el inconveniente son las cataratas e insuficiencia suprarrenal.

En este sentido se ha diseñado un fármaco: **Tosilato de Suplatast**, que está en fase 2, el cual es un inhibidor de las interleuquinas de linfocitos Th2: IL4 y 5. Los estudios se hicieron administrando cápsulas de 100 mg tres veces al día, que permitieron reducir a la mitad las dosis de corticoides inhalados sin empeoramiento.

Falta comprobar el perfil de seguridad a largo plazo.

El AMPc como segundo mensajero tiene un efecto supresor del sistema inmune, de la actividad inflamatoria celular y de la contracción del músculo liso bronquial, lo cual ha permitido estudiar a los **Inhibidores de la fosfodiesterasa IV**, como la aminofilina, pero con mayor potencia antiinflamatoria y menos efectos secundarios, estos actúan en la isoenzima PDE IV que hidroliza al AMP e induce a su metabolismo en el músculo liso bronquial. Este medicamento en cobayos inhibe la broncoconstricción por antígenos, por LTD4 y el flujo de eosinófilos, in vitro inhibe la degranulación de neutrófilos, proliferación de cél T y la génesis de superóxido de eosinófilos. En humanos se ha observado la supresión de FNT- $\alpha$  en monocitos. Los fármacos que inhiben la fosfodiesterasa IV son:

**SB-207499** (SKB) se ha publicado que no atraviesa la barrera hematoencefálica y provoca menos trastornos digestivos, uso vía oral.

**LAS 3105** (Almirall) vía oral, es poco lo publicado permite reducir las exacerbaciones del asma, están en fase pre clínica.

**D-22888** y **AWD-12-32**, vía oral, están en la fase preclínica.

**RP-73401** (Rhone Poulenc Rorer). Vía inhalada. Está en estudio I-II

**Bay X7195**. vía inhalada. Inhibe la broncoconstricción por alérgeno PD-20, tiene efectos sobre rinitis alérgica y no alérgica. Ahorra

$\square$ 2 y corticoesteroides.

Los diuréticos de asa inhalados, como **furosemida** y **torasemida** se han empleado en estudio sobre provocación alérgenos y agua destilada inhalada, tienen un efecto protector sobre la caída parcial del VEMS inducida por estos agentes. No hay estudio en seguimiento de asmáticos a través del tiempo. Hay quienes postulan que inhiben el transporte de sodio, potasio y cloruro en la membrana basal de las células epiteliales. Los **anticuerpos monoclonales anti-CD4**, como el de SKB, inyectado a dosis de 3mg/kg produce mejoría en el PEF matinal.

Se hallan en fase pre clínica: **atc monoclonales anti CD80/86**,

**Atc quiméricos solubles CTL-4**, **transferencia de genes de IL de Th1**, como INF $\gamma$  e IL-2; inyecciones de **atc monoclonales de anti receptores de citoquinas helper 2**.

El **própolis** (XNP Borner GMBH) se obtiene de una resina y contiene más de 150 compuestos del cual sólo se ha publicado que mejoró la Prueba Cutánea de histamina en 14 de 23 asmáticos. Inhiben la activación de polimorfonucleares.

Los glicosaminos son una familia de polisacáridos, como la heparina y el polímero relacionado: sulfato de heparan. Son anti inflamatorias. La heparina liga citoquinas, factores de crecimiento proteínas de la matriz celular e inhibe la proliferación de músculo liso e inhibe la extravasación y adhesión leucocitaria en los pulmones, vía nasal reduce la infiltración eosinofílica e inhibe las respuestas inmediata y tardía, reduce la bronco constricción por ejercicio. El heparán inhibe la migración leucocitaria de los tejidos. Los análogos de la heparina sin actividad anticoagulante pueden usarse clínicamente.

**Atc anti VLA-4 y antagonistas de CS-1**: los eosinófilos mediante la liberación de proteínas, citocinas y leucotrienos son los responsables de la respuesta tardía del asma y del asma crónica, el VLA-4 (incrementado por IL-4) reclutan eosinófilos en sitios inflamados, la fibronectina (CS-1) es receptora de VLA-4, por lo cual si se bloquean se previene el infiltrado celular responsable de estas respuestas.

Se han usado en aerosol en conejos 15 minutos antes del desafío, con inhibición selectiva para eosinófilos sin incidencia en neutrófilos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Anónimo. Nuevos medicamentos en España en 1999. *Panorama Actual Med* 2000; 24: 5-30.
2. Becler G, Beck E, Rothe M, Siemens R, Brätter C. Antiallergic action of propolis in vivo and in vitro- Results of a pilot study *ERJ* 1997;10: supl 25: 435.
3. Behr TM; Salib AL; Liersch T; et al. Radioimmunotherapy of small volume disease of colorectal cancer metastatic to the liver: preclinical evaluation in comparison to standard chemotherapy and initial results of a phase I clinical study. *Clin Cancer Res* 1999; **5**(10 Suppl): 3232s-3242s.
4. Borish L, et al. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1288-96.
5. Borish LC, Nelson HS, Lanz M, et al. Phase I/II study of interleukin-4 receptor (ILO4r) in moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:S8-9.
6. Braun S; Hepp F; Kenterich CR; et al. Monoclonal antibody therapy with edrecolomab in breast cancer patients: monitoring of elimination of disseminated cytokeratin-positive tumor cells in bone marrow. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 3999-4004.
7. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; 355: 735-40.
8. Bulson J, Clark J, Conway SP, Hart T, Johnson T, Langston SP, et al. The design and synthesis of inhibitors of the cysteine protease Der P<sub>1</sub>. *Bioorg Chem Med Lett* 1998; 8:993-999.
9. Bryan SA, Kanabar V, Matti S, Leckie MJ, Khan J, Role L, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyperreactivity and the late asthmatic response. *Lancet* (submitted)
10. Calne R; Moffatt SD; Friend PJ; et al. Campath 1H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1999; **68**: 1613-6.
11. Campo, Molinari R, Mendelsson N, et al. Prevention of allergic bronchoconstriction and HR by non-anticoagulant fraction of heparin. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A203.
12. Casale, T.B.; Bernstein, I.L.; Busse, W.W. et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:110-121.
13. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000. Madrid.
14. Chaudhry A; Carrasquillo JA; Avis IL; et al. Phase I and imaging trial of a monoclonal antibody directed against gastrin-releasing peptide in patients with lung cancer. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 3385-93.
15. Chu RS, Targoff OS, Krieg AM, Lehmann PV, Harding CV. CpG oligodeoxynucleotides act as adjuvants that switch on T-helper 1 (Th-1) immunity. *J Exp Med* 1997; 186:1623-8.
16. Dadron M. ITIM-bearing negative co-receptors. *Immunologist* 1997; 5:79-85.
55. De Geus B, Hendriksen CFM. In vivo and in vitro production of monoclonal antibodies: current possibilities and future perspectives. *Res Immunol* 1998; 149: 533-620.
17. Fitch JC; Rollins S; Matis L; et al. Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; **100**: 2499-506.
18. Giembycz, MA. Phosphodiesterase 4 inhibitors and the treatment of asthma: where are we now and where do we go from here? *Drugs* 2000;59:193-212.
19. Heath H, Qin S, Rao P, et al. The importance of CCR-3 demonstrated using an antagonistic monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1997; 99:178-84
20. Hjelm Skog A; Ragnhammar P; Fagerberg J; et al. Clinical effects of monoclonal antibody 17-1A combined with granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor and interleukin for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 48: 463-70.
21. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000 (in press)
22. Hopkin JM, Shaldan S, Ferry B, Coull P, Antrobus P, Enomoto T, et al. Mycobacterial immunisation in grass pollen immunisation and rhinitis. *Thorax* 1998; 53(Suppl.4):A16.
23. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1835-1840.
24. Jaffar ZH, Stanciu L, Pandit A, Lordan J, Holgate ST, Roberts K. Essential role for both CD80 and CD86 costimulation, but not CD40 interactions, in allergen-induced Th2 cytokine production from asthmatic bronchial tissue: Role for cop, but not  $\gamma$  8, T cells. *J Immunol* 1999; 163:6283-91.
25. Jaffar ZH, Roberts K, Pandit A, Linsley P, Djukanovic R, Holgate ST. B7 costimulation is required for IL5 and IL-13 secretion by bronchial biopsy tissue of atopic asthmatic subjects in response to allergen stimulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:153-62.
26. Jung T, Moessner R, Kieckhoff K, Heidrich S, Neumann C. Mechanisms of deficient interferon- $\gamma$  production in atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:912-919.
- 27. Kapsenberg ML, Hilkens CMU, Wierenga EA, Kalki P. The paradigm of type 1 and type 2 antigen presenting cells. Implications for atopic allergy. Clin Exp Allergy 1999; 29(Supl.2):33-6.**
28. Kom, O.M.; Compton, C.H.; Kay, A.B.; Barnes, N.C. A double-blind placebo controlled trial of an anti-CD4 monoclonal antibody, SB210396, in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A203.



29. Kom OM, et al. Randomised dose-ranging placebo-controlled study of chimeric antibody to CD4 (keliximab) in chronic severe asthma. *Lancet* 1998; 352:1109-13.
30. Krieg AM. An innate immune defence mechanisms based on the recognition of CpG motifs in microbial DNA. *J Lab Clin Med* 1996; 128:128-33.
31. Leckie MJ, Ten Brinke A, Lordan J. SB
31. [Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis \[see comments\]. Arch Intern Med 1999;159:941-955.](#)
32. Mahe MA; Fumoleau P; Fabbro M; et al. A phase II study of intraperitoneal radioimmunotherapy with iodine-131-labeled monoclonal antibody OC-125 in patients with residual ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5(10 Suppl): 3249s-3253s.
33. Manyak MJ; Hinkle GH; Olsen JO; et al. Immunoscintigraphy with indium-111-capromab pendetide: evaluation before definitive therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 1058-63.
34. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet Paediatrics Supplement (I1)* 1999; 354:SII12-SII15.
35. Meredith RF; Khazaeli MB; Macey DJ; et al. Phase II study of interferon-enhanced 131I-labeled high affinity CC49 monoclonal antibody therapy in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5(10 Suppl): 3254s-3258s.
36. Milgrom H; Fick RB Jr; Su JQ; et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966-73.
37. Milgrom H, Fick RB, Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal Anti-IgE antibody. *New Eng J Med* 1999; 341:1966-73.
38. National Heart, Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. [en línea]: National Guideline ClearinghouseT 1997. <[http://www.guidelines.gov/FRAMESETS/guideline\\_fs.asp?guideline=000335&sSearch\\_string=asthma](http://www.guidelines.gov/FRAMESETS/guideline_fs.asp?guideline=000335&sSearch_string=asthma)> [Consulta: 29 Nov 2000].
39. Nishimoto N; Sasai M; Shima Y; et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000; **95**: 56-61.
40. Norman PS, et al. Treatment of cat allergy with T-cell reactive peptides. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1623-8.
41. Paesen GC, Adams PL, Harlos K, Nuttall PA, Stuart DI. Tick histamine-binding proteins: isolation, cloning and three-dimensional structure. *Mol Cell* 1999; 3:861-71.
42. Palmer EM, Van Severter GA. Human T helper cell differentiation is regulated by the combined action of cytokines and accessory cell-dependent co-stimulatory signals. *J Immunol* 1997.
43. Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1-10.
44. 158:2654-62. 21. Patalano F. Injection of anti-IgE antibodies will suppress IgE and allergic symptoms. *Allergy* 1999; 54:103-10.
45. Patalano F. Injection of anti-IgE antibodies will suppress IgE and allergic symptoms. *Allergy* 1999; 54:103-142.
46. Raz E, Tighe H, Sato Y, et al. Preferential induction of a Th1 immune response and inhibition of specific IgE antibody formation by plasmid DNA immunization, *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93:5141-5145.
47. Riva P; Franceschi G; Frattarelli M; et al. Loco-regional radioimmunotherapy of high-grade malignant gliomas using specific monoclonal antibodies labeled with 90Y: a phase I study. *Clin Cancer Res* 1999; 5(10 Suppl): 3275s-3280s.
48. Rudolf MP, Vogel M, Kricek F, Ruf C, Zilcher AW, Reuschel R, Auer M, Meischer S, Stadler BM. Epitope specific antibody response to IgE by mimotope immunisation. *J Immunol* 1998; 160:3315-21.
49. Sano, Y.; Ogawa, T.; Houjo, T.; Tou, T.; Otom, M. Anti-inflammatory effect of Suplatast on mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: A203.
50. Seitz U; Neumaier B; Glatting G; Kotzerke J; Bunjes D; Reske SN. Preparation and evaluation of the rhenium-188-labelled anti-NCA antigen monoclonal antibody BW 250/183 for radioimmunotherapy of leukaemia. *Eur J Nucl Med* 1999; **26**: 1265-73.
51. Sgouros G; Ballangrud AM; Jurcic JG; et al. Pharmacokinetics and dosimetry of an alpha-particle emitter labeled antibody: 213Bi-HuM195 (anti-CD33) in patients with leukemia. *J Nucl Med* 1999; 40: 1935-46.
52. Sharma S, Lewis SA, Oakley IG, Tiley RS, Curran CC, Fung DCK, et al. Airway hyperreactivity and inflammation induced by intratracheal exposure to house dust mite extract in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3):A231.
53. Shirikawa T, Enomoto T, Shimazu SI, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin response and atopic disorder. *Science* 1997; 275:77-9.
54. Spertini F; Leimgruber A; Morel B; et al. Idiopathic vaccination with a murine anti-dsDNA antibody: phase I study in patients with nonactive systemic lupus erythematosus with nephritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2602-8.

55. [Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease \(COPD\) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 225-244.](#)

56. Steffens MG; Boerman OC; de Mulder PH; et al. Phase I radioimmunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with <sup>131</sup>I- labeled chimeric monoclonal antibody G250. *Clin Cancer Res* 1999; 5(10 Suppl): 3268s-3274s.

57. Teran C. Chemokines and IL-5: Major players of eosinophil recruitment in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:287-90.

58. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatics subjects. Fahy JV, Fleming E, Wong H, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-1834.

59. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatics subjects. Fahy JV, Fleming E, Wong H, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-1834.

60. Tony HP, Shen BJ, Reusch P, Sebald W. Design of human interleukin-4 antagonists to inhibiting interleukin-4-dependent and interleukin-13-dependent responses in T cells and B cells with high efficiency. *Eur J Biochem* 1994; 225:659-

61. Tokuda Y; Watanabe T; Omuro Y; et al. Dose escalation and pharmacokinetic study of a humanized anti-HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 1419-25.

62. Wang CC, Rook AW. Inhibition of an established allergic response to ovalbumin in BALB/c mice by killed *Mycobacterium vaccae*. *Immunology* 1998; 93:307-13.

63. Weiner LM. An overview of monoclonal antibody therapy of cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 41-50.

64.. [Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. Annu Rev Immunol 1999;17: 255-281.](#)

US Enviromental Protection Agency, EPA Newsroom September 2003 [www.epa.gov/iaq/asthma/](http://www.epa.gov/iaq/asthma/).

65. **Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Eur Respir J 1998;12(2):315-35.**

66. [Yanagihara Y, Kiniwa M, Ikizawa K, Shida T, Matsuura N, Koda A. Suppression of IgE production by IPD-1151T \(suplatast tosilate\), a new dimethylsulfonium agent: \(2\). Regulation of human IgE response. Jpn J Pharmacol 1993;61:31-39.](#)

## CAPITULO ASMA

### ASMA : ENFOQUE ETIOLÓGICO

Dr. Oscar Nobua  
Médico pediatra, neumonólogo y alergista  
Jefe Div. Neumonología H. "P. Elizalde"

Desde hace medio siglo se suceden modas hegemónicas (y nocivas) en el tratamiento del asma, siempre enfrentadas con las corrientes etilogistas (es decir civilizadas) que aún con enfoques parciales y /o reduccionistas aportan a la verdadera discusión sobre el tema. Desgraciadamente los sofismas para vender medicamentos llevaron la voz dominante, incluyendo, como cabe de esperar, definiciones que los sustenten, tan variables, primitivas y contradictorias como los sucesivos fracasos que indujeron, visibles aún en la revisión más somera, posiciones éstas asumidas una detrás de la otra, insólitamente, por los mismos profesionales y "escuelas".

Cabe ensanchar el camino nunca abandonado del enfoque médico del asma, es decir priorizando las fracciones etiológicas (causales, predisponentes, contribuyentes, etc., como en todas las enfermedades) por sobre las patogénicas.

En esta línea, definiremos al asma como una enfermedad de etiologías varias y en el orden de importancia que cada paciente o grupo presente: alérgica ( por lejos la principal y más frecuente, tanto que, está generalmente presente aún en aquellos cuadros donde predomina otra etiología), inmune, medioambiental-social, psicológica y psicosocial, para-alérgicas (mal llamadas dismetabólicas), infecciosas, etc. Factores que son a su vez sucesivos y variables en la evolución de la enfermedad en un mismo individuo.

Luego (y sólo luego) pasaremos a definir los otros aspectos como: órgano de choque: bronquial.

¿O es que a alguien que no sea un lego se le ocurriría decir, por caso, que la fiebre reumática es una enfermedad de las articulaciones, o que la tuberculosis es una enfermedad de los pulmones, como definición? ¿O que el asma psicológico es una enfermedad del pulmón ("Asthma is a lung disease ...") y en su modalidad leve debe ser tratada con agonistas beta a demanda?.

Aún antes, cabe abordar la patogenia y cronicidad, moda actual que sin embargo no puede desplazar al mercado de los broncodilatadores. Ésta es inflamatoria tipo 1, o proinflamatoria tipo 1 (el cuerpo posee homeostasis) de donde se desprende que, como en toda inflamación tipo 1, o alérgica, se genera irritabilidad de órgano característica y por lo tanto irritabilidad bronquial ante múltiples estímulos aún distintos de cualquiera de sus fracciones etiológicas a las que no cabe, ni remotamente, igualar en concepto, ya desde Hipócrates entre los médicos no bárbaros. No se trata de una enfermedad episódica por desencadenantes sino de un estado patológico crónico evolutivo.

De esta visión se desprende el tratamiento a ejercer: priorizando lo etiológico sobre lo patogénico y éste sobre el tratamiento de rescate, pues de uno depende el desenlace del siguiente, dentro de la obviedad del momento que cursa el paciente cuando llega a la consulta. LAS ENFERMEDADES SE TRATAN POR SU ETIOLOGÍA. Para ello hay que indagar en la historia con conocimiento y formación, que incluye idea previsible de la evolución natural de la enfermedad e incidencia de nuevos factores. La modalidad de tratamiento según corte del estado actual, es decir de la patogenia, es importante pero de ninguna manera excluyente. El tratamiento de las crisis es imprescindible y aunque su extrapolación al tratamiento de la enfermedad es imperdonable, debe siempre ser recordado desde la primera entrevista, en forma rutinaria.

## CAPITULO ASMA

### EL ASMA

#### SILBAR Y SILBAR SIN PODER RESPIRAR

Dr. Samuel Azar  
Coordinador de la Red de Alergología  
de los Hospitales del Gobierno de la Ciudad  
de Buenos Aires  
Ex-Presidente de AAIBA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, que se caracteriza por: obstrucción difusa y variable de las mismas, reversible total o parcialmente, espontáneamente o con medicamentos; y por, una mayor reactividad bronquial a una variedad de estímulos.

#### Patogenia

La inflamación bronquial constituye la característica mas importante en la fisiopatogenia del asma y es el resultado de la interacción entre células inflamatorias, mediadores químicos y otras células residentes en la vía aérea.

Las características primordiales de la inflamación asmática son:

Activación de mastocitos, infiltración de células inflamatorias: eosinófilos, macrófagos, activación de linfocitos Th2 que liberan citoquinas (IL-4, 5, 6, 9 y 13 responsables del inicio y persistencia de la inflamación alérgica). Los mastocitos y los eosinófilos liberan también mediadores inflamatorios. Se desprenden células epiteliales, dejando expuestas las terminaciones nerviosas. Disminuyen las células ciliadas y se observa hiperplasia e hipertrofia de las células caliciformes. Los cambios incluyen aumento de masa muscular, depósito de colágeno bajo la membrana basal, pérdida de fibras elásticas y proliferación y agrandamiento de la microvasculatura, estos fenómenos se los denomina “remodelación de la vía aérea”

Durante una crisis, los mastocitos liberan mediadores inflamatorios, esto produce constricción muscular, extravasación de líquidos del espacio vascular e hipersecreción de mucus.

**Los cambios estructurales producidos por la “remodelación” de la pared de los bronquios, conduce a fenómenos que probablemente no sean reversibles.**

**La inflamación y la remodelación de las vías respiratorias se ha observado incluso en casos de asma leve.**

#### Historia natural

La mayoría de los asmáticos comienzan sus síntomas durante los primeros años de vida. Pero hay un número grande de niños que también tienen síntomas de obstrucción bronquial en esta etapa y no serán asmáticos, pueden inclusive llegar a tener crisis muy severas pero estas serán transitorias y están destinadas a remitir con el tiempo, y se vinculan con infecciones virales con alteraciones de la respuesta inmune a las mismas y a ciertas condiciones anatómicas de las vías aéreas.

En casi el 50 por ciento de los casos, el comienzo del asma se sitúa por debajo de los 10 años, apareciendo los síntomas en la mayoría de los casos antes de los 2 años.

**Se ha señalado que la mayor parte de los niños con asma, mejoran durante la adolescencia, pero solo el 20% se torna totalmente asintomático al iniciar la vida adulta.**

**Un gran número de investigadores consideran que la tasa de remisión mas alta se observa durante la adolescencia entre los 10 y los 19 años. Son pocos los casos nuevos que se diagnostican en la adolescencia.**

Las recaídas son mas frecuentes al finalizar la segunda década de la vida.

#### Factores que modifican el curso de la enfermedad:

El asma es una enfermedad que se produce como consecuencia de la interacción entre la predisposición íntimamente ligada a la herencia y a los factores ambientales.

Por tanto podemos considerar como determinantes a los siguientes factores:

#### Genéticos:

Existen claras evidencias de la existencia una predisposición genética para el desarrollo del asma. Hamburger en una revisión bibliográfica sobre 5000 casos halló un 76 % de pacientes con antecedentes familiares de enfermedad alérgica: con un progenitor 29% y con ambos 47%.

Estudios en familias han identificado marcadores en zonas de los cromosomas 5, 6 y 11. Se ha demostrado la existencia de genes relacionados con dermatitis atópica rinitis y asma y otros en relación con rinitis polínica que posteriormente desarrollaran asma. Además, los cromosomas 12 y 13 contienen varios genes que pueden tener importancia en el desarrollo de la atopía y el asma.

### **Sexo:**

Durante la niñez, el asma es más prevalente en varones alcanzando la proporción de 3/1, probablemente en relación con el tono y calibre de la vía aérea. Esta diferencia desaparece a partir de los 10-15 años, cuando la proporción diámetro/longitud de la vía aérea es la misma para ambos sexos, debido a los cambios en el tamaño torácico que ocurren en los varones, pero no en las mujeres. En la edad adulta la prevalencia en la mujer es mayor.

### **Factores Ambientales:**

**Alergenos:** La exposición a concentraciones de alergenitos ambientales (ácaros, epitelio de animales, polvo doméstico, pólenes, hongos aerógenos u otros alergenitos ) es un factor de riesgo en el desarrollo de la sensibilización alérgica. y la consecuente inflamación bronquial.

**Tabaco:** Se han identificado en el humo del tabaco, más de 4.500 compuestos contaminantes. El consumo del tabaco está relacionado con una disminución de la función pulmonar, una mayor severidad en el asma un aumento del consumo de medicación, una menor respuesta al tratamiento, y un aumento en la demanda de asistencia en los servicios de urgencias. El tabaquismo materno se ha relacionado con el incremento de la hiperreactividad bronquial y los niveles de Ig E total.

**Contaminación atmosférica:** Hallazgos de laboratorio demuestran que la exposiciones conjuntas de alergenitos y gases como ozono (O3), dióxido de nitrógeno (NO2) y dióxido de azufre (SO2) provocan aumento de la hiperreactividad bronquial en el enfermo asmático, de manera que los contaminantes podrían favorecer la acción de los alergenitos, ya sea por mediación del sistema inmunitario o por aumentar la permeabilidad a los alergenitos, y favorecer la sensibilización y posterior asma. Se ha relacionado la exposición de partículas procedentes de la combustión del gasoil con un incremento de los niveles de Ig E.

**Exposición a virus:** La infección por virus en la primera infancia y el daño en la mucosa bronquial que provocan, podría facilitar la sensibilización a alergenitos inhalados. No obstante desde hace aproximadamente diez años se ha abierto un debate novedoso basado en la aparición de estudios que afirman que la atopía es menos frecuente en niños que asisten a guarderías, o que tienen mayor número de hermanos, esto se los relaciona con una mayor prevalencia de infecciones durante la primera infancia. Asimismo se ha señalado que la desaparición o el retraso de ciertas infecciones pediátricas condiciona aumento de la atopía. Esto ha dado lugar a hipótesis sobre la modificación del sistema inmunitario en respuesta a infecciones, mediada por linfocitos T helper al inicio de la vida, con estimulación de las células Th1 responsables de la inmunidad celular, en detrimento de las Th2 favorecedoras de la síntesis de Ig E.

**Situación socioeconómica:** El estado socioeconómico mas que un factor de riesgo en sí mismo podría ser el conjunto del estilo de vida en los que se incluyen hábitos dietéticos, tamaño familiar, acceso a los sistemas de salud, exposición a alergenitos y otros factores no bien determinados aún.

**Nutrición:** Diversos estudios relacionan la duración de la lactancia materna con la posterior aparición de alergia alimentaria e incluso la aparición de asma. En una publicación efectuada por investigadores australianos en el "British Medical Journal", se expresa que los menores de 4 meses que no son amamantados por sus madres se enfrentan a un mayor riesgo de asma y atopía.

Sin embargo todavía no se ha podido demostrar firmemente el papel protector de la lactancia materna frente a la aparición de enfermedades atópicas.

## Factores que modifican el pronóstico.

**Asociación con otras enfermedades atópicas:** El 60% de los niños con eczema desarrollan asma, esta asociación es un índice pronóstico de severidad.

**Iniciación temprana:** es un factor que pronostica severidad y menor número de remisiones, en especial cuando los síntomas de presentación fueron severos o se asocia a eczema.

Efectos del tratamiento sobre la historia natural del asma

El control de la inflamación en los niños escolares y adultos con asma, mejora notablemente su estado clínico y sensibilidad de la vía aérea, pero es incapaz de revertir los cambios funcionales y estructurales en las vías aéreas que probablemente ya hayan ocurrido en el momento de comenzar su tratamiento. En la mayoría de los sujetos con asma severa, las alteraciones estructurales de la enfermedad parecen ocurrir principalmente durante los años pre-escolares.

**Están en progreso los estudios que tratan niños con alto riesgo para el desarrollo de asma y adultos con asma leve con drogas antiinflamatorias por periodos de tiempo prolongados, para determinar si este tratamiento puede modificar la historia natural de la enfermedad.**

Pero hasta ahora lo único que ha demostrado un cambio en la historia natural del asma es la evitación del alérgeno y la inmunoterapia.

## Prevalencia del asma en los niños:

En países industrializados se ha descrito una alta prevalencia de la enfermedad tanto *acumulativa* (alguna vez en la vida) como *actual* ( en los últimos doce meses).

Además, se ha informado de un aumento real de dicha prevalencia en la última década. En América Latina, como en otras regiones en desarrollo, prácticamente no existía información comparable, ni metodológicamente validada, respecto de la prevalencia del asma. La realización de ISAAC (International Study on Asthma and Allergies in Childhood) en la Región, proporcionó la oportunidad de obtener por primera vez datos comparables de asma rinitis y eczema entre los centros participantes, empleando la misma metodología y técnicas de procesamiento de datos que las empleadas en todos los centros que participaron en ISAAC en el mundo. La metodología del estudio tiene por objetivo principal determinar la prevalencia de síntomas respiratorios relacionados con asma mediante cuestionarios validados para ser llenados por los niños de 13-14 años de edad, y por los padres en el caso de los niños de 6-7 años. En general se evaluó la prevalencia de síntomas ocurridos "alguna vez" (prevalencia acumulativa) y de aquellos síntomas ocurridos en los "últimos doce meses" (prevalencia actual) tanto para asma y rinitis, como para eczema.

### ISAAC Prevalencia de síntomas de asma (%) en Argentina: Rosario y Buenos Aires.

| Centro       | N     | WHEZ EV | WHEZ 12 | AWAKE 12 | SPEECH 12 | ASTHMA EV | EXWHEZ 12 | COUGH 12 |
|--------------|-------|---------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Rosario      | 3.008 | 23.9    | 11.8    | 7.6      | 4.4       | 7.9       | 16.5      | 41.9     |
| Buenos Aires | 2.996 | 19.5    | 9.9     | 6.2      | 3.1       | 6.6       | 13.8      | 36.2     |

\*WHEZEV: Sibilancias alguna vez; WHEZ12: Sibilancias en los últimos 12 meses; AWAKE12: Trastornos del sueño debido a sibilancias, 1 o más veces por semana en los últimos 12 meses; SPEECH12: Sibilancias suficientemente severas como para limitar el habla en los últimos 12 meses; ASTHMAEV: Asma alguna vez; EXWHEZ12: Sibilancias con ejercicio en los últimos 12 meses; COUGH12: Tos seca nocturna en los últimos 12 meses. Se ha mantenido la nomenclatura (sigla) de ISAAC internacional para las preguntas del cuestionario central.

## Prevalencia en adultos

Los estudios de asma bronquial tienen un comportamiento variado en cuanto a su prevalencia y morbilidad a nivel mundial.

La encuesta europea sobre salud respiratoria (*European Community Respiratory Health Survey*) es de características similares al ISAAC, incluye a personas entre 20 y 44 años de 45 centros investigadores en 22 países. Los resultados de esta encuesta ha mostrado una amplia variación que van del 5 al 14 % según la información proporcionada por los distintos centros.

## Mortalidad por asma en Argentina

En Argentina tenemos datos según un estudio de Sivori, Saenz y Riva Posse, la mortalidad global en todo el país aumentó desde 1980 (3.37/100.000) hasta 1985 en su máximo ascenso (3.96). Luego disminuyó a 3.16/100.000 en 1991, y desde ese año siguió bajando hasta 1997 (1.74), es decir un descenso de – 30.8% ( $p < 0.0001$ ). En 1998 hubo un nuevo ascenso a 2.18/100.000 (791 decesos)

## DIAGNÓSTICO

**El asma es una enfermedad infradiagnosticada. La inespecificidad y variabilidad de sus síntomas son motivo para que en ocasiones su diagnóstico sea dificultoso. No existe un patrón estándar para el diagnóstico .**

**La presencia de determinados síntomas y signos, así como una historia clínica dirigida, nos facilitarán el diagnóstico.**

Debemos basarnos fundamentalmente en:

- la presencia de signos y síntomas guía.
- Historia clínica.
- Exploración física.
- Pruebas funcionales respiratorias. La confirmación del diagnóstico requiere pruebas de función respiratoria que evidencien **obstrucción, variable y reversibilidad** de la misma.

### Síntomas guía

- Tos
- Sibilancias
- Disnea
- Opresión torácica

Estos síntomas pueden presentarse aislados o combinados en forma variada. Pueden no estar presentes en el momento de la consulta.

Es característico del asma: la presentación episódica y variabilidad de los síntomas con acrecentamiento en horas de la noche y en las primeras de la mañana, con intervalos asintomáticos.

Si uno o varios de estos síntomas están presente debe realizarse una Historia Clínica detallada. Son de gran utilidad una serie de **preguntas clave** que nos orientará hacia el diagnóstico de asma. Hay que realizar una historia con una prolija anamnesis **personal y familiar**.

## PREGUNTAS CLAVE

Se debe interrogar si el paciente ha tenido alguna/s veces "silbidos" en el pecho, tos, en particular por las noches. Si ha tenido síntomas en relación con la exposición a plantas, animales, humos, alérgenos u otros contaminantes, o vinculados con cambios de estaciones. Si tiene familiares con estas patologías.

## ANAMNESIS PERSONAL Y FAMILIAR

### I- Historia de la enfermedad:

Edad de inicio de los síntomas, ritmo, frecuencia y gravedad de los síntomas, limitación de la actividad diaria, visitas de urgencias o internaciones de qué tipo, si han sido en UTI y si ha requerido soporte ventilatorio.

### II.- Antecedentes Personales:

- Patologías asociadas: Rinitis, Sinusitis, Conjuntivitis, Dermatitis Atópica, (El 25% de los atópicos desarrollan Asma y el 75% de los asmáticos son atópicos).
- Alergia conocida o reacciones adversas a: alergen doméstico (ácaros, hongos, epitelios de animales.) o ambientales: pólenes, hongos, tabaco u otros irritantes u ocupacionales, reacciones adversas a AAS, AINES, I E C A,  $\beta$  2 inhibidores. Alimentos y aditivos de alimentos ( sulfitos, tartrazina)
- Acrecentamiento de los síntomas con cambios climáticos.
- Incremento de los síntomas por variaciones hormonales.

### III.- Antecedentes Familiares de Asma y /o de Alergias.

### IV.- Situación familiar y de la vivienda:

- Condiciones de la vivienda, animales domésticos.
- Anamnesis laboral: cuál es el trabajo y qué sustancias emplean en el mismo.
- Impacto de la enfermedad sobre el paciente y su familia

### Examen físico

**Se debe realizar el examen físico completo del paciente para descartar patologías concomitantes, además de examinar el tórax, las vías respiratorias superiores y la piel.**

Se debe considerar:

- **Peso y talla:** importantes para el cálculo de los valores teóricos de las pruebas funcionales.
- **Inspección:** depresión de los espacios intercostales y supraclaviculares, en crisis severas. En la piel presencia de eczema, o cianosis.
- **Palpación.** Pérdida de elasticidad.
- **Auscultación pulmonar:** Espiración prolongada, sibilancias. Esta última es de mucho valor, sobre todo durante la espiración pero en ocasiones pueden no auscultarse. Su ausencia no invalida el diagnóstico de asma. Pero recordemos además que todo lo que silba no es asma.
- **Auscultación cardíaca:** nos permitirá descartar patologías cardíológicas.

**El examen físico del paciente con asma puede ser normal.**

Cuando hemos llegado a la sospecha de asma a través de los síntomas, las preguntas clave y una anamnesis detallada, debemos intentar la confirmación diagnóstica mediante pruebas funcionales respiratorias que demuestren **obstrucción reversible y variable** de las vías aéreas.

### Mediciones objetivas:

Si la historia clínica y el examen físico indican asma, se debe confirmar el diagnóstico con mediciones objetivas de la función pulmonar.

La espirometría (VEF1) antes y 15 minutos después que el paciente inhale un broncodilatador de acción corta. Un aumento del 15% o más en el VEF1 (y en adultos, un aumento de 200 mL), indica una reversibilidad significativa.

Se debe tener en cuenta la respuesta al broncodilatador, aunque la espirometría sea normal ( por ejemplo , igual o mayor al 80% del valor normal teórico).

Se requiere una técnica correcta, métodos de calibración y buen mantenimiento de los equipos para lograr resultados constantes y precisos.



**En muchos pacientes con asma leve, las pruebas de función pulmonar son normales.**

### ¿Cuándo se usa el flujo espiratorio máximo (FEM)?

Para diagnosticar el asma en el consultorio médico, se recomienda la espirometría en lugar del flujo espiratorio máximo (FEM), porque:

El FEM no es tan sensible como el VEF1 para diagnosticar la obstrucción del flujo de aire. **Los flujómetros se diseñaron como instrumentos de control y no de diagnóstico.**

El FEM es principalmente una medida de la función de las vías respiratorias mayores.

Los valores publicados de referencia del FEM varían mucho y dependen de la marca del aparato que se utilice.

Además es posible que la técnica del paciente cambie con el paso del tiempo.

Las mediciones de flujo máximo pueden ser útiles para diagnosticar el asma en pacientes que no puedan realizar espirometría o en quienes tengan una espirometría normal en el momento del examen.

Se recomienda controlar la variabilidad del FEM en un período de 1 a 2 semanas:

- Para evaluar la gravedad de la enfermedad.
- Para orientar el tratamiento o la necesidad de medicamentos.

Generalmente el FEM es más bajo en las primeras horas de la mañana (desde las 4 a. m. hasta la hora de despertarse) y más alto por la tarde (alrededor de las 4 p. m.).

Una diferencia mayor del 20% en los valores del FEM entre las mediciones de la mañana y de la noche indican que el asma no está controlado adecuadamente.

### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

- No son necesarios para poder realizar un diagnóstico de Asma, pero son útiles para una valoración adecuada, que conducirá al tratamiento correcto del paciente.
- **Pruebas cutáneas:** Su realización es importante para evaluar los pacientes atópicos con asma. La más frecuentemente realizada es la prueba cutánea por **prick** por su fácil técnica y bajo costo, además es muy específica. Proporciona información útil para que el paciente evite los elementos a los cuales está sensibilizado. La positividad del paciente a un alérgeno determinado no debe suponer necesariamente la prescripción de inmunoterapia específica. Pero también hay que tener presente que la inhalación continua de un alérgeno al que el paciente está fuertemente sensibilizado, provoca una inflamación continua de sus vías aéreas y si éste, no puede ser eliminado, la inmunoterapia será una herramienta eficaz para el adecuado control con un mejor pronóstico de la enfermedad.
- **Determinación de las Ig E totales:** una elevación nos orientará hacia la presencia de atopía.
- La **cuantificación de Ig E específica:** puede ser útil cuando estamos interesados en conocer los elementos a los cuales está sensibilizado el paciente, en los casos en que las pruebas cutáneas no puedan realizarse. También para investigar alergia alimentaria.
- **Hemograma:** un hematocrito elevado, nos puede advertir la posibilidad de una EPOC. También la eosinofilia contribuirá para indicarnos atopía.
- **Radiología:** la Radiografía de tórax nos permitirá descartar otros procesos; la Radiografía de senos igualmente puede ser útil para la comprobación de patología sinusal añadida. que puede ser complementada con una tomografía computada.
- **Evaluación psicológica:** para descartar la existencia de situaciones de índole psicológicas que eventualmente agraven la enfermedad. No hay que olvidar que la depresión es considerada como un factor de riesgo en el asma fatal.

**Los pacientes con asma pueden requerir otras pruebas adicionales para establecer o confirmar el diagnóstico.**

- Broncoprovocación con histamina, metacolina o ejercicio
- Pruebas para diagnosticar reflujo gastroesofágico,
- Bronco-fibroscofia si se sospecha una obstrucción endobronquial o la presencia de algún cuerpo extraño.
- Pruebas adicionales de función pulmonar, prueba de capacidad de difusión.

## Diagnóstico Diferencial

Existen múltiples procesos que pueden cursar con síntomas que podrían parecerse a los del asma, una buena historia clínica y el apoyo de pruebas funcionales pueden descartarlos. Sin embargo el que puede plantearnos con mas frecuencia problemas en el diagnóstico sería la enfermedad pulmonar obstructiva crónica Hay que tener en cuenta que en algunos pacientes ambas entidades coexisten.

- 1- Rinosinusitis con tos asociada.
- 2- Disfunción de las cuerdas vocales
- 3- Hipertrofia de las adenoides.
- 4- Obstrucción de las vías respiratorias mayores.
- 5- Tumor o adenopatías.
- 6- Estenosis o laringo-traqueomalacia.
- 7- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 8- Bronquitis crónica.
- 9- Bronquiectasia.
- 10-Obstrucción de las vías respiratorias menores.
- 11- Fibrosis quística
- 12-Cardiopatías Insuficiencia cardíaca congestiva.
- 13-Bronquiolitis viral.
- 14-Displasia broncopulmonar.
- 15-Infiltrado pulmonar con eosinofilia.
- 16-Tromboembolismo pulmonar.
- 17-Cuerpos extraños
- 18-Tos recurrente no debidas al asma
- 19-Aspiración por disfunción del mecanismo deglutorio
- 20-Reflujo gastroesofágico
- 21-Tos secundaria a medicamentos (por ejemplo, IECA)

## Clasificación

Se ha intentado clasificar el asma de diversas maneras.

Rackeman la clasificó en: extrínseca e intrínsecas. En el primer caso se reconoce un agente externo como desencadenante, en el segundo no. En este último tampoco se detectaba un mecanismo inmune en juego.

También se la puede clasificar por el grado de severidad, en leve intermitente, leve persistente, moderada y severa teniendo en cuenta:

- 1- La severidad, frecuencia y duración de los síntomas.
- 2- El nivel de obstrucción del flujo de aire.
- 3- El grado de interferencia de la enfermedad con las actividades cotidianas.

La severidad de la enfermedad puede cambiar con el paso del tiempo y puede tener una exacerbación severa, aún si se la clasificó como leve.

Los pacientes con más de dos episodios semanales de asma o con indicios de obstrucción del flujo de aire entre episodios de síntomas, tienen asma persistente.

**1. Antes del tratamiento.** La presencia de una de las características de gravedad es suficiente para colocar al paciente en esa categoría. Las personas que no puedan realizar pruebas de función pulmonar se clasifican de acuerdo con los síntomas.

## CLASIFICACIÓN

### CLASIFICACIÓN DEL ASMA POR NIVELES DE GRAVEDAD. GINA 1998.

|                                       | SÍNTOMAS                                                                  | SÍNTOMAS NOCTURNOS                                 | FUNCIÓN PULMONAR                                        |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>ESCALÓN (intermitente)</b>         | <b>1</b> Menos de una vez por semana. Asintomático entre las crisis.      | Dos veces al mes o menos.                          | FEM y/o FEV1 > 80% del teórico.<br>Variabilidad < 20%.  |
| <b>ESCALÓN (persistente leve)</b>     | <b>2</b> Más de una vez por semana, pero no diarios                       | Más de dos veces al mes pero no todas las semanas. | FEM y/o FEV1 > 80% del teórico.<br>Variabilidad 20-30%. |
| <b>ESCALÓN (persistente moderada)</b> | <b>3</b> Todos los días. Los síntomas afectan la actividad normal diaria. | Todas las semanas al menos una noche.              | FEM y/o FEV1 60-80% del teórico.<br>Variabilidad > 30%. |
| <b>ESCALÓN (persistente grave)</b>    | <b>4</b> Síntomas continuos.                                              | Diarios                                            | FEM y/o FEV1 < 60% del teórico.<br>Variabilidad > 30%.  |

- Una vez que tenemos diagnosticado a un paciente de asma es fundamental clasificarlo según la gravedad que presente, ya que de esto dependerá el tratamiento.
- Uno solo de los criterios basta para incluir al individuo en un escalón determinado.
- Si hay varias opciones se incluirá al paciente en el escalón de mayor gravedad. En cualquiera de los escalones se pueden presentar exacerbaciones graves.

#### **Clasificación de la gravedad del asma después que se ha logrado el tratamiento óptimo.**

La gravedad del asma del paciente se puede clasificar según el nivel y tipo de tratamiento necesario para mantener el control. Por ejemplo:

En el **asma intermitente leve**, no se necesitan medicamentos a diario. Sin embargo, el uso de un agonista  $\beta_2$  de acción corta más de 2 veces por semana puede indicar la necesidad de iniciar una terapia de control a largo plazo.

En el **asma persistente leve** se requiere un medicamento diario para control a largo plazo.

En el **asma persistente moderada** se utilizan corticoesteroides inhalados con o sin medicamentos adicionales de control a largo plazo.

En el **asma persistente grave** se requieren múltiples medicamentos de control a largo plazo, incluyendo corticoesteroides inhalados a dosis altas y, si es necesario, corticoides orales.

#### **TRATAMIENTO DEL ASMA**

##### **Objetivos del tratamiento:**

Prevenir los síntomas crónicos.

Prevenir las exacerbaciones de los síntomas.

Evitar los episodios agudos de asma que requieran consulta médica de urgencia y/u hospitalización.

Mantener niveles normales de actividad.

Mantener una función pulmonar "normal".

Evitar los efectos adversos de los medicamentos.

El tratamiento debe basarse en:

Educación del paciente y su familia

##### **Medidas para evitar los desencadenantes.**

Tratamiento farmacológico

Inmunoterapia

Kinesioterapia

Tratamiento psicológico de ser necesario.

##### **Tratamiento farmacológico**

##### **Medicamentos de control a largo plazo**

Los medicamentos de control a largo plazo se administran todos los días durante mucho tiempo para lograr y mantener el control del asma persistente.

## **Corticoesteroides inhalados**

Son los medicamentos antiinflamatorios a largo plazo más potentes y eficaces de que se dispone en la actualidad.

Tienen amplia acción sobre el proceso inflamatorio de las vías respiratorias. Mejoran los síntomas y la función pulmonar. Disminuyen la necesidad de usar medicamentos para alivio rápido. Tienen menos efectos secundarios que los corticoesteroides orales.

Efectos secundarios locales: tos, disfonía, candidiasis oral. El uso a largo plazo de dosis muy altas de corticoesteroides inhalados en adultos pueden producir: osteoporosis, especialmente en mujeres posmenopáusicas. Aumento de la presión intraocular y cataratas (en adultos mayores).

No se conocen las dosis exactas que conducen a estos efectos secundarios. Pueden variar según el paciente y el agente farmacológico.

Se ha visto que los corticoesteroides inhalados disminuyen la velocidad de crecimiento cuando se administran a niños, aunque es necesario tener en cuenta que el asma mal controlada también puede retardar el crecimiento.

Se recomienda medir la talla de manera precisa y a intervalos regulares cada 3 a 4 meses en todos los niños y adolescentes que usen estos medicamentos.

## **Cromolín sódico y nedocromil sódico**

Son medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Se usan como terapia alternativa a las dosis bajas de corticoesteroides inhalados (especialmente en niños) en el asma persistente leve.

El cromolín sódico no es el tratamiento de elección del asma persistente leve en niños. Ha sido reemplazado por dosis bajas de corticoesteroides inhalados. El nedocromil ya no se recomienda en niños de menos de 5 años.

Se pueden usar a medida que sean necesarios para evitar los síntomas causados por exposiciones previsibles (por ejemplo, aire frío, ejercicio, alérgenos).

El nedocromil sódico puede mejorar los efectos de los corticoesteroides inhalados.

## **Modificadores de los leucotrienos**

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (por ejemplo, el montelukast y el zafirlukast) bloquean los receptores LTD<sub>4</sub>.

Los inhibidores de la 5-lipooxigenasa (por ejemplo, el zileuton) bloquean la síntesis de todos los leucotrienos.

Se pueden considerar como terapia alternativa a las dosis bajas de corticoesteroides inhalados en el asma persistente leve, pero la posición de los modificadores de los leucotrienos en el tratamiento no se ha determinado totalmente.

Se ha visto elevación de las enzimas hepáticas con el zileuton por ello se recomienda controlar las transaminasas hepáticas al comienzo del tratamiento y durante el mismo.

El zileuton y el zafirlukast pueden presentar interacciones con otros medicamentos, particularmente con la teofilina y la warfarina.

Se han asociado con casos poco frecuentes de síndrome de Churg-Strauss.

## **Agonistas $\beta_2$ de acción prolongada**

**Estos medicamentos no reemplazan la necesidad de administrar antiinflamatorios. Relajan la musculatura lisa de los bronquios.**

Constituyen un tratamiento complementario de los medicamentos antiinflamatorios para el control de los síntomas a largo plazo, especialmente de los que se presentan durante la noche. Tienen un efecto más duradero que los agonistas  $\beta_2$  de acción corta.

No se deben usar para tratar los síntomas agudos ni las exacerbaciones. Reducen la necesidad de utilizar medicamentos para alivio rápido.

El tratamiento continuo puede prevenir el asma inducido por ejercicio. Sin embargo, en algunos pacientes se puede observar disminución del efecto broncoprotector con la terapia continua. Se desconoce la significación clínica de este hecho.

## **Metilxantinas (teofilina)**

Es el tratamiento alternativo, pero no preferido, del asma persistente. Se requiere control para mantener las concentraciones séricas entre 5 y 15  $\mu\text{g/mL}$ .

La absorción y la biodisponibilidad cambian con la edad, las enfermedades virales febriles, ciertos medicamentos y la dieta.

La administración en las últimas horas de la tarde puede controlar los síntomas nocturnos.

Entre los efectos adversos se encuentran: náuseas, insomnio, hiperactividad, efectos cardiovasculares, temblor.

### **Corticoesteroides orales**

Tienen amplios efectos antiinflamatorios. El uso a largo plazo puede provocar efectos adversos sistémicos. Se debe usar la menor dosis posible. En casos de asma persistente grave, si es posible es conveniente tomarlos día por medio.

### **Medicamentos para alivio rápido**

Estos medicamentos proporcionan el alivio rápido de las crisis y de los síntomas agudos acompañantes: Tos, sibilancias, disnea o taquipnea, y opresión torácica.

### **Agonistas $\beta_2$ de acción corta**

Relajan el músculo liso bronquial, causando la broncodilatación generalmente de 5 a 10 minutos después de administrarlos.

Es el tratamiento de elección para el alivio de los síntomas agudos y para prevenir el asma por ejercicio.

Su uso más de 2 veces por semana, excepto para prevenir el asma inducida por el ejercicio, indica que se debe iniciar o aumentar el tratamiento antiinflamatorio.

El aumento de su uso señala el control inadecuado del asma y la necesidad de intensificar el tratamiento de control a largo plazo.

### **Corticoesteroides orales**

Tienen amplios efectos antiinflamatorios. Se usa un ciclo corto (de 3 a 10 días) para obtener el control inicial y acelerar la resolución de exacerbaciones moderadas o severas. A menudo es suficiente un ciclo de 7 días o menos, pero para tratar exacerbaciones graves pueden ser necesarios ciclos más largos..

La disminución gradual de la dosis no es necesaria cuando se usa durante 10 días o menos.

Se prefiere administrar una dosis única diaria o dos dosis diarias, si el paciente lo tolera.

### **Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio)**

Pueden mejorar los efectos de los agonistas  $\beta_2$  inhalados en las exacerbaciones agudas. Son una alternativa para los pacientes que no toleran los agonistas  $\beta_2$ .

### **Se recomienda remitir al paciente a un especialista en alergia con fines de interconsulta o de tratamiento en colaboración cuando:**

- ❖ Es necesario hacer pruebas adicionales por ejemplo, pruebas cutáneas para identificar posibles alérgenos a los cuales el paciente se halla sensibilizado, para evitarlos si es factible o para iniciar tratamiento hiposensibilizante con extractos de alergia si correspondiera.
- ❖ El paciente ha tenido una exacerbación de su asma potencialmente mortal.
- ❖ El paciente no responde al tratamiento o la respuesta al mismo es mala.
- ❖ Los signos y síntomas son atípicos.
- ❖ Otras afecciones complican el asma persistente o difícil de controlar.
- ❖ El paciente, o sus familiares requieren instrucción y orientación adicional en cuanto al tratamiento o a la manera de evitar los alérgenos.
- ❖ El paciente tiene asma persistente grave.
- ❖ El paciente requiere tratamiento continuo con corticoesteroides orales o dosis altas de corticoesteroides inhalados.
- ❖ Cuando se quiere confirmar que un inhalante ocupacional o ambiental, o una sustancia ingerida están contribuyendo al asma o provocándola.
- ❖ El paciente no está logrando los objetivos del tratamiento.

### **Bibliografía Recomendada:**

1-Martinez FD. Viral infections and the development of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1644-1647.

2-Martinez FD. Complexities of the genetics of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997;156: S117-122.

3-National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention

Program. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. April 1997: NIH Publication 97-4051.

4-O'Byrne, PM. Treatment of mild asthma. Lancet 1997; 349: 818.

Sears MR. Epidemiology of childhood asthma. Lancet 1997; 350: 1015-1020.

5-Soyseth V, Kongerud J, Boe J. Postnatal maternal smoking increases prevalence of asthma but not of bronchial hyperresponsiveness or atopy in their children. Chest 1995; **107: 389-394.**

6-Von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. Thorax 1996; 51: S3-6

7-Arshad SH, Hide DW. Effect of environment factors on the development of allergic disorders in infancy. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 235-241.

8-Global Initiative for Asthma Management and prevention.Publicación N° 36-3659A.19959-

9-T.Herrero Remodelación de la vía aérea en el asma AAIC, Vol.32,N° 2;2001.

# CAPITULO INMUNOLOGÍA

## INMUNODEFICIENCIAS, MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

### Inmunodeficiencias Primarias y Eczema

***Dra. Silvia Krasovec, Dr. Matías Oleastro.***

***Servicio de Inmunología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan", Buenos Aires***

Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) representan un grupo de enfermedades que resultan de una o más anormalidades del sistema inmune: linfocito T, linfocito B, fagocitos o proteínas del complemento. En los últimos años se ha avanzado enormemente en el reconocimiento de los defectos moleculares y genéticos responsables de muchas de ellas. Esto ha permitido establecer diagnósticos más precisos, apreciar el espectro de presentaciones clínicas diferentes generadas por alteraciones en un mismo gen, realizar un correcto asesoramiento genético - familiar y proyectar nuevas y mejores estrategias terapéuticas.

La gran mayoría (90 %) de estas deficiencias se presentan en edades pediátricas, especialmente antes de los primeros cinco años de vida. Con respecto a su distribución por sexo casi todos los registros demuestran el franco predominio masculino (60 a 80 %). La incidencia global es de 1 en 10.000 nacidos vivos.

Un Grupo de Expertos en Inmunodeficiencias Primarias de la Organización Mundial de la Salud periódicamente actualiza la clasificación de estas entidades de acuerdo a los avances logrados en su entendimiento.

La manifestación clínica fundamental es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones; otras manifestaciones frecuentes son: alteraciones del crecimiento, anemia crónica, trastornos gastrointestinales (diarrea crónica, enfermedad intestinal inflamatoria), autoinmunidad y manifestaciones cutáneas.

Estas últimas abarcan una amplia variedad de presentaciones. El compromiso cutáneo secundario a infecciones es el hallazgo más frecuente. Las características de las lesiones varían según el tipo de IDP y el microorganismo causante (úlceras/granulomas por micobacterias, forúnculos por bacterias piógenas, etc.).

Algunas manifestaciones cutáneas son inherentes a la propia IDP, tal es el caso del albinismo en el síndrome de Chediak Higashi, las máculas café con leche en IDP con defectos en la reparación del ADN, etc. En otros casos las lesiones son resultantes de un fenómeno autoinmune (rash secundario a vasculitis).

Otra manifestación frecuentemente asociada es el **eczema**, siendo en algunas IDP el signo orientador del diagnóstico, como en el síndrome de Wiskott Aldrich y de Hiper IgE. Es frecuente en las IDP que cursan con compromiso de la inmunidad celular T donde se produce un desbalance en el perfil Th con predominio Th2, eosinofilia y elevación de la Ig E. En otros casos su fisiopatogenia no está totalmente aclarada y probablemente sea multifactorial.

A continuación haremos referencia a las IDP que cursan con eczema como una de sus principales manifestaciones.

#### **Síndrome de Wiskott Aldrich (WAS)**

Es una enfermedad ligada al sexo que se manifiesta por la clásica tríada de eczema, infecciones recurrentes y trombocitopenia con microplaquetas. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer durante el primer año de vida. El eczema se presenta en 80% de los pacientes y adquiere las características de una dermatitis atópica moderada o severa con gran tendencia hemorrágica. Suele ser más severo en familias con atopía y algunos alimentos o drogas pueden exacerbarlo. Los antígenos bacterianos juegan un importante papel en la persistencia del eczema crónico y con frecuencia responde a los antibióticos sistémicos. Las infecciones por herpes simple o varicela zoster suelen ser severas, adoptan frecuentemente la forma de *eczema variceliforme de Kaposi* y condicionan una alta morbimortalidad. Se presentan diversas manifestaciones de autoinmunidad, entre las que la vasculitis cutánea suele ser frecuente. El compromiso inmune es progresivo y afecta tanto a la inmunidad mediada por linfocitos T como a la mediada por anticuerpos. La enfermedad se debe a mutaciones del gen WASP que alteran a la proteína WASP (Wiskott Aldrich Syndrome Protein). La evolución natural lleva a la muerte en las primeras décadas de la vida siendo su única posibilidad terapéutica el trasplante de médula ósea alogénico. Hasta su realización se utilizan diversas medidas conservadoras y de prevención de infecciones. El manejo del eczema es complejo sobre todo en los cuadros severos. Los esteroides tópicos son efectivos pero deben utilizarse con cuidado; en ocasiones son útiles cursos de esteroides sistémicos asociados con antibióticos; en ciertos casos también son necesarias restricciones en la dieta.

#### **Síndrome de Hiper IgE (síndrome de Job o de Buckley)**

Afecta a ambos sexos y su defecto molecular aún es desconocido. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque hay formas autosómicas dominantes. Los pacientes presentan dos tipos de alteraciones. Unas se

relacionan con el disturbio inmunológico: infecciones recurrentes (especialmente por *Staphylococcus aureus*) en piel, pulmón, hueso, hígado; dermatitis eczematosa crónica; eosinofilia y niveles extremadamente elevados de Ig E sérica (por lo general mayor a 2000 UI / ml). La infección pulmonar suele complicarse con la formación de neumatoceles.

La dermatitis está presente en casi la totalidad de los pacientes. Si bien tiene la morfología del eczema atópico, no presenta la distribución ni las características típicas del mismo. Suele comenzar tempranamente, por lo general antes del 6<sup>to</sup> mes y el antecedente de rash neonatal constituye un fuerte signo de sospecha de la enfermedad. El curso suele ser moderado o severo; frecuentemente sobreinfectado, lo cual condiciona aún más su cronicidad y frecuente aparición de forunculosis. No se observó correlación entre el grado de eczema con los niveles de Ig E ni con la eosinofilia.

Las otras manifestaciones corresponden a alteraciones esqueléticas, dismorfismo facial y alteraciones de la dentición.

Desde el punto de vista inmunológico pueden documentarse grados variables de compromiso de anticuerpos, celular T y quimiotaxis disminuida de los polimorfonucleares.

El tratamiento se basa en prevenir las infecciones con profilaxis antibiótica continua con trimetoprima sulfametoxazol (TMS), cuidados dermatológicos, gammaglobulina endovenosa si hay deficiencia de anticuerpos y terapia kinésica respiratoria en caso de complicaciones pulmonares crónicas. Ciertos casos se han beneficiado con profilaxis con interferón gama (IFN $\gamma$ ).

### **Inmunodeficiencias combinadas**

Se deben a anomalías de la inmunidad mediada por células (linfocito T) y por anticuerpos (linfocito B). Las manifestaciones clínicas y su pronóstico dependen de la magnitud del compromiso inmunológico. Dentro de ellas las inmunodeficiencias combinadas severas (IDCS) son las formas más graves de IDP, el 100 % de los casos tiene un curso fatal de no mediar una reconstitución inmune a través de un trasplante de médula ósea. Su frecuencia ha sido estimada en 1 cada 75.000 a 100.000 nacimientos.

Las manifestaciones clínicas se presentan en los primeros meses de la vida. Las infecciones por cualquier tipo de microorganismo afectan principalmente al aparato respiratorio y al tubo digestivo. Se observa candidiasis oral recurrente/crónica, diarrea persistente, neumonitis y detención del crecimiento. Manifestaciones no infecciosas como *eritrodermia generalizada* que suele confundirse con eczema atópico o seborreico, diarrea, eosinofilia y hepatitis son generadas por la presencia de células linfoides alogénicas (transfusiones o pasaje transplacentario de células maternas). El tejido linfóide se encuentra profundamente hipoplásico.

Varias IDCS pueden presentar eczema pero en una de ellas la manifestación cutánea es característica y orientadora del diagnóstico: *Síndrome de Omenn*. En ella los linfocitos totales, que suelen estar aumentados en número, corresponden en su gran mayoría a linfocitos T mientras que los linfocitos B se hallan ausentes. Los pacientes manifiestan tempranamente luego del nacimiento una gran eritrodermia exudativa, diarrea, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, hepatitis, eosinofilia y elevación de la IgE. Ciertas mutaciones en los genes *Rag1* y *Rag2* son responsables del defecto y se transmiten con carácter autosómico recesivo.

### **Enfermedad Granulomatosa crónica (EGC)**

Esta entidad se debe a un defecto en la actividad microbicida, dependiente de oxígeno (estallido respiratorio) de los fagocitos que permite la supervivencia de los microorganismos fagocitados.

La mayoría de los pacientes presentan infecciones recurrentes y serias desde los primeros años de vida por microorganismos esencialmente catalasa positivos. (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas* y especies de *Aspergillus*). Otros microorganismos hallados son micobacterias y *Nocardia*. Complicaciones por BCG locales o diseminadas son frecuentes.

Aproximadamente un 70 % de los pacientes presentan manifestaciones cutáneas. Ellas son secundarias a infecciones o lesiones inflamatorias crónicas resultantes de un defectuoso procesamiento de microorganismos. Las lesiones adoptan una gran variedad de formas clínicas: granulomas por micobacterias o *Aspergillus*, pústulas / papulovesículas por *Staphylococcus aureus*, lesiones ulceronecroticas por gérmenes comunes o micobacterias, etc. Una forma especial de manifestación cutánea de la EGC es una *dermatitis eczematosa*. La misma predomina en párpados, región periorbitaria, nariz, región perioral y orejas, pudiendo extenderse a cuello y zona de pliegues mayores. Representa un proceso periorificial infeccioso más que el eczema infantil clásico; por lo general no adopta la forma de un eczema crónico. Sin embargo la dermatitis atópica típica puede coexistir en estos pacientes. La sobreinfección bacteriana es un signo recurrente. Otros hallazgos cutáneos en EGC son fotosensibilidad, lesiones tipo lupus discoide o eritematoso sistémico.

La enfermedad se debe a un defecto molecular del complejo enzimático NADPH oxidasa. Cada componente del complejo está codificado en diferentes cromosomas que dan dos patrones de herencia: 1) Ligada al sexo, gen de la *pox 91* (Xp21.1), es la más frecuente (65%); y 2) Autosómica recesiva, genes de la *pox 22* (16q24), *pox 47* (7q11.23) y *pox 67* (1q25). El diagnóstico se establece demostrando una capacidad oxidativa de los fagocitos ausente o francamente disminuida por diferentes métodos: prueba del Nitroblue tetrazolium (NBT), quimioluminiscencia, citometría de flujo con dihidrorodamina (DHR).

El tratamiento se basa en medidas preventivas y conservadoras. La contraindicación de la vacuna BCG y la profilaxis antibiótica con TMS son las medidas más importantes. Se observa una reducción importante de la



dermatitis con esta última medida. Las medidas de profilaxis antifúngica y con Interferón gamma (IFN $\gamma$ ) son más discutidas.

#### Otras IDP

**Otras IDP como Agammaglobulinemia ligada al sexo (Enf. de Bruton), Inmunodeficiencia común variable, Deficiencia de Ig A, Ataxia-telangiectasia, síndrome de Di George, pueden asociar eczema, el cual en general adquiere las características del eczema atópico clásico con grados variables de severidad.**

**Cabe hacer mención especial a una entidad recientemente descrita: IPEX, siglas de disfunción inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X, que asocia frecuentemente eczema y es de comienzo temprano. Aunque no está incluida dentro de la clasificación de IDP, presenta grado variable de compromiso inmune con infecciones severas y fenómenos autoinmunes.**

#### LECTURA RECOMENDADA

- 1) Primary Immunodeficiency diseases: report of WHO Scientific Committee. Clin Exp Immunol 1999; 118: (suppl 1): 1 - 28
- 2) Stiehm ER. Immunologic Disorders in Infants and Children. 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia 1996, W.B. Saunders Company.
- 3) Primary immunodeficiency diseases. Ochs H, Smith E, Puck J. University Press 1999.
- 4) Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis, and Management. Fleisher T A and Ballow M. The Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders Company 2000; 57 (6).
- 5) Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Clin Immunol 1999; 93: 190 - 197
- 6) Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in 100 infants. Buckley RH, Schiff RL, Schiff SE et al. J Pediatr 1997; 130: 378 - 87
- 7) Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 cases. Stephan J, Vlekova M, Le Deist F, et al. J Pediatr 1993; 123:921- 8.
- 8) Hyper IgE Syndrome with Recurrent Infection – An Autosomal Dominant Multisystem Disorder. Grimbacher B, Holland S, Gallin J et al. N Engl J Med 1999; 340: 692 – 702
- 9) Chronic granulomatous Disease: Report on a Registry of 368 patients. Winkelstein J, Marino K, Johnston R. Mol Immunol 1998, 35: 795
- 10) Cutaneous manifestations of chronic granulomatous disease. Dohil M, Prendiville J, Crawford R, et al. J Am Acad Dermatol 1997; 36:899-907
- 11) Common Variable Immunodeficiency: Clinical and immunologic features of 248 patients. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Clin Immunol 1999; 92: 34 - 48
- 12) IPEX is a unique X-linked syndrome characterized by immune dysfunction, polyendocrinopathy and a variety of autoimmune phenomena. Bennett C and Ochs H. Curr Opin Pediatr 2001; 13 (6):533-538

## **INMUNODEFICIENCIAS Y ECZEMAS: INTRODUCCIÓN**

Dr. Carlos Gustavo Riganti

Jefe del Servicio de Alergia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) aunque son raras no son por ello menos importantes. En el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, Berron Ruiz y colaboradores estudiaron su asociación con manifestaciones cutáneas y la importancia de estas manifestaciones como marcadoras de diagnóstico. Este trabajo es el único que evalúa esta incidencia en una población latina y fue publicado en *Pediatric Dermatology* en abril del año 2000.

Entre 382.383 pacientes pediátricos (entre 0 y 17 años atendidos entre 1970 y 1996 en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México) 130 presentaron inmunodeficiencias primarias (0,0003%): se encontraron 27 ID humorales, 18 ID celulares y combinadas, 37 alteraciones fagocíticas y 45 ID asociadas a otros defectos.

En 90 pacientes se encontraron al menos dos alteraciones cutáneas (69%) y estas fueron infecciosas en 80, eczema-dermatitis en 38 (28%) y misceláneas en 57. En 71 pacientes (79%) las alteraciones cutáneas no solo precedieron, sino que fueron la base del diagnóstico clínico inmunológico. Solo hubo 2 inmunodeficiencias que no se asociaron con lesiones cutáneas.

Las inmunodeficiencias primarias son alteraciones raras determinadas genéticamente que se observan característicamente en lactantes y niños. Su diagnóstico es importante por varias razones:

1) Un alto índice de sospecha puede conducir a un diagnóstico temprano que permita iniciar un tratamiento capaz de salvar la vida, o prevenir complicaciones con la consecuente mejora de la calidad de vida.

2) El diagnóstico de las ID determinadas genéticamente tiene implicancias importantísimas para el asesoramiento familiar, el diagnóstico prenatal y la detección de portadores.

Los avances en biología molecular, en genética y en inmunología clínica han posibilitado el mejor entendimiento de la IDP.

La mayoría presentan alteraciones cutáneas evidentes que pueden alertar al clínico y constituir un importante marcador de diagnóstico temprano. El propósito de esta presentación es familiarizarnos con algunas de ellas para lo cual hemos incluido además del eczema-dermatitis, otras que conviene tener en cuenta en nuestra práctica diaria.

## **CAPITULO INMUNOLOGÍA LABORATORIO EN CONECTIVOPATÍAS**

### **Influencia del hallazgo de auto-anticuerpos en enfermedades autoinmunes**

Dra María Inés Hernández

Médica Dermatóloga HGA "C. Argerich"

mi-hernandez@arnet.com.ar

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) constituyen un grupo de entidades autoinmunes con características clínicas que se superponen entre sí. El diagnóstico de las mismas se basa principalmente en los hallazgos clínicos. La histopatología y el perfil serológico son importantes elementos que contribuyen con la confirmación diagnóstica, permiten subclasificar las enfermedades y constituyen factores predictivos de la evolución de los pacientes. Presentamos una breve reseña de los autoanticuerpos, su biología la implicancia de su presencia en las enfermedades autoinmunes.

Biología de los anticuerpos (Ac).

El fenómeno autoinmune que ocurre en las ETC resulta en la producción de Ac contra auto-antígenos que constituyen componentes celulares como núcleo, citoplasma y moléculas de membrana. Aún se desconoce con certeza el rol en la patogenia de las manifestaciones clínicas de estas enfermedades.

Es importante tener en cuenta que estos Ac pueden estar presentes en personas normales o pacientes con otras patologías no ETC. Además, la detección de estos Ac no siempre indican ETC, en este caso la titulación de los mismos es un factor determinante. Dentro de las técnicas para detección de Ac, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) posee ventajas por ser económico, puede cuantificarse mediante un fotómetro, y es altamente sensible, pero menos específico.

La Radioinmunodifusión es menos sensible que la inmunofluorescencia y ELISA pero más específico (para ser positivo el suero debe tener cantidades más altas de anticuerpos, comparados con técnicas más sensibles). Por lo tanto el valor diagnóstico de un test de Radioinmunodifusión positivo es mayor que de un ELISA, ya que el valor diagnóstico no radica solo en la presencia de Ac sino en su cantidad.

| AC                                       | Técnica                                                                                                                                                                                        | Indicación - Interpretación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Implicancia clínica                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anti DNAn (double stranded)              | <b>ELISA</b> +fc (extracto de timo de ternero)<br>> sensible que IFI<br><b>IFI</b><br>(Crithidia luciliae: hemoflagelado con mitocondria gigante, con DNA concentrado denominado Kinetoplasto) | <b>Diagnóstico de LES.</b><br>Título (+) > 2-3 DS. 50-83%<br>Su positividad aún a bajos títulos posee significación diagnóstica<br><br><b>Seguimiento de LES</b>                                                                                                                                                                                                                                               | Renal (95%)<br>Hipocomplementemia<br>Se asocia con IFD en piel normal = banda lúpica<br>Peor pronóstico                                                               |
| Anti DNAss (denatured)                   | <b>ELISA</b> (timo de ternero)                                                                                                                                                                 | Bajo valor diagnóstico<br><b>No se utiliza</b> por no ser específico (positivo en LES, DM, Morfea lineal en niños, SS)<br>Título (+): > 3 DS                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                       |
| Anti Histona                             | <b>IFD</b><br><b>Fijación de Comp RIA</b><br><b>ELISA</b>                                                                                                                                      | <b>LES inducido por drogas</b><br>Título (+) 90%<br>Hidralazina, isoniazida, procainamida, antiarrítmicos (captopril), anti-HTA, DPH, allopurinol, antipsicóticos, metildopa, ACO, tetraciclinas, minociclinas, sulfamidas, penicilina piroxicam, penicilamida, litio, griseofulvina<br><b>LES idiopático</b><br>Título (+) 30%                                                                                |                                                                                                                                                                       |
| ENA:<br>Anti Ro (SS-A)<br>Anti La (SS-B) | <b>Inmunodifusión Radial</b> (> específico)*<br><b>ELISA</b> (> sensible)<br>> 2-3 DS<br>RO/LA: 2/1                                                                                            | Característicos de LES, LECSA y SS<br><b>Work up de Fotosensibilidad</b><br><b>Screening para ciertas formas de LES:</b><br>❖ LES inicio tardío 80%*<br>❖ LES-LECSA con FAN (-) 70%*<br>❖ LECSA 70%*<br>❖ LEN 95%*<br>❖ Madres de niños con LEN 95%*<br>❖ LES-D<br>❖ LES con hipocomplementemia<br>❖ L pernio, Rowell (+ La + FR)<br><b>SS 50%*</b><br><b>Work up de Vasculitis idiopática</b> (SS subyacente) |                                                                                                                                                                       |
| Anti U1RNP                               | <b>Inmunodifusión Radial</b> (> específico)<br><b>ELISA</b> (> sensible)<br>> 2-3 DS                                                                                                           | Altos títulos<br><b>Diagnóstico de EMTC</b><br>Título (+) 100%, altos títulos.<br>(excluye otros AC)<br><br><b>Diagnóstico de LES</b><br>Título (+) 30%<br>(coexiste con otros AC)                                                                                                                                                                                                                             | Esclerodactilia (puffy fingers)<br>Raynaud<br>Dismotilidad esofágica<br>Baja incidencia de enfermedad renal<br>Disfunción pulmonar<br>Artritis no erosiva<br>Miositis |
| Anti Sm                                  | <b>Inmunodifusión Radial</b> (> específico)<br><b>ELISA</b> (> sensible)<br>> 2-3 DS                                                                                                           | <b>Diagnóstico de LES: No se encuentra en otra ETC</b><br>Título (+) 15-40%<br>Puede coexistir con U1RNP (en el LES)                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SNC<br>Renal<br>Fibrosis pulmonar<br>Pericarditis                                                                                                                     |
| Anti Scl-70<br>Enzima topo isomerasa-I   | <b>Inmunodifusión radial</b>                                                                                                                                                                   | <b>Diagnóstico de ESP</b><br>Título (+) 10-20%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Intersticiopatía pulmonar                                                                                                                                             |
| Anti centrómero                          | <b>Inmunodifusión radial</b>                                                                                                                                                                   | <b>Diagnóstico de CREST</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | < compromiso intersticial<br>> incidencia HTP 1º                                                                                                                      |

ANA (Anti nuclear Antibodies) = FAN (Factor anti nuclear)

### Patrones

| ANA (patrón) | Antígeno predominante | Enfermedad               |
|--------------|-----------------------|--------------------------|
| Periférico   | DNA                   | LES                      |
| Homogéneo    | DNA<br>Histonas       | LES<br>LES-D             |
| Nucleolar    | RNA nucleolar         | LES<br>ESP               |
| Centrómero   | Cinetocoro            | CREST                    |
| Moteado      | Ribonucleoproteínas   | LES<br>EMTC<br>SS<br>ESP |

| Indicaciones                                                                                                                                                                                                                  | Situaciones distintas a ETC con FAN positivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Work up fotosensibilidad</li> <li>❖ Base en pacientes con LED</li> <li>❖ Sospecha clínica de ETC</li> <li>❖ Base de fototerapia</li> <li>❖ Work up de vasculitis crónicas</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ancianos (aumenta con la edad)</li> <li>❖ Embarazo</li> <li>❖ Parientes de pacientes con ETC</li> <li>❖ Otras enfermedades autoinmunes (EJ: CBP, Tiroiditis autoinmune, etc)</li> <li>❖ Drogas (ej: procainamida, hidralazina)</li> <li>❖ Infecciones crónicas</li> <li>❖ Neoplasias</li> <li>❖ Personas sanas (Títulos positivos: 1/40 en 32%, 1/80: 13%, 1/160: 5%, 1/320: 3%)</li> </ul> |

### Bibliografía

1. Mutasim DF, Adams B. A practical guide for serologic evaluation of autoimmune connective tissue diseases. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 159-74.
2. Hefferman MP, Do JH, Mehta JM. Antinuclear Antibodies in Dermatology. Semin Cut Med Surg 2001; 20: 2-13.
3. Arturi AS, Marcos JC, Babini JC. Capítulo 3: Autoanticuerpos contra componentes nucleares. En: Laboratorio en Reumatología. Interpretación de las Pruebas de Laboratorio en Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Relacionadas. Editorial de Fundación Rontag, 1999.

## Utilidad de los métodos de diagnóstico complementarios de laboratorio en la asistencia de pacientes con enfermedades del tejido conectivo

Osvaldo D. Messina

Reumatólogo Jefe Reumatología HGA "C. Argerich"

El diagnóstico médico se basa habitualmente en la integración de datos clínico – semiológicos, de laboratorio y estudios complementarios ( imágenes ). Es decir que prácticamente en ningún caso, y las enfermedades reumatológicas no son una excepción, el diagnóstico se basa exclusivamente en un dato de laboratorio.

Así como la terapéutica es cada vez mas adecuada a cada paciente ( el viejo aforismo “no hay enfermedades sino enfermos “ mantiene toda su vigencia ), el diagnóstico médico continúa siendo una fina síntesis de evidencias clínicas, experiencia del medico participante y el aporte de los estudios complementarios .

Podemos dividir las alteraciones de laboratorio halladas en Reumatología en:

- *Cambios en reactantes de fase aguda*
- *Cambios en los elementos formes de la sangre*
- *Autoanticuerpos*
  - Factores reumatoideos*
  - Anticuerpos antinucleares*
- *Examen de liquido sinovial*

### Reactantes de fase aguda

Incluyen los cambios en la velocidad de sedimentación globular ( VSG) los valores de proteína C reactiva y niveles de alpha 2 globulinas. Su normalidad es muy rara en fases agudas de las ETC (enfermedades del tejido conectivo) aunque su elevación puede persistir por algún tiempo, una vez que el episodio agudo fue superado El uso de la proteína C reactiva cuantificada fue postulado para diferenciar aquellos pacientes con lupus sistémico e infección agregada de aquellos que solo presentan exacerbación de la enfermedad lúpica sin infección.

### Cambios en los elementos formes de la sangre

La alteración mas frecuente de la serie roja es la anemia normocítica y normocrómica o de los trastornos crónicos . También puede hallarse un componente ferropénico relacionado a pérdidas digestivas asociadas al uso de anti inflamatorios no esteroides, y menos frecuentemente, la característica anemia hemolítica autoinmune del lupus sistémico u otras ETC .

Por supuesto que leucocitosis es evocativa de estados infecciosos o efecto de los glucocorticoides ( con linfopenia relativa ). La forma de comienzo sistémico de la artritis reumatoidea ( enfermedad de Still ) cursa con leucocitosis con neutrofilia. Leucopenia puede hallarse en LES , síndrome de Felty y ser secundaria al efecto de los citostáticos

Trombocitosis puede hallarse en fases agudas de las enfermedades reumáticas, en especial en pacientes juveniles. Plaquetopenia puede ser frecuente en lupus sistémico activo y en síndrome antifosfolípido.

### Autoanticuerpos

Factores reumatoideos son inmunoglobulinas IgM o IgG con actividad anti IgG que pueden ser investigados por diferentes técnicas de aglutinación o ELISA. El 80 % de los pacientes con artritis reumatoidea los presentan en algún momento de la evolución de la enfermedad y correlacionan con una enfermedad erosiva y nodular. Por definición no se hallan en las espondiloartropatías seronegativas (EASN) .

Anticuerpos antinucleares son frecuentemente evidenciados en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, en especial en pacientes con lupus sistémico, síndromes de superposición, esclerosis sistémica , polimiositis y síndrome de Sjogren

Anticuerpos anti ENA ( antígeno nuclear extraíble ) fueron clásicamente hallados en pacientes con síndromes de superposición siendo característicos los anticuerpos anti Sm en pacientes con lupus sistémico y los anticuerpos anti RNP en pacientes con síndromes de superposición ( antes enfermedad mixta del tejido conectivo ).

Anticuerpos anti Ro y anti La son evocativos de síndrome de Sjogren. Anticuerpos anti Ro son hallados también en los casos de lupus neonata , en pacientes con lupus y ANA negativos y en lupus cutáneo subagudo .

Anticuerpos dirigidos contra en DNA nativo ( de doble cadena) son fuertemente evocativos de lupus sistémico . Su asociación con actividad de la enfermedad lúpica es menos clara.

### Examen de liquido sinovial

El análisis de líquido sinovial es muy importante para el diagnóstico de artritis sépticas y cristálicas mediante su examen por microscopía de luz polarizada.

# CURSO DE RADIOLOGÍA

## DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES EN LA VÍA AÉREA SUPERIOR

Dr. Gabriel Díaz

**Dr. Gabriel Díaz**

*Diagnóstico por Imágenes*

*Hospital Italiano de Buenos Aires*

### METODOS POR IMAGENES

- **RX SIMPLES:**

FNP (Caldwell): Senos frontales y etmoidales.

MNP (Waters): Senos maxilares.

- **TOMOGRAFIA COMPUTADA**
- **RESONANCIA MAGNETICA**
- **OTROS: ECO, AD, MN, PET, Intervencionismo.**

### ..... TOMOGRAFIA COMPUTADA

- Es el método más utilizado luego de las RX.
- Mucho detalle de estructuras óseas
- Menos detalle de partes blandas.
- Reconstrucciones multiplanares y tridimensionales: Muy útil en traumatismos, estenosis de vía aérea, etc.
- Endoscopía virtual.

### ..... RESONANCIA MAGNETICA

- \* Uso creciente en cabeza y cuello.
- \* Mucho detalle de tejidos blandos.
- \* Indicaciones:
  - **Tumores.**
  - **Diagnóstico**
  - **Estadificación (Invasión locoregional y a distancia)**
  - **Diagnostico diferencial entre inflamación y Tu**
  - **Estudio de la médula ósea.**

## FOSAS NASALES Y SENOS PARANASALES

### ANATOMIA

**PARED EXTERNA DE LAS FOSAS NASALES:** Participan en su conformación diversos huesos:

- Maxilar superior.
- Unguis.
- Lamina vertical del palatino.
- Ap. Pterigoides del esfenoides.
- Masa lateral del etmoides.
- Cornetes y meatos.

.....  
Senos Frontales

- No se neumatizan antes del fin del 2º año de vida. Finalizan su neumatización alrededor de los 10-12 años.

.....  
**COMPLEJO OSTIOMEATAL**

- Es una vía de ventilación y drenaje:

PARTICIPAN EN SU CONFORMACIÓN:

- a) **3 estructuras:** *Apófisis unciforme, Cornete medio, Bulla etmoidal.*
- b) **3 espacios:** *Infundíbulo etmoidal, Hiato semilunar, Meato medio.*

### MALFORMACIONES CONGENITAS

- No confundir con las *variantes anatómicas* tan frecuentes en la pared externa de las fosas nasales.
- **Hipoplasia y agenesia sinusal**
- **Síndrome de Treacher-Collins (Agenesia maxilar)**
- **Síndrome de Kartagener (Rinosinusitis crónica)**
- **Síndrome de Gardner (Osteomas)**
- **Síndrome del nevus basocelular (Ameloblastomas)**
- **Neurofibromatosis de Von Recklinghausen (osteolisis)**
- **Fibrosis quística (Rinosinusitis crónica, mucocelos y pólipos en un niño siempre hay que pensar en ella...)**
- **Atresia de coanas: Unilateral 65% Bilateral 35%**

**Hipoplasia o agenesia sinusal:**

- **Frontal, esfenoidal. + frec. Puede ser considerado una variante normal.**
- **Maxilares y etmoidales: Siempre anormal, ya que su neumatización es constante.**
- \* Hipoplasia seno maxilar:
- **Ostium mas estrechos lo que lo predispone a la obstrucción (asociación con sinusitis crónicas.)**
- **Mayor grosor de pared ósea.**
- **A veces difícil mediante RX diferenciar una agenesia de una hipoplasia con velamiento completo. En estos casos es útil la TC**

### PATOLOGÍA

#### SINUSITIS

- \* Sinusitis *sin obstrucción* de la vía de drenaje sinusal. Se deben a una agresión directa de la mucosa sinusal y causan una disfunción ciliar transitoria o permanente. Las causas son **infecciones, tóxicos ambientales, alergia, vasculitis**, etc.
  - \* Sinusitis *con obstrucción* de la vía de drenaje sinusal secundaria a:
    - a) Malformaciones congénitas.
    - b) Tumores
    - c) También las infecciones, alergias, etc, cuando a través de la hipertrofia de la mucosa provocan obstrucción.
- .....



## Tratamiento

- \* Sinusitis **sin obstrucción** de las vías de drenaje: Tratamiento médico:
  - **Antibióticos**
  - **Antialérgicos o descongestionantes.**
- \* Sinusitis **con obstrucción** y que **no** responden al tratamiento médico:
  - **Cirugía endoscópica funcional.**

## ETIOLOGIA INFECCIOSA:

- La mayoría de las sinusitis agudas tienen el antecedente reciente de una infección viral de las VAS.
- Tumefacción mucosa de fosas nasales (rinitis).
- Dos a tres por año: 0,5% complicadas con sinusitis.

## INFLAMACIONES RINOSINUSALES

### DIAGNOSTICO:

- \* Rx simples:
  - **Inician el estudio.**
  - **Control del tratamiento.**
- \* TC - RMI
  - Cuando las Rx dejan dudas diagnósticas o cuando no hay adecuada correlación de las imágenes con la clínica.
  - **Complicaciones.**
  - **Sospecha de un tumor.**

## HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN LAS SINUSITIS:

- **VELAMIENTO.**
- **HIPERTROFIA MUCOSA.**
- **COLECCIÓN LIQUIDA - NIVEL HIDROAEREO.**
- **POLIPOS**
- **QUISTES**
- **REACCION DEL HUESO VECINO.**

| <i>Tomografía computada en la evaluación del complejo ostiomeatal</i> |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Imprescindible cuando se planifica una cirugía.</li><li>• El objetivo de la cirugía endoscópica funcional es la eliminación de la patología que obstruye el drenaje de las secreciones sinusales.</li></ul> |



## COMPLICACIONES DE LAS SINUSITIS

- BAJO GRADO DE AGRESIVIDAD:
  - **Quistes de retención mucosa.**
- GRADO INTERMEDIO:
  - **Pólipos**
  - **Mucoceles**
- ALTO GRADO DE AGRESIVIDAD:
  - **Osteomielitis**
  - **Invasiones regionales (Orbita y endocráneo)**

Pólipos:

- Son las lesiones expansivas más habituales en la cavidad nasal.
- Asociación:
  - **Alergia**
  - **Rinitis vasomotora**
  - **Rinosinusitis infecciosa**
  - **Otras: DBT, FQP, Tóxicos (Ni,etc).**
- Alrededor del 20 % de los pacientes con pólipos nasales son asmáticos y a la inversa, alrededor del 30 % de los asmáticos tienen pólipos.

| TOMOGRAFIA COMPUTADA Y                                                                                                                                              | RESONANCIA MAGNETICA |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>CONTRASTE ENDOVENOSO:</b></li></ul>                                                                                      |                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>– <b>iodo (TC)</b></li><li>– <b>GADOLINIO (RMI)</b></li></ul>                                                                 |                      |
|                                                                                                                                                                     |                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Las <i>infecciones - inflamaciones</i> tiñen periféricamente.</li><li>• Los <i>tumores</i> tiñen en forma difusa.</li></ul> |                      |
|                                                                                                                                                                     |                      |

## RINOFARINGE

### ANATOMIA

#### CAVUM NORMAL CON LA EDAD:

- **CONCAVO – PLANO**
  - RN – 6 meses de vida:
- **CONVEXO**
  - 6 meses – pubertad:
- **CONCAVO - PLANO**
  - Adulto

#### PATOLOGÍA

- **MALFORMACIONES CONGENITAS:** Quiste deThornwaldt, Meningoceles, Fístulas.
- **INFLAMACIONES:** Hipertrofia adenoidea, Pólipos, Abscesos retrofaríngeos, Enf. Granulomatosas.
- **TUMORES:** Benignos (ej. Fibroangioma juvenil). Malignos (ej. Carcinoma).
- **TRAUMATISMOS, CUERPOS EXTRAÑOS.**

## UTILIDAD DE LOS METODOS POR IMÁGENES EN EL TORAX

Profesor Dr. Alberto C Seehaus  
Jefe Diagnóstico por Imágenes Htal. Italiano

### Métodos de Diagnóstico por Imágenes en el Tórax.

**RADIOLOGÍA** : PRIMER EXAMEN GENERALMENTE SOLICITADO EN UN PACIENTE CON PATOLOGÍA TORÁCICA

#### MODALIDADES

- Rx convencional
- Rx digital.
- TV convencional.
- TV digital.

ECOGRAFIA: UTIL EN LA EVALUACIÓN DE DERRAME PLEURAL Y COMO GUIA PARA DRENAJE

#### MODALIDADES

- Convencional.
- Doppler color.
- Endocavitaria.
- Ecocardiografía

#### TOMOGRAFÍA COMPUTADA: DIFERENTES MODALIDADES

70 TC convencional.

80 TCAR

90 TCH o Espiralada

|         | RX | ECO | AD  | TC  | RM  | MN  | PET      |
|---------|----|-----|-----|-----|-----|-----|----------|
| Pulmón  | XX |     |     | XXX |     | X   | XXX      |
| Pleura  | X  | XX  |     | XX  | XX  |     | XXX      |
| Med     | X  | X   |     | XXX | XXX | X   | XXX      |
| CV      | X  | XX  | XXX | XX  | XX  | XX  | XX       |
| Huesos  | XX |     |     | XXX | XXX | XX  | XXX      |
| Función |    |     |     |     | XX  | XXX | XXX<br>* |

#### TCH : VENTAJAS

- Velocidad:** pacientes críticos, niños, anestesia, estudios que requieren alta velocidad de adquisición. Minimiza artefactos por movimientos
- Volumen:** no se pierde información, imágenes multiplanares, 3D, endoscopía virtual.

## ENDOSCOPIA VIRTUAL

- Sinergismo con la tc y la broncoscopia.
- No las reemplaza.
- Agrega información importante para tomar conductas o realizar procedimientos.

## RM: UTILIDADES

- Raquis y canales paravertebrales.
- Masa del mediastino.
- Vértice pulmonar y cuello.
- Paredes y diafragma.
- Angio RM.
- Corazón.

## PET: CARACTERÍSTICAS

- ☐ FDG
- ☐ costo efectivo
- ☐ disminuye falsos negativos y positivos
- ☐ aumenta sensibilidad y especificidad
- ☐ mayor utilidad en patología oncológica

## PATOLOGÍA PULMONAR ASOCIADA A TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS Y ALÉRGICOS

### LES

- Compromiso pleural (50% a 60%)
  - Derrame pleural (uni o bilateral)
  - Derrame pericárdico
- Compromiso pulmonar entre 3% y 7%
  - neumonía, hemorragia, neumonitis lúpica aguda, EAP
- Fibrosis pulmonar: menos frecuente que en AR o esclerodermia
- Pérdida volumen pulmonar: por disfunción diafragmática

### AR

- Afectación pleural: lesión más frecuente
  - Derrame ( generalmente unilateral)
  - Engrosamiento pleural
  - Pericarditis y nódulos subcutáneos
- Fibrosis pulmonar: 2%- 9% pacientes ( bases)
- AR + fibrosis pulmonar: riesgo aumentado de cáncer pulmonar
- Nódulos pulmonares: poco frecuentes. Generalmente presentes en enfermedad avanzada (asociada con nódulos subcutáneos)
  - Múltiples, bien circunscriptos. pueden cavitarse.
- Reabsorción porción distal clavículas
- Pacientes con AR: aumento incidencia bronquiolitis obliterante y Boop

## ESCLERODERMIA

- Fibrosis pulmonar: hallazgo mas frecuente ( 20%-65% pacientes)
- Áreas en “vidrio esmerilado”, nódulos subpleurales, panalización y bronquiectasias por tracción
- Aumento incidencia Ca. pulmón.
- Compromiso esofágico: dilatación, disfunción ( neumonía aspirativa)

## **DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS**

- Fibrosis intersticial ( bases)
- Áreas en “vidrio esmerilado”
- Boop
- Neumonía aspirativa por disfunción musculatura faringea
- Alteración diafragmática , reducción volumen pulmonar y atelectasias basales

## **SÍNDROME HEMORRÁGICO PULMONAR**

- “Salida de sangre de la microvasculatura pulmonar a los espacios alveolares”
- -Con compromiso sólo pulmonar ( hemosiderosis pulmonar idiopática)
- -Asociada a compromiso renal ( Sde. Goodpasture)
- -Asociada a enfermedad multisistémica ( Wegener)
- -Asociada a alteraciones de la hemostasia ( leucemias)

## **ENFERMEDAD PULMONAR DIFUSA**

### **Zonas superiores:**

- Silicosis.
- Neumoconiosis.
- Sarcoidosis.
- Histiocitosis X.
- Espondilitis anquilopoyética.

### **Zonas inferiores:**

- Neumonía crónica intersticial.
- F.P.I.
- Asbestosis.
- Fibrosis secundaria a collagenopatías.

### **Centrales:**

- Edema pulmonar.
- Proteinosis alveolar.
- Linfoma.
- Sarcoma de kaposi.

### **Periféricas:**

- F.P.I.
- Neumonía crónica intersticial.
- B.O.N.O.
- Neumonía eosinofílica.

## **Volumen Pulmonar**

### **• Reducido:**

- F.P.I.
- Neumonía crónica intersticial.
- Asbestosis.
- Enfermedad colágeno vascular.

### **• Normal:**

- Sarcoidosis.
- Histiocitosis.

- **Aumentado:**
- Linfangioleiomiomatosis.

### **Adenomegalias Asociadas. (TC mas sensible)**

- Silicosis.
- Sarcoidosis.
- Linfoma.
- Linfangitis carcinomatosa.
- F.P.I.
- Neumonitis por hipersensibilidad.
- Linfangioleiomiomatosis.
- Enfermedad colágeno vascular.

### **ROL DE LOS METODOS POR IMÁGENES EN LAS INFECCIONES PULMONARES**

No determinan el agente etiológico (un mismo germen puede producir distintos cuadros radiológicos)

- Confirma la presencia de lesiones pulmonares
- Indica su extensión
- Detecta complicaciones
- Sirve para control del tratamiento
- Sirve como guía de biopsia

### **HALLAZGOS**

- Áreas con aumento en la atenuación ( condensación) con o sin broncograma aéreo ( neumónico, bronconeumónico, difuso)
- nódulos o masas pulmonares
- cavidades (abscesos, cavernas, neumatoceles )
- alteración en la ventilación (atelectasias, atrapamiento aéreo)
- compromiso pleural( derrame, empiema neumotórax)
- adenopatías
- secuelas (bronquiectasias, granulomas, trazos fibrosos, calcificaciones, etc.)

### **PET en CANCER de PULMON INDICACIONES**

- Nódulo Pulmonar Solitario
- Estadificación y Reestadificación (cambio de estadio de TAC en el 40% de los ptes.)
- Respuesta al Tratamiento. Pronóstico
- Diagnóstico Diferencial Fibrosis o Necrosis vs. Recidiva
- Seleccionar sitios para biopsia (hasta un 30% de ptes con biopsias negativas tienen cáncer)
- **PET sensibilidad 90-95% para detectar nódulos malignos**
- **Modifica la conducta en más de 1 de cada 3 pacientes oncológicos**
- **Costo efectivo**

## CONCLUSIONES

- **Rx:** Sigue siendo un método barato y sensible. Todos sus pacientes pueden evaluarse y seguirse. Tener en cuenta los elementos expuestos.

- **TC:**

- **Casos recurrentes que requieren Tratamiento endoscópico.**
- **Dudas diagnósticas luego de una adecuada evaluación.**
- **Demuestra el sitio exacto y la magnitud de la enfermedad, disminuyendo complicaciones quirúrgicas.**

- **RMI:** En general, papel limitado en las sinusitis.

- **Importante para la valoración de complicaciones intracraneanas de la sinusitis y para distinguir los trastornos inflamatorios de los tumorales.**

## BIBLIOGRAFÍA:

- a) Som P.M. et al. Ed. Mosby. Radiología de cabeza y cuello.
- b) Eleta F., et al. Diagnóstico por Imágenes en Medicina. Cara y Cuello.
- c) Laine F.J., Smoker R.: The ostiomeatal unit and endoscopic surgery; anatomy, variations, and imaging findings in inflammatory diseases. AJNR 1992; 159:849-857.
- d) Lanzieri C.F., Shah M.; Krauss D., et al: Use of gadolinium enhanced MR imaging for differentiating mucocoeles from neoplasms in the paranasal sinuses. Radiology 1991; 178:425-428.

# EPOC

## CONDUCTA TERAPEUTICA EN EPOC

Dra Alicia de la Canal

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica continúa siendo una importante causa de morbi-mortalidad. Por lo tanto es fundamental la detección temprana para establecer su tratamiento.

La EPOC es una enfermedad progresiva caracterizada por un deterioro del flujo aéreo y frecuentes exacerbaciones.

Dentro de su tratamiento podemos efectuar una división: tratamiento médico y tratamiento quirúrgico.

Dentro del tratamiento médico agregamos otra subdivisión: farmacológico y no farmacológico.

Tratamos el EPOC para:

- Disminuir la velocidad de declinación de la función respiratoria.

- Aliviar los síntomas.

- Disminuir las exacerbaciones.

- Disminuir las internaciones.

- Mejorar la calidad de vida.

- Mejorar la expectativa de vida.

La conducta terapéutica no farmacológica más importante es el

### **Cese del tabaquismo**

- Es la forma más efectiva de mejorar la EPOC.

- Ayuda a mejorar la declinación de VEF1.

- Antes de tener éxito el fumador realiza 3-4 intentos.

- Programa con el paciente.

- Grupos de apoyo.

- Material de autoayuda.

- Citas de seguimiento.

- Terapia de reemplazo nicotínico con chicles o parches.

- Antidepresivos: bupropion.

### **Terapia de reemplazo nicotínico**

- Reduce los síntomas de abstinencia

- La dosificación se ajusta a cada fumador

- Medios:

  - Chicles

  - Parches

  - Inhalador en spray

### **Antidepresivos**



Bupropion

Se inicia 2 semanas antes de la fecha determinada para dejar de fumar

Se mantiene durante 7-12 semanas

Está contraindicado:

Convulsiones

Anorexia

Bulimia

Los que reciben IMAO

Tratamiento combinado parches y bupropion: 18% de abstinencia continua

## Educación

Asesoramiento para dejar de fumar.

Fisiopatología de EPOC y síntomas.

Fundamentos del tratamiento.

Uso de medicamentos y de aparatos de inhalación.

Importancia de la vacunación.

Programa de ejercicios y asesoramiento en nutrición.

Signos de exacerbaciones.

## Kinesiología respiratoria

Disminuye la disnea

Mejora la eficiencia de los músculos respiratorios

Mejora la eliminación de secreciones

Mejora la calidad de vida

Se efectuarán programa de entrenamiento con una duración de 2 meses

## Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores:

Reducen el tono muscular de la resistencia en la vía aérea

**Ipratropio** : disminuye el tono colinérgico en la vía aérea proximal

**Bromuro de tiotropio** : más potente  
acción más prolongada  
1 sola aplicación por día

**Agonista beta 2** : estimula el AMP cíclico

**Agonista beta 2 de acción prolongada :**

1aplicación cada 12 hs . La iniciativa GOLD los ha colocado de elección

**Teofilina :** es efectiva en EPOC pero debido a su potencial tóxico se prefiere utilizar inhalatorios.

**Corticoides inhalatorios:** en los pacientes que mejoraron su VEF1 con la utilización de corticoides orales o en los que presentan exacerbaciones frecuentes.

**La iniciativa GOLD** difundió el listado de drogas utilizadas según la etapa de EPOC que se transcriben.

| Leve                                            | Moderado                                                     | Severo                                                       | Muy Severo                                                   |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Vacunación                                      | Vacunación                                                   | Vacunación                                                   | Vacunación                                                   |
| Broncodilatador de acción corta según necesidad | Broncodilatador de acción corta según necesidad              | Broncodilatador de acción corta según necesidad              | Broncodilatador de acción corta según necesidad              |
|                                                 | Tratamiento regular con broncodilatador de acción prolongada | Tratamiento regular con broncodilatador de acción prolongada | Tratamiento regular con broncodilatador de acción prolongada |
|                                                 |                                                              | Corticoides inhalatorios                                     | Corticoides inhalatorios                                     |
|                                                 |                                                              |                                                              | Oxigenoterapia crónica<br>Considerar tratamiento quirúrgico  |

**Antibióticos:** indicados en las exacerbaciones. No recomendado en el EPOC estable

**Mucolíticos:** los pacientes con esputo viscoso pueden beneficiarse, pero la utilidad es baja. Su uso no es recomendado.

**Oxigenoterapia prolongada :** indicada

En reposo: PaO2 de 55 mmHg o SatO2 de 88%  
PaO2 entre 55-59 mmHg o SatO2 89% con evidencia de 1 de los siguientes:  
Hipertensión pulmonar

Insuficiencia cardíaca congestiva  
Poliglobulia

Durante el ejercicio: PaO<sub>2</sub> de 55 mm Hg o SatO<sub>2</sub> 88%

**Tratamiento quirúrgico de EPOC:** Es muy importante efectuar una correcta indicación.

### **Transplante pulmonar**

Unilateral  
hasta 65 años

Bilateral  
hasta 55 años

Cardiopulmonar  
hasta 60 años

### **Neumoreducción**

#### **Indicaciones**

- 1-Disnea.
2. Heterogeneidad funcional (TC; V/Q).
3. Vef1  
    > 20%  
    < 35%.
4. DLCO > 25% < 60%.
5. CPT (Pletismografía) > 125% de Pred.
6. VR  
    (Pletismografía) > 250% de Pred.
7. Test de la marcha.

+ 150m: Rehabilitación hasta caminar 30´y/o  
    SAT 90% o más.

- 150m: Bicicleta + rehabilitación hasta soportar 30´en la cinta.

### **Contraindicaciones**

- Hipercapnia (Pco<sub>2</sub> > 50 mmHg).
- Cirugía torácica o pleurodesis previa.
- Fumador.
- Corticoideoterapia: >10-15 mg/día Prednisona.
- Enfermedades coexistentes
- Expectoración purulenta. Bronquitis crónica.
- Malformaciones torácicas.

## Diagnósticos Diferenciales en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Dr. Darío Ignacio Colombaro<sup>2</sup>

**EPOC en 1998, fue la cuarta causa de muerte en los EE.UU., con un total de 114.381 defunciones (82-87-89), superando a los accidentes con 94.828 muertos; antes del EPOC están, las enfermedades cardiovasculares con 724.269, el cáncer con 538.947 y accidentes cerebrovasculares 158.060 muertos. (52) En el 2000 la WHO, estimó en 2.74 millones las muertes por EPOC en el mundo. En 1990 ocupaba el lugar número 12° entre las principales enfermedades, se calcula que en el año 2020 ocupará el 5° lugar (52-53-81-83-107-118-152-197); entre 1985 a 1995 el número de visitas médicas por EPOC en EE.UU. se pasó de 9.3 millones a 16 millones y el número de hospitalizaciones fue de 500.000 personas, con un gasto de 14.7 U\$D billones. (84-85-107-117-118-211-233)**

El tabaquismo es la causa primaria de EPOC, en el mundo; en los EE.UU. 47,2 millones de personas fuman (el 28% de hombres y el 23% de mujeres. La WHO estima a 1,1 mil millones fumadores mundiales, aumentando a 1,6 mil millones antes del año 2025; sobre todo en los países de ingresos bajos y medios de renta per-capita, la cantidad de fumadores en estos países están aumentando en forma alarmante, sobretodo en la población en edad escolar. (86-88-97-99-100—101-102-103)

Los principales diagnósticos diferenciales que hay que tener en cuenta en el EPOC son: 1) Asma Bronquial, 2) Insuficiencia Cardíaca Congestiva, 3) Bronquiectasias, 4) Tuberculosis Pulmonar, 5) Bronquitis obliterante y 6) Panbronquiolitis difusa. (258)

En relación con el **asma bronquial**, es el principal diagnóstico diferencial del EPOC debido a la alta prevalencia de ambas enfermedades, en primer lugar haremos diferencias por su relación en varios aspectos a ser tenidos en cuenta por su **definición**: “El **ASMA** es un desorden inflamatorio crónico de la vía aérea en el que muchas células juegan un papel, en particular los mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En los individuos susceptibles son causa de episodios recurrentes de sibilancias, jadeo, opresión torácica y tos, particularmente de noche y / o mañana temprano. Estos síntomas están usualmente asociados a una difusa y variable limitación del flujo aéreo que es al menos parcialmente reversible ya sea espontáneamente o con tratamiento. La inflamación también causa un aumento agregado en la respuesta de la vía aérea a una variedad de estímulos”. (GINA,1995)(258). En 1997 el National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report, agrega y puntualiza otros elementos inmunofisiopatológicos como: 1) Denudación del epitelio de la vía aérea. 2) Deposición de colágeno subyacente a la membrana basal. 3) Edema. 4) Activación del mastocito. 5) infiltración inflamatoria celular (neutrófilos, especialmente en el comienzo súbito, exacerbaciones de asma fatal, eosinófilos, linfocitos Th2)”. Pero el “**EPOC** (257) se define por estar asociado con la limitación crónica del flujo de aire, que es no totalmente reversible, siendo progresiva y está producida por una anormal respuesta inflamatoria crónica de los pulmones, ocasionada por partículas nocivas o gases; pudiendo localizarse en la pequeña vía aérea (bronquitis crónica) y / o producir destrucción del parénquima pulmonar (enfisema); esta inflamación crónica causa remodelación y estrechamiento de la vía aérea”.

Una diagnóstico de EPOC se debe considerar en cualquier paciente que tenga síntomas de tos, producción del esputo, y disnea; y con una historia de exposición a los factores de riesgo para la enfermedad. El diagnóstico y severidad es confirmada por una espirometría. Se excluye de la definición a la bronquitis crónica, el enfisema, y el asma.”

Entre los **factores genéticos** podemos decir que el asma es una enfermedad poligénica (5q31.1, 5q32.33, 6p21.3, 7q35, 10q, 11q13, 12p14.24, 14q11.2, 17q11.12) en el 85% de los casos, con elevación de los niveles de Ig E total y específica), en el EPOC puede ser importante. En cuanto a este factor el déficit de  $\alpha_1$  antitripsina (91) en los pacientes que desarrollan EPOC en una edad joven (< 45 años) o que tienen antecedentes familiares fuertes de la enfermedad; es de valor identificar este déficit, y esto conduciría a la investigación de la familia o asesorarse. Una concentración de  $\alpha_1$  antitripsina, debajo de 15-20 % del valor normal es altamente sugestiva de deficiencia homocigota de dicha sustancia.

Hay que tener en cuenta que los **factores desencadenantes y de riesgo** en el asma pueden ser diversos alérgenos (dermatofagoides, epitelio de perro y gato, picadura de insectos, hongos aerógenos, pólenes), infecciones a predominio de virus, drogas antiinflamatorias y AAS, etc. (257) En el EPOC, juega un rol primordial el humo del tabaco, pero también agentes ocupacionales como el polvo y sustancias químicas (vapores, irritantes, humos), y la contaminación atmosférica interior / exterior y por último el estado socioeconómico. Además hay que tener en cuenta el crecimiento del pulmón y la hiperreactividad de la vía aérea. (86-88-97-99-100-101-102-103-104-108-109-110-111-112-113-114-115-116-220) Solo entre el 15-20% de los fumadores van a desarrollar EPOC. En cuanto a su **fisiopatología**, debemos tener en cuenta que tanto el asma como el EPOC (55-60-66-69-70-71-72-73-104) juegan un rol fundamental la inflamación.

---

<sup>2</sup> Médico de planta de la Sección Neumotisiología; Consultorio de Asma y Alergia; y Encargado del Consultorio de tabaquismo del Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich”, Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Presidente del Comité de Asma y Fundador de la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología “Buenos Aires”. Correspondencia: Defensa 1695 PB- dto. 3 (1143) Buenos Aires. Argentina. Tel. (054) 011-4307-3611 E-mail: [dcolum@lazar.com.ar](mailto:dcolum@lazar.com.ar)

En el **asma bronquial** el predominio celular son los eosinófilos, hay pequeño incremento de macrófagos, predominio de los linfocitos (CD4-T H2), con balance hacia Th<sub>2</sub>, y activación de los mast cells, y los mediadores químicos son: histamina, leucotrienos D4 (LTD4), IL(interleuquina) 4-5 y muchos otros; las consecuencias son fragilidad del epitelio, engrosamiento de la membrana basal, hipersecreción de mucus e hiperplasia glandular, en cuanto a la respuesta terapéutica los glucocorticoides inhiben la inflamación.

**En el asma, existe inflamación crónica de la pared bronquial con infiltración predominante de eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, plaquetas, mastocitos y linfocitos (CD4-T H2), existiendo evidencia de que las células inflamatorias progenitoras pueden proliferar en la submucosa bronquial. (49) Esto determina edema, vasodilatación con aumento del número de vasos sanguíneos y fibras nerviosas a lo largo de toda la vía aérea, depósito de colágeno debajo de la membrana basal del epitelio y en la submucosa, con hipertrofia e hiperplasia del músculo liso (masa muscular aumentada sobre todo en la gran vía aérea), y también hay una hipertrofia e hiperplasia de las glándulas mucosas y de las células superficiales secretoras de moco, consecuencia de la acción de citoquinas, mediadores, neuropéptidos y neurocitoquinas liberados por las células inflamatorias, las de los tejidos y las fibras nerviosas (1-2-3-4-5-36). El resultado es el engrosamiento de la pared, con la disminución de la luz bronquial y un proceso continuo de injuria sigue a la cicatrización, lo que en el largo plazo lleva a la fibrosis intraparietal (subepitelial), hallazgo casi constante en la vía aérea de asmáticos crónicos. Es notable en este sentido, la gran capacidad de las células epiteliales bronquiales para reparar una zona dañada y producir gran variedad de sustancias (factores de crecimiento, fibronectina, cito y quimioquinas) (50). Este conjunto de alteraciones, constituye tanto el sustrato histológico de las manifestaciones clínicas, como de los cambios en los parámetros funcionales de la vía aérea como es la hiperreactividad bronquial. (6-7-49)**

**Además, la inhibición de la apoptosis de los eosinófilos y macrófagos en el tejido afectados, son capaces de liberar factores de crecimiento con acción profibrótica. (8-9-10-37. Los fibroblastos son productores de colágeno y fibras reticulares y elásticas de la matriz extracelular, la que interactúa con las células inflamatorias. (38)**

La remodelación de la vía aérea, es en gran parte regulada por polipéptidos llamados factores de crecimiento, los que limitan su acción al micro medio en forma autócrina o parácrina y ejercen múltiples influencias: en el desarrollo tisular desde la embriogénesis, la hematopoyesis y la angiogénesis.

Entre ellos podemos destacar: el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ) que actúa como molécula estimulante de fibroblastos y de la expresión de  $\alpha$ V $\beta$ 1 y  $\alpha$ V $\beta$ 6 en el epitelio, cuyo crecimiento inhibe. Puede regular la iniciación y el fin de la inflamación, por lo tanto influye en la fibrosis local (cicatriz) y en la inmunosupresión, se origina en eosinófilos (sobre todo en el asma), fibroblastos, células epiteliales y macrófagos (39); el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que segregado por monocitos-macrófagos, eosinófilos (en especial en el asma) y células epiteliales y mesenquimáticas, estimula la migración de células conectivas y al músculo liso (reparación del tejido) y el epitelio, estando mucho menos aumentado en el asma que en fibrosis pulmonar; el factor de crecimiento epidermoide (EGF) que es superlativamente expresado por el epitelio, el endotelio, los macrófagos, las plaquetas, el músculo liso y las glándulas mucosas, juega un papel importante en el desarrollo pulmonar fetal, así como en la reparación epitelial luego de una injuria y en la angiogénesis; las endotelinas abundantes en el pulmón, liberadas por macrófagos, el endotelio y el epitelio son potentísimos bronco y vasoconstrictores en la circulación pulmonar, pudiendo a través de la activación de las células inflamatorias y su mitogénesis, liberar mediadores proinflamatorios y radicales oxígeno; la IL-11 que estimula la acumulación de miocitos, fibroblastos y miofibroblastos, por lo tanto aumenta el colágeno además de estimular la acción del TIMP 1, siendo producida por eosinófilos, fibroblastos y células epiteliales; el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF- I), que estimula a los fibroblastos y al músculo liso y por lo tanto promueve la síntesis de colágeno y es producido por el epitelio y el músculo liso; el factor activador de colonias de granulocitos y macrófagos, es un potente activador hematopoyético que regula el crecimiento, la maduración y la activación de numerosas líneas celulares, promoviendo la supervivencia de células inflamatorias (eosinófilos), también contribuye a la fibrosis, se origina en las células T, el músculo liso y los fibroblastos. (11-12-13-14-15)

La matriz extracelular intraparietal es normalmente degradada por metaloproteinasas (MMPs), que son enzimas proteolíticas cuya acción es contrarrestada por inhibidores tisulares producidos por los macrófagos alveolares (Timas), encontrándose en el asma bronquial un desbalance a favor de estos últimos, lo que contribuye al daño permanente del tejido. Las metaloproteinasas (MMPs) también están implicadas en la angiogénesis y la hiperplasia/hipertrofia del músculo liso. (40-41)

En el asma, la MMP 9 es producida por macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y células epiteliales.

En BAL (lavado bronquioalveolar) de asmáticos se ha comprobado aumento de TIMP 1, respecto a la suma de MMPs 1-2-3 y 9, lo que favorece la acumulación de matriz extracelular y por ende la fibrosis, habiéndose demostrado también, aumento de elastasa en esputos de asmáticos y en biopsias la red superficial de fibras elásticas aparece fragmentada y la profunda severamente alterada. (43-45) El macrófago alveolar de asmáticos, produce mayor cantidad de TIMP 1 que los de sujetos normales o de asmáticos tratados con corticoides. Los corticoides desarrollan su acción antifibrótica en la pared bronquial, reduciendo la producción de TIMP 1 o incrementando la de MMP 9. (2-16-17-42)

Pacientes con baja proporción entre MMP 9 y TIMP 1 evidencian baja respuesta a la terapia con corticoides (corticoideo resistencia).

Un dato sumamente interesante y con implicancias clínicas es la demostración de que los corticoides tópicos, inhalados, reducen también el grosor del colágeno cutáneo, ya que actúan sistémicamente. (18-19)

La migración, acúmulo y activación de células inflamatorias, resultado de un complejo proceso donde interviene gran número de mediadores químicos, cito y quimioquinas y moléculas de adhesión, tiene cierta tendencia a él auto perpetuación, pues las mismas células atraídas y activadas, segregan las sustancias responsables de tal acontecer. (1-2-8)

Como en todo proceso biológico, intervienen aquí de diversa manera, factores neurológicos. Del modo clásicamente admitido, a través de la vía neurovegetativa simpática (adrenérgica, local o sistémica desde la médula suprarrenal) o parasimpático (colinérgica) o por acción de fibras sensoriales no adrenérgicas ni colinérgicas que discurren junto a las vágales y segregan en sus terminaciones periféricas aferentes, neuropéptidos pro inflamatorios como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina o kininas, etc., o con propiedades relajantes del músculo liso como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), etc.

Asimismo es reconocida la actividad pro-inflamatoria de neurocitoquinas como el factor de crecimiento nervioso, que segregado por el sistema nervioso central y por células del aparato inmunológico como mastocitos y linfocitos, que a su vez poseen receptores para ella, como muchas otras células inflamatorias, conforma una nueva red entre el sistema nervioso y el aparato inmune. Se ha podido determinar que el nivel plasmático del factor de crecimiento nervioso en asmáticos, se halla aumentado en más de un 700% respecto a controles normales. (20-21-22-23)

Si bien la presencia y persistencia de un elevado número de eosinófilos, pone el sello característico a la inflamación alérgica, es indispensable para comprender los hechos que llevan a los cambios estructurales de la pared bronquial, considerar el papel de las otras células migrantes (3) y no olvidar que intervienen también activamente las constitutivas del tejido; como sucede con las células epiteliales dañadas, que además de producir factores de crecimiento, como hemos mencionado ya, generan mediadores y citoquinas proinflamatorios. Las células epiteliales de asmáticos, expresan con más facilidad citoquinas proinflamatorias, sobre todo ante la acción de noxas ambientales. (2-24-27)

Es fácil comprender que estos eventos determinen pérdida de distensibilidad por el edema de la mucosa, la hipertrofia del músculo liso, el pseudo engrosamiento de la membrana basal y la presencia de cicatrices, lo que produce rigidez de la pared. Agreguemos la disminución en la tracción elástica, que normalmente ejerce el parénquima pulmonar que rodea al bronquio y que podría contrarrestar la pérdida de luz provocada por la contracción del músculo liso, acción dificultada en este caso, por el obstáculo constituido por la presencia de inflamación y edema en la adventicia y aún más allá. Es de destacar, que en la pequeña vía aérea (< 2mm), el infiltrado eosinofílico es mayor en la adventicia y por fuera de ella, que en las capas mas internas. Esto se traduce en la anulación del aumento de diámetro de la vía aérea, que normalmente acompaña a todo aumento del volumen pulmonar. (25-26)

La acumulación de colágeno (Tipos I, III y IV), elastina, tenascina y fibronectina, depositados debajo de la membrana basal y la fibrosis concomitante, afectan la función de esta, la que en sí misma en realidad no está engrosada, pues sus componentes estructurales se conservan inalterados. (44) Esta aparición de una lámina reticular neoformada, que aumenta su volumen, se observa aún en asma leve y reciente y está producida por las células de la matriz de la submucosa, fibroblastos y miofibroblastos, no por las inflamatorias (eosinófilos-linfocitos). (1-19-25-26-27-28)

Los miofibroblastos son fibroblastos que expresan  $\alpha$  actino y estarían relacionados con el origen de las células musculares lisas, tendrían capacidad contráctil y están aumentados en muestras tomadas de pared bronquial de asmáticos atópicos, asociado esto con la magnitud del engrosamiento del retículo submembrana basal. (27) Se ha considerado, que el edema y el pseudo engrosamiento de la membrana basal, podrían llegar a tener algún aspecto beneficioso, en el sentido de proteger al epitelio del contacto con células, citoquinas, etc., y que la rigidez de alguna manera frena la broncoconstricción excesiva producida por la contracción del músculo liso, poniendo un límite al plegamiento de la mucosa, pero tal argumento es discutible en una anomalía encadenada a una serie de eventos patológicos. (25-46)

La intensidad de la remodelación de las vías aéreas y la formación de cicatrices en la pared es impredecible y varía mucho de un paciente a otro, por lo que no es raro encontrar individuos con largos años de obstrucción fluctuante, que conservan la posibilidad de revertir totalmente los parámetros espirométricos con un tratamiento adecuado, frente a otros que con similar afección, padecen una obstrucción fija que no cede, ni con los más enérgicos esfuerzos terapéuticos.

Es posible demostrar evidencias de obstrucción residual, en individuos asintomáticos que han padecido asma bronquial, tanto niños como adultos, esto se objetiva en la disminución del flujo en la parte media de la espiración (25-75%), lo que traduce el aumento de la resistencia periférica, la mayoría de las veces con un FEV1 normal. (51) Es imposible actualmente determinar la evolución de un paciente, en un sentido o en el otro, no siendo muy frecuente observar graves trastornos de la función respiratoria, en individuos que durante prolongados períodos han padecido asma bronquial. (25)

De todos modos, los aspectos básicos de los cambios estructurales que conducen a la obstrucción crónica son desconocidos y nuestra evidencia mayor es la evolución clínica.

Muchas investigaciones han demostrado que la disminución del FV1, con el tiempo, es hasta un 80% mayor en asmáticos que en individuos que no lo son y esto esta ligado a la labilidad y la exageración en la respuesta

bronquial, lo que también sucede en otras enfermedades obstructivas crónicas. (47) Algunas veces, estas alteraciones funcionales progresan a pesar de una terapéutica agresiva.

Otras complicaciones del asma que influyen en la irreversibilidad de la obstrucción son: las bronquiectasias, la fibrosis lineal pos-infección y pequeñas áreas de enfisema paraseptal y centrolobulillar. (25)

En el asma idiopática, intrínseca o no dependiente de Ig E. Aunque alérgenos con los que se tiene un primer contacto en la adultez, pueden sensibilizar, como sucede en el asma ocupacional, con los años los inhalantes comunes decrecen en importancia como nuevo factor sensibilizante.

Es común observar niveles normales de IgE, manifiesta eosinofilia y pruebas cutáneas negativas, cuándo la enfermedad se inicia en los adultos mayores o es desencadenada por medicamentos como suele suceder con los AINES (AAS), con aumento de eosinófilos en biopsia bronquial y BAL, estando esto asociado a obstrucción poco reversible e involucrando del 7 al 10% de los pacientes que padecen esta enfermedad. (25-30-31)

**El asma del adulto es más frecuente en mujeres y existe menos correlación con asma o alergia familiar y el que comienza después de los 50 años es más severa que el que se inicia en la infancia, con menos tendencia a la remisión y frecuente progresiva declinación de la función pulmonar con los años; siempre hablando de un curso clínico severo y manifiesta eosinofilia. No es raro detectar una virosis respiratoria precediendo el inicio de los síntomas.**

**La discusión acerca de la existencia real de “asmas”, donde no puede identificarse al agente externo causante de los síntomas, tiene mas de un siglo. Rackemann en 1940 la calificó como Asma Intrínseca en oposición a la Extrínseca, donde el papel de los alérgenos ambientales estaba sólidamente establecido.(34)**

La biología molecular permite señalar nuevas particularidades en este tipo de asma, como la predominancia de células T de memoria CD45RO+ en circulación. Además en asma extrínseca el material de biopsias bronquiales y el BAL revelan la presencia de linfocitos Th2 que producen IL3, IL4 e IL5, pero no IL2 o IFN $\gamma$ , en cambio en los asmáticos intrínsecos no alérgicos, además de presentar en estas muestras notable activación de las células T, estas producen elevados niveles de IL5 e IL2, moderados de IFN $\gamma$ , pero no IL4, lo que es incompatible con actividad Th2 “pura”. Como la IL4 es indispensable para la diferenciación hacia Th2 y también para la producción de IgE, su ausencia en asma intrínseca, explicaría los bajos niveles de IgE habituales en estos enfermos.

**Por lo tanto linfocitos CD4+ pueden producir IL 5, sin segregar al mismo tiempo IL 4; tal como se observa en la Neumonía Crónica Eosinofílica.**

**Los niños atópicos significativamente segregar elevados niveles de IL 4 y poco IFN $\gamma$  por parte de linfocitos T circulantes estimulados, en contraste con los obtenidos de asmáticos no atópicos o controles normales. Es interesante tener en cuenta, que tanto en asma intrínseca como ocupacional, se ha verificado un aumento de células T CD8+ activadas en la pared bronquial, (expresan en superficie CD25, HLA-DR y VLA-1) capaces de reconocer antígenos endógenos y asimismo estar normalmente involucradas en la respuesta a infecciones intracelulares, tumores o autoinmunidad. (25-30-31-32)**

De todos modos es probable que asmas extrínsecas de larga evolución, tomen un curso independiente de los primitivos alérgenos desencadenantes y se comporten de forma similar a la intrínseca, si son observadas en un estadio tardío.

Los fumadores no asmáticos tienen IgE elevada y eosinofilia, pero no aumento de eosinófilos en tejido pulmonar o en el BAL, como sucede en el asma, constatándose elevación de neutrófilos en estos sitios. (25-33)

En el **EPOC** (55-60-66-69-70-71-72-73-104) la celularidad predominante es el aumento de los neutrófilos, con gran incremento de macrófagos, predominio de los linfocitos CD8+; los mediadores químicos (57-59-67) son leucotrenos B4 (LTB4), interleuquina 8 (IL-8)(56-58) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ); las consecuencias son metaplasia escamosa del epitelio, hipersecreción de mucus e hipertrofia glandular; y en cuanto a la respuesta terapéutica a los glucocorticoides es poca o no tiene efecto. En algunos pacientes puede haber aumento de eosinófilos, sobretodo en las exacerbaciones. En esputo inducido y BAL se encontraron neutrófilos aumentados y activados de pacientes con EPOC, aunque el papel de neutrófilos en EPOC no está todavía claro. Los neutrófilos están también incrementados en fumadores sin EPOC. Los estudios inducidos del esputo también demuestran un aumento en el mieloperoxidasa (MPO) y el lipocalin humano del neutrófilos, indicando la activación del neutrófilo. Las exacerbaciones agudas de EPOC son caracterizadas por un aumento marcado en el número de neutrófilos en líquido del BAL, que puede contribuir a la destrucción parénquima y a la hipersecreción crónica del moco.

Los neutrófilos secretan varias proteinasas, incluyendo la: elastasas del neutrófilo (NE), el catépsin G del neutrófilo, y el neutrófilo proteinasa -3, en el cual puede contribuir a la destrucción del parénquima y al moco crónico.

La destrucción del parénquima del pulmón, por procesos inflamatorios, conduce a la pérdida accesorio de alvéolos, estrechamiento de las vías aéreas pequeñas y disminución de la elasticidad del pulmón; alternadamente, estos cambios, disminuye la capacidad de las vías aéreas de seguir siendo abiertos durante la espiración, la característica pueden variar de persona a persona.

En la patógena del EPOC hay un desbalance de proteinasas y de antiproteinasas (92-93-94) en el pulmón, además de tener en cuenta la tensión oxidativa (76). Los niveles de la proteína catiónica del eosinófilos (ECP) y de la peroxidasa del eosinófilo (EPO) en esputo inducido están elevados en EPOC, sugiriendo que los eosinófilos pueden ser degranulando. Los altos niveles del elastasas del neutrófilo (NE) encontrados a menudo en EPOC

pueden ser responsables de este degranulación. La exposición de células epiteliales nasales o bronquiales de voluntarios sanos al dióxido del nitrógeno (NO<sub>2</sub>), al ozono (O<sub>3</sub>), y a las partículas diesel del extractor da lugar a síntesis y al lanzamiento significativo de mediadores pro inflamatorios, incluyendo eicosanoides, citoquinas, y moléculas de adhesión.

**Sin embargo, algunos pacientes con EPOC también tienen asma y la inflamación en sus pulmones puede demostrar características de ambas enfermedades.**

Los cambios patológicos característicos de EPOC se encuentran en las vías aéreas centrales, las vías aéreas periféricas, parénquima del pulmón, y la vasculatura pulmonar. (77-78-79) Las varias lesiones son un resultado de la inflamación crónica en el pulmón, que alternadamente es iniciado por la inhalación de partículas nocivas y los gases, tales como los presentes en el humo del cigarrillo. El pulmón tiene mecanismos de defensa naturales y una capacidad considerable de repararse, pero el funcionamiento de estos mecanismos se puede afectar por los rasgos genéticos (ej: deficiencia de  $\alpha_1$  antitripsina) o la exposición a otros factores de riesgo ambientales (ej: infección, polución atmosférica), que pueden dar lugar a la inflamación crónica y las lesiones del parénquima. Las vías aéreas centrales incluyen la tráquea, los bronquios, y los bronquiólos mayor a 2-4 milímetros en diámetro interno. En pacientes con bronquitis crónica, un exudado inflamatorio del líquido y las células infiltra el epitelio que alinean a las vías aéreas centrales y las glándulas asociadas y el conducto. La inflamación crónica en las vías aéreas centrales también se asocia a un aumento en el número (metaplasia) del epitelial cúbico y de células escamosas; hay disfunción, daños, y pérdida de cilias; también secreción de moco y agrandamiento de glándulas submucosas. Además hay un aumento en la cantidad de músculo liso y de tejido fino conectivo en la pared de la vía aérea.; se observa degeneración del cartílago de la vía aérea e hipersecreción del moco. Los mecanismos de la hipertrofia de la glándula del moco y de la metaplasia de la célula del epitelio cúbico todavía no se han identificado en el humano, sino en animal de estudio; los irritantes incluyendo, el fumar cigarrillos pueden producir estos cambios. Los varios cambios patológicos en las vías aéreas centrales son responsables de los síntomas de la producción crónica de la tos y del esputo, que identifican al agente en el riesgo para EPOC y pueden continuar estando presentes a través del curso de la enfermedad. Así, estos cambios patológicos pueden estar presentes en las vías aéreas centrales o periféricas y el parénquima de pulmón.

Las vías aéreas periféricas incluyen los bronquios y los bronquiólos pequeños que tienen un diámetro interno de menos de 2 milímetros. Hay cambios similares que en las vías aéreas centrales: con exudado del líquido y esto produce exceso de moco en las vías aéreas debido a la metaplasia de la célula del epitelio cúbico, que ocasiona estrechamiento de la vía aérea, edema de la mucosa de la vía aérea debido a la inflamación.. Sin embargo, el cambio más característico de las vías aéreas periféricas de pacientes con EPOC es el estrechamiento de la vía aérea. La inflamación iniciada por el fumar cigarrillos y otros riesgos conducen a los ciclos repetidos de lesión y la reparación de las paredes de las vías aéreas periféricas con injuria es causada directamente por las partículas tóxicas inhaladas y los gases tales como, el humo del cigarrillo, o indirectamente por la acción de mediadores inflamatorios; esta lesión entonces inicia procesos de la reparación. Aunque la reparación de la vía aérea se entiende solamente en parte, se parece probablemente a que los procesos desordenados de la reparación pueden conducir al tejido fino a remodelación de la estructura y el funcionamiento alterados. El humo del cigarrillo puede deteriorar mecanismos de la reparación del pulmón, que pueden contribuir a la alteración estructural del pulmón. Incluso alterando los mecanismos normales de la reparación del pulmón.

En cualquier caso, este proceso de la lesión y reparación da lugar a remodelación estructural de la pared de la vía aérea, con el aumento de contenido del colágeno y de la formación del tejido fino de la cicatriz, que reduce la luz y las vías aéreas fijadas producto de la obstrucción. Las vías aéreas periféricas se convierten en el sitio principal de la obstrucción de vías aéreas en EPOC, con aumento en resistencia de las mismas.

En el EPOC hay también pérdida de retroceso elástico, con fibrosis en las vías aéreas periféricas, como a otra parte en el cuerpo, es caracterizado por la acumulación de las células mesenquimáticas, como son los fibroblastos y los miofibroblastos; y la matriz extracelular incompleta del tejido fino conectivo. Varios tipos de la célula incluyendo fagocitos mononucleares y células epiteliales pueden producir los mediadores que conducen este proceso. Los mediadores que conducen la acumulación de estas células y de la matriz incompleta se definen, incluyen a TGF-  $\beta$ 1, Insulina: como el crecimiento factor-1, fibronectina, factor plaqueta-derivado del crecimiento (PDGF), y otros involucrados.

En la mayoría de los EPOC el enfisema, más común de lesión es la destrucción del parénquima pulmonar, siendo la forma centrolobulillar, que implica la dilatación y destrucción de los bronquiólos respiratorios, estas lesiones ocurren con más frecuencia en las regiones superiores del pulmón en los casos más leves, pero en enfermedad avanzada pueden aparecer difusamente a través del pulmón entero y también implicar la destrucción del lecho capilar pulmonar. El otro tipo es el enfisema panacinar, que se extiende a través del acino, es la lesión considerada característica en deficiencia de  $\alpha_1$  antitripsina e implica la dilatación y la destrucción de los conductos y de los sacos alveolares, como así de los bronquiólos respiratorios; tiende a afectar las regiones más que superiores las bases del pulmón. Porque este proceso afecta generalmente a todos los acinos en el lóbulo secundario, también se refiere como enfisema panlobular. El mecanismo primario de la destrucción del parénquima de pulmón, en la deficiencia tanto del déficit de  $\alpha_1$  antitripsina y el producido por el tabaquismo, se piensa que hay un desequilibrio de proteinasas y de antiproteinases endógenos en el pulmón. La tensión oxidativa, es otra consecuencia de la inflamación, puede también contribuir a su producción. (62-63-64-65-68-74-75-80-93—106-120)



La hipertensión pulmonar es solamente probable de ser desarrollada en los pacientes que han presentado insuficiencia respiratoria. La medida de la presión arterial pulmonar no se recomienda en la práctica clínica, pues no agrega la información práctica más allá del resultado obtenido de un conocimiento de PaO<sub>2</sub>.

La función respiratoria del músculo, es medida generalmente registrando las presiones inspiratoria y espiratorias máximas de la boca. La medida de la fuerza espiratoria del músculo es útil en la determinación de pacientes cuando la disnea o las hipercapneas se sospecha la debilidad periférica del músculo.

El asma y el EPOC, pueden ser asintomático o tener **síntomas** importantes en un campo común, pero éstos son generalmente más variables en asma que en el EPOC. En el asma predomina la disnea, tos, sibilancias, con periodos de crisis agudas y periodos asintomáticos; y en el EPOC predomina la tos, expectoración y disnea. (96-119-121-173-174-181)

La tos crónica y la producción de esputo a menudo preceden el desarrollo de la limitación de corriente de aire a muchos años, aunque no todos los individuos con la tos y la producción de esputo van a desarrollar EPOC. Este modelo ofrece una oportunidad única de identificar aquella en peligro para el desarrollo del EPOC e intervenir cuando la enfermedad no es aún un problema de salud.

**La tos en general es crónica, puede presentarse intermitentemente o progresiva; a menudo presente a través del día; raramente solo nocturna. El esputo en general crónico su producción puede indicar EPOC. La disnea es progresiva (se empeora en un cierto plazo), puede ser persistente (presente cada día); descrito por el paciente como "aumentó esfuerzo de respirar," "pesantez," "hambre de aire," o "jadeando." Empeora en el ejercicio y durante las infecciones respiratorias.**

En el **examen físico** es raramente diagnóstico de EPOC, antes se le adjudicada un fenotipo característico como abogato azul o soplador rosado. Las muestras físicas de la limitación del flujo de aire no están generalmente presentes hasta que la misma ocurra en forma significativa en la función de pulmón, y su detección tiene una sensibilidad y una especificidad relativamente bajas. Un número de exámenes físicos pueden estar presentes en EPOC, pero su ausencia no excluye el diagnóstico. La cianosis central a la inspección, o la coloración azulada de las membranas mucosas, pueden estar presente, pero es difícil de detectar en luz artificial y en muchos grupos raciales. Las anomalías deformantes de la pared del tórax, reflejan la hiperinflación pulmonar considerada en EPOC, incluyen costillas relativamente horizontales, tórax de forma de "barriil", y abdomen que resalta. El aplanamiento de los hemi-diafragmas y el movimiento paradójico, se puede asociar al dibujo de la caja torácica, más baja la costilla en la inspiración, la matidez cardíaca es reducida, y el ángulo del esternal se ensancha. El aumento de la frecuencia respiratoria a menudo supera las 20 respiraciones por minuto y la respiración pueden ser relativamente superficial; habitualmente hay una disminución del flujo espiratorio y un pulmón más lento en el vaciado en los pacientes con EPOC. El uso de los músculos escalenos y de los esternocleidomastoideos, es otro indicador de la señal de agudeza, o un edema de miembro inferior puede ser una muestra de insuficiencia cardíaca derecha o paro cardíaco. La palpación y la percusión es a menudo inútil en EPOC. La detección del latido del ápice del corazón puede ser difícil debido a la hiperinflación pulmonar; está también conduce a la dislocación hacia abajo del hígado y a un aumento en la capacidad de palpar este órgano sin que ello esté agrandada. La auscultación en EPOC puede que haya disminución de los ruidos de la respiración, pero esto no es suficientemente característico para hacer el diagnóstico. La presencia de disnea durante la respiración es un indicador útil de la limitación del flujo de aire. Sin embargo, la disnea sin sibilancia es un índice de atrapamiento aéreo y de mal pronóstico por la gravedad.

En el asma, el examen físico puede ser normal, o presentar escasas o muchas sibilancias a la auscultación, o silencio respiratorio como en el EPOC, siendo de mal pronóstico producido por agotamiento muscular, debido al atrapamiento aéreo, en estos pacientes se observa tiraje, cornaje, uso de músculos accesorios de la respiración, cianosis, etc. En casos asintomáticos se puede pensar en hiperreactividad bronquial con síntomas de estornudos, prurito nasal y/o ocular, obstrucción nasal, hidrorrea acuosa, eccema o urticaria, etc; todos estos síntomas de atopia pueden inducir a pensar en hiperreactividad bronquial. Además hay que tener en cuenta que puede haber asma oculta en pacientes que desarrollan sibilancias o disnea con la risa, tos o al realizar ejercicio. (259)

Un objetivo principal del GOLD es de aumentar la conciencia entre la asistencia médica y que el paciente de importancia a estos síntomas; con mediciones espirométricas y evaluación de sus factores de riesgo.

La **función pulmonar** es indispensable para el diagnóstico, evolución, seguimiento, control y respuesta a la terapia indicada, valorando la reversibilidad de la misma, en ambas enfermedades. La aparatología usada puede ser desde la baja complejidad como el medidor de pico flujo hasta los de máxima complejidad como la pletismografía corporal (259)

Las medidas espirométricas esenciales para la diagnóstico y evaluación de los pacientes con EPOC y Asma (259) son: FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el 1er. segundo), FVC (capacidad vital forzada), y su relación FEV<sub>1</sub>/FVC, y en menor medida el FEF<sub>25-75%</sub> (flujo espiratorio forzado 25 y 75%); las medidas de la espirometría son evaluadas por comparación de tablas de referencia basadas en edad, altura, sexo, peso y raza.

Hay que tener en cuenta que en el asma bronquial hay una disminución de FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>1</sub> y FVC o normal, luego del uso de broncodilatadores se observa si hay reversibilidad de la vía aérea, Si a los 15-20 minutos el FEV<sub>1</sub> experimenta un incremento sobre el previo de un 15% o más, [aplicando la fórmula FEV<sub>1</sub> post-FEV<sub>1</sub> prev/FEV<sub>1</sub> prev X100] significa que el paciente tiene un componente de reversibilidad de su obstrucción, lo que es característico en el asma bronquial (test de broncodilatadores positivo) (en adultos para la positividad del test debe

exigirse adicionalmente un  $> 200$  ml del FEV<sub>1</sub>). También se puede considerar índice de reversibilidad de la obstrucción una mejoría de FVC del 15% o FEF<sub>25-75%</sub> del 30%.

Tal reversibilidad del FEV<sub>1</sub> no se observa en las enfermedades puramente restrictivas ni en el enfisema, por lo tanto en el EPOC permite diferenciarse del asma, pero hay algunos casos de EPOC en la cual hay reversibilidad de la vía aérea; como así hay asmáticos poco o no reversibles; también se observa esta falta de reversibilidad en bronquiectasias, fibrosis quística, tuberculosis. (61-105-122-123-152-182-183-217-225-226-227-228)

Al progresar el EPOC, se incrementa el grueso de la pared de la vía aérea, hay pérdida de alvéolos, y disminución del retroceso elástico del pulmón, con una disminución de FEV<sub>1</sub> y de FVC; y por lo tanto se produce una disminución del cociente de FEV<sub>1</sub>/FVC y esto es a menudo la primera muestra de la limitación del flujo de aire. El FEV<sub>1</sub> declina naturalmente con edad, pero el índice de declinación de los pacientes con EPOC es generalmente mayor que en los normales. Con el aumento de la severidad de la limitación de la circulación de aire, la espiración llega con un flujo limitado durante la respiración. Inicialmente, esto ocurre solamente durante ejercicio, pero también se ve más adelante con el progreso de la enfermedad. En paralelo a esto, hay aumentos de la capacidad residual funcional (FRC) debido a la combinación de la disminución de las características elásticas de los pulmones, al espasmo de la vía aérea, y a un elemento dinámico variable que refleja el patrón de respiración adoptado para hacer frente a los mecánicos deteriorados del pulmón; todo ello conduce a la hiperinflación pulmonar dinámica. El aumento en FRC puede deteriorar la función y la coordinación inspiratoria del músculo, aunque a la contractilidad del diafragma, puede estar alterado. Estos cambios ocurren mientras avanza la enfermedad pero se consideran casi siempre primero durante ejercicio, cuando el mayor estímulo metabólico es la ventilación que tensiona la capacidad de la bomba de la relación del ventilatoria de mantener intercambio del gas. El deterioro lleva a las alteraciones del intercambio gaseoso que se observan en el EPOC, por obstrucción de vías aéreas periférica, destrucción parénquima y de la vascular pulmonar, todo ello reducen la capacidad pulmonar para el intercambio del gas, produciendo hipoxemia y, más adelante, hipercapnia. La correlación entre las pruebas de función de pulmón y los gases de sangre arteriales es pobre, pero la hipoxemia significativa o la hipercapnia, es raro cuando FEV<sub>1</sub> es mayor de 1.00 litro. La hipoxemia está inicialmente solamente presente durante ejercicio, pero con el progreso de la enfermedad, el cociente de ventilación/perfusión (VA/Q) es el mecanismo principal después de la hipoxemia en el EPOC. En las vías aéreas periféricas, la lesión de la pared de la vía aérea se asocia con alteración de la VA/Q que hay una correlación significativa entre la inflamación bronquial y la distribución de la ventilación. En el parénquima, la destrucción del área superficial del pulmón por enfisema reduce el poder de la difusión e interfiere con el intercambio gaseoso. Las altas unidades de VA/Q representan probablemente regiones enfisematosas con la destrucción alveolar y la pérdida de vasculatura pulmonar.

La severidad del enfisema pulmonar aparece ser relacionada con la ineficacia total del pulmón como intercambiador gaseoso. Esto es reflejada por la buena correlación entre el poder de difusión del monóxido de carbono por litro del volumen alveolar (DLCO/VA) y la severidad del enfisema macroscópico. La ventilación reducida debido a la pérdida de retroceso elástico en el pulmón enfisematoso, junto con la pérdida del lecho capilar y la no homogeneidad generalizada de la ventilación, con áreas de VA/Q dan como resultado hipoxemia arterial. La relación entre las anomalías vasculares pulmonares y las relaciones de VA/Q se ha investigado en pacientes con COPD suave. Cuanto más severo el daño de la pared del alveolo, menos es la revocación de la vasoconstricción hipoxica por oxígeno, de la arteria pulmonar, cuando afecta la capa íntima, puede desempeñar un papel dominante en la determinación de la pérdida de respuesta vascular a la hipoxia que contribuye a unir una mala VA/Q. La hipercapnia crónica refleja generalmente la disfunción inspiratoria del músculo y la hipoventilación alveolar.

El EPOC puede acompañarse de hipertensión pulmonar por la hipoxemia (etapa III: COPD severo, PaO<sub>2</sub>  $< 8.0$  kPa o 60 milímetros hectogramo) e insuficiencia cardíaca derecha, si al progresar hay hipercapnea y se produce cor pulmonar.

El **diagnostico** de EPOC (173-174-181) se basa en una historia de la exposición a los factores de riesgo y a la presencia de la limitación del flujo de aire que no es completamente reversible, con o sin la presencia de síntomas. ¿Pacientes quiénes tienen tos crónica y producción del esputo, con una historia de la exposición a los factores de riesgo se debe probar la limitación del flujo de aire, incluso si no tienen disnea? Para el diagnostico y la severidad del EPOC, la espirometría es necesaria, es la más reproductiva, estandarizada, y objetiva de medir la limitación del flujo de aire. ¿FEV<sub>1</sub>/FVC  $\leq 70\%$  y un postbroncodilatador FEV<sub>1</sub>  $\leq 80\%$  predicho confirma la presencia de la limitación del flujo de aire que no es completamente reversible? Los médicos implicados en la diagnostico y la atención a los pacientes de EPOC deberá tener acceso a la espirometría. La medida de la presión de gases arteriales de la sangre se debe considerar en todos los pacientes con FEV<sub>1</sub>  $< 40\%$  predicho o las muestras clínicas sugestivas de falta respiratoria o de paro cardíaco derecho. En diagnostico del asma se basa en los antecedentes familiares y laborales, utopía, espirometría reversible y pruebas cutáneas positivas en el 80% de los casos, y evaluación de los síntomas en los primeros meses.

Por lo tanto la espirometría permite clasificar tanto al EPOC como al asma bronquial (256-257).

#### Clasificación del EPOC por severidad (GOLD)

| Estadios | Características |
|----------|-----------------|
|----------|-----------------|

|                |                                        |
|----------------|----------------------------------------|
| 0: Sin Riesgo: | Espirometría Normal, síntomas crónicos |
|----------------|----------------------------------------|

- (tos y esputo)
- I Leve :**  $FEV_1/FVC < 70\%$ ;  $FEV_1$  80% predichos.  
Con o sin síntomas (tos y esputo)
- II: Moderada:**  $FEV_1/FVC < 70\%$ ; 30% y  $FEV_1 < 80\%$   
predicho (IIA: 50% y  $FEV_1 < 80\%$   
predicho; IIB: 30% y  $FEV_1 < 50\%$   
predicho) Con o sin síntomas crónicos (tos,  
esputo y disnea)
- III: Severa :**  $FEV_1/FVC < 70\%$ ;  $FEV_1 < 30\%$  predicho  
o  $FEV_1 < 50\%$  predicted signos clínicos de  
insuficiencia respiratoria o cardíaca derecha  
o paro cardíaco.

#### Clasificación de Asma por severidad (GINA, 1998)

Estadio 1: Asma Intermitente  $FEV_1 > 80\%$  del teórico

Estadio 2: Asma Persistente leve  $FEV_1 > 80\%$  del teórico

Estadio 3: Asma Persistente moderada  $FEV_1$  60-80 % del teórico.

Estadio 4: Asma Persistente severa  $FEV_1 < 60\%$  del teórico

**El tratamiento a largo plazo del glucocorticoesteroides en EPOC se puede justificar actualmente solamente en pacientes con una respuesta constante, significativa del  $FEV_1$ , o con exacerbaciones repetidas. El más simple, y el potencialmente más seguro, manera de identificar a estos pacientes está por una prueba terapéutica con los glucocorticosteroides inhalados por 6 semanas a 3 meses, usando los criterios para la reversibilidad de un aumento  $FEV_1$  de 200 ml y el 15% basal anterior. La respuesta a los glucocorticosteroides se debe evaluar con respecto al postbroncodilator  $FEV_1$  es decir, el efecto del tratamiento con los glucocorticoesteroides inhalados debe estar además el tratamiento regular con un broncodilatador.**

Otras pruebas de función pulmonares, tal como curva flujo / volumen, medidas de difusión (DLCO), y medida de las capacidades pulmonares no son necesarias, sino que pueden proporcionar la información sobre el impacto de la enfermedad y pueden tener valor en incertidumbres de diagnóstico y la determinación de pacientes o de cirugía; y o en el adulto para hacer diagnóstico diferencial, ya que la DLCO disminuye en el enfisema.

También la radiografía de tórax, puede ser solicitada mas para descartar complicaciones tanto en el asma o como en el EPOC; en el asma puede ser normal o si esta en crisis se puede observar aumento de los espacios intercostales con horizontalización de las costillas; En el EPOC, hay hiperdistensión (diafragma aplanado, aumento del diámetro anteroposterior en la radiografía de tórax de perfil y de un aumento en del espacio de aire retroesternal), hay hipertransparencia de los pulmones, y aumento de la vascular pulmonar, la radiografía de tórax puede no ser diferencial de asma, salvo si hay enfermedad bullar esté presente. La tomografía computada (TAC) de tórax no se recomienda rutinariamente. Sin embargo, cuando hay duda sobre el diagnóstico de EPOC, la TAC de alta resolución (TACAR) pudo ayudar en el diagnóstico. También debe ser solicitada la TAC, si se piensa en un procedimiento quirúrgico tal como la cirugía de reducción de volumen pulmonar, bullectomía o trasplante de pulmón es provechoso su pedido. (202-203-204-205-206-207-208-209-210)

En cuanto al perfil bioquímico aparte de la determinación de gases en sangre y la determinación del hematocrito  $> 55\%$  puede detectarse policitemia especialmente en los fumadores.

En cuanto al **tratamiento** (94-132-239), tanto en el EPOC como en el asma se debe realzar educación del paciente y su familia, para conocer la enfermedad y usar adecuadamente la medicación prescrita (técnica inhalatoria correcta y cumplimiento de la misma) para así lograr el autocontrol y automanejo (a través del medidor de pico flujo)(258) y lograr en el reconocimiento de los factores de riesgo (tabaquismo y exposición a gases en el EPOC) y desencadenantes de crisis en el asma (infecciones virales, alérgenos, ejercicio, alimentos, tos, risa, etc.), y / o exacerbaciones agudas del EPOC (infecciones virales y bacterianas) (259).

Se usan en ambas patologías broncodilatadores beta 2 agonistas (146-149-150-153-154-157-161-162-236) como (salbutamol, fenoterol, terbutalina, etc) (evidencia A), y beta 2 agonistas de acción prolongada (salmeterol y formoterol) que dan una persisten acción de broncodilatación por 12 hs; anticolinérgicos (ipatropium -evidencia B, tiotropium) con mas eficacia en el EPOC que en el asma, y el uso asociados de estos con beta 2 agonistas (90-147-151-155-156-159), y teofilinas anhidras (148-158-160-237-238-240) a bajas dosis como antiinflamatorias, ya que las altas dosis son broncodilatadoras y su efecto terapéutico está cercano al rango de toxicidad; no caben dudas en usar corticoides inhalados (beclometasona, budesonida, fluticasona) (142-143-144-145-163-164-165-165-166-230-231-235) en el asma debido al rol de la inflamación, en el EPOC se puede realizar prueba terapéutica por 3 meses y observar el grado de reversibilidad de la vía aérea y evaluar la calidad de vida de los enfermos, el advenimiento de beta 2 agonistas de acción prolongada combinados en forma conjunta con corticoides inhalados, y no como terapéutica separada, proporcionan una mejoría de la función pulmonar en ambas patologías (257-258-259) a predominio del asma, también es notable en la calidad de vida del EPOC a pesar de no mejorar significativamente el  $FEV_1$ . La vía de administración de elección es la inhalatoria; sea en nebulizaciones, aerosoles presurizados, y / o polvo seco; la técnica de la inhalación es esencial en los pacientes

con EPOC pueden tener más problemas en la coordinación y eficaz penetración, más dificultades en utilizar un inhalador medido simple de la dosis (MDI) que los voluntarios sanos o un asmático más joven, menor dificultad presentan los dispositivos de polvo seco (diskus, turbohaler, etc); es esencial asegurarse de que la técnica del inhalador sea la correcta y volver a inspeccionar esto en cada visita. Para aquellos pacientes que presentan dificultades en realizar la técnica de inhalación se pueden usar aparte de los dispositivos con polvo seco, aerosoles con espaciadores o aerocámaras. Los corticoides orales son muy efectivos en el asma y en menor medida en el EPOC. No se usan antileucotrienos y cromoglicato de sodio en el EPOC, pero ellos son efectivos en el asma bronquial. (257-258)

El uso excesivo de beta 2 agonista produce falta de respuesta broncodilatadora esto se debe a la taquifilaxia, el agregado de glucocorticoides mejora la respuesta de los beta 2 agonista.. La combinación de un beta 2 agonista, con un anticolinérgico, y / o del teofilina puede producir mejoras adicionales en el pulmón función y calidad de vida. (90-147-151-155-156-159). Los mucolíticos tiene mas beneficio de uso en el EPOC que en el asma (174-176—177-178-). El aumento del número de drogas aumenta los costos, y una ventaja equivalente puede ocurrir aumentando la dosis de un broncodilatador cuando los efectos secundarios no son un factor limitador.

En las exacerbaciones del EPOC, son importante causa de consultas en los servicios de emergencia e ingresos en UTI e indicación de asistencia respiratoria (242-243-245-246-247-248-249-250-251-252), el uso de antibióticos (172-212-213-214-215-216-217-218-219-221-222-223-224-232-234-241-253-254-255-256) y una buena dosis adecuada broncodilatadores y antiinflamatorios de acuerdo a la severidad, y el uso de oxigenoterapia puede ser requerida en ambas patologías, pero el uso crónico esta indicada en el EPOC severo (199-200-201), en el cual su uso prolongado más de 12 horas mejora la calidad de vida de los pacientes.

Además tanto el asma y el EPOC necesitan de programas educativos (257-258) y de rehabilitación cardiopulmonar (134-135-136-137-138-139-140-141-192-193-194-195-196-198) que mejoran la calidad de vida, y en el EPOC se impone un programa de cesación de tabaquismo (124-125-126-127-128-129-130-131), y realizar vacunación antigripal y antineumococcica, ya que es una población de riesgo. (167-168-170-171).

Un escaso número de pacientes de EPOC se favorecen con cirugías de reducción de volumen, bullectomía (202-203-204-205) y trasplante pulmonar (206-207-208-209-210), en asma no hay ningunas indicaciones de cirugía.

Otros de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta es la **tuberculosis pulmonar** (258) que puede afectar la función de pulmón y dar sintomatología parecida, en áreas donde es frecuente la tuberculosis, puede conducir a la confusión en el diagnóstico de EPOC.

En los países en donde la tuberculosis es muy común, las anomalías respiratorias se pueden atribuir a esta enfermedad. Inversamente, donde ocurrió que la tuberculosis disminuyó grandemente, el diagnóstico posible de esta enfermedad se pasa por alto a veces. La bronquitis y bronquiolitis crónicas, y el enfisema ocurren como complicaciones de la tuberculosis pulmonar y son a menudo contribuidores importantes a los cambios mezclados de la función de pulmón característicos de tuberculosis. El grado de obstrucción de la vía aérea cambia en pacientes tratados con la tuberculosis pulmonar, aumenta con edad, la cantidad de cigarrillos fumados, y el grado de la enfermedad tuberculosa inicial, los pacientes con ambas enfermedades, ya sea EPOC que se le agrega la tuberculosis pulmonar, y viceversa. Por lo tanto, en todos los pacientes con síntomas de EPOC, una diagnóstico posible es considerar a la tuberculosis, especialmente en las áreas donde esta enfermedad se sabe ser frecuente. Las investigaciones para excluir tuberculosis deben ser una parte rutinaria del diagnóstico de EPOC, la intensidad de los procedimientos de diagnóstico dependiendo del grado de la superposición. La cultura de la radiografía de tórax y del esputo es provechosa en diagnóstico diferencial. Por lo tanto en la TBC puede ser afectada a cualquier edad, mas en poblaciones socioeconómicas pobres, hacinamiento e inmunodeprimido, en la radiografía de tórax se observa un infiltrado, se obtiene su confirmación con la baciloscopia positiva y / o cultivo, con reacción de mantoux positiva por encima de 15 mm.

En la **insuficiencia cardiaca congestiva** (258) hay disnea, tos, edema de miembros inferiores, ingurgitación yugular, 3er ruido, crepitantes bibasales a la auscultación, la espirometría da una insuficiencia ventilatoria restrictiva sin limitación del flujo de aire. La radiografía del tórax demuestra el corazón dilatado, edema pulmonar. También hay cor pulmonar con elevación de la presión venosa yugular, es a menudo difícil de determinar en pacientes con EPOC, debido a las oscilaciones grandes en la presión intratorácica.

El diagnóstico se basa en la clínica, la radiografía, el electrocardiograma, el ecocardiograma, cámara gamma con talio, y la proyección de imagen de resonancia magnética. Sin embargo, todas estas medidas implican inexactitudes inherentes de la diagnóstico.

Si se sospecha **bronquiectasias** (258) hay volúmenes grandes de esputo purulento, predominantemente matinal, disnea, sibilancias y tos.. Asociado comúnmente a la infección bacteriana. A la auscultación, roncus gruesos y sibilancias. En la Rx de tórax y TACAR demuestra la dilatación bronquial, con pared bronquial que esta engrosada.

La **bronquiolitis obliterativa** (258) es de inicio en una edad más joven que el EPOC, se ve en no fumadores. Hay historia de artritis reumatoidea e de historia de exposición a gases. La TAC de tórax en la espiración demuestra áreas hipodensas.

La **Panbronquiolitis difusa** (258) difundida en pacientes fumadores masculinos. Casi todos tiene una sinusitis crónica. En la radiografía de tórax y TACAR se ven hiperinsuflación y opacidades centrolobulillares difusas

## Bibliografía:

1. Pal F. *Fisiopatología del asma bronquial. En Alergia e Inmunología. Tomo I Asma Bronquial. AP Americana de Publicaciones. (84) Buenos Aires. 1994*
2. Qutayba A. Hamid and Eleanor M. Minshall. Molecular pathology of allergic disease I: Lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 105: 20-36. 2000
3. Leonard Bernstein. Asthma Pathogenesis and the Peripartetic Polymorphonuclear Granulocyte. *Chest* 110: 1138-9. 1996
4. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 13: 27-33. 1960
5. Beasley R. et al. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after provocation. *Am Rev Respir Dis* 139: 806-17. 1989
6. Roche et al. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1: 520-24. 1989
7. Huang et al. Enhanced proteoglycan deposition in the airway wall of atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 160: 725-9. 1999
8. Donna Bratton and Valerie Fadok (Editorial) "Their's but to do and die": Eosinophil longevity in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 103: 555-58. 1999
9. Vignola AM et al. Evaluation of apoptosis of eosinophils, macrophages and T- Lymphocytes in mucosal biopsy specimens of patients with asthma and chronic Bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 103: 563-73. 1999
10. Cohen JJ. Apoptosis: mechanisms of life and death in the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 103:548-54. 1999
11. Vignola A. et al. Growth Factors in the Remodelling of Asthma *ACI International* 10/5: 149-53. 1998
12. Bousquet et al. Asthma: A disease remodeling the airways. *Allergy* 47: 3-11. 1992
13. Whal SM. Transforming growth factor beta (TGF-beta) in inflammation: A cause and a cure. *J Clin Immunol* 12: 61-74 1992
14. Ross R. Platelet-derived growth factor. *Lancet* 1: 1179-82. 1989
15. Filep JG. Endothelin peptides: Biological actions and pathophysiological significance in the lung. *Life sci* 52: 119-33. 1993
16. Mautino G. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in bronchoalveolar lavage fluid from asthmatic subjects. *Am Respir Crit Care Med* 160: 324-30. 1999
17. Vignola A.M. et al Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1945-50. 1998.
18. Capewell S. et al. Purpura and derma thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *Br Med J* 300: 1548-51. 1990.
19. Wilson J.W. (Editorial) What causes airway remodelling in asthma? *Clin Exp Allergy* 28:534-536. 1998
20. Pal F. Factores neurológicos e interacción entre el sistema nervioso y los aparatos inmune y endócrino en la inflamación alérgica en: *Temas de Alergia e Inmunología* pag 163. AAIBA Buenos Aires. 1999
21. Aloe L. et al. The expanding role of nerve growth factor: from neurotrophic activity to immunologic diseases. *Allergy* 52:883-94. 1997
22. Baranuick J. Receptores nerviosos y asma *Allergy Proc.* 10: 8-15. 1996
23. Van der Velden V. et al Autonomic Innervation of Human Airways: Structure, Function, and Pathophysiology in Asthma. *Neuroimmunomodulation* 6:14559. 1999
24. Davies D. The epidermal growth factor receptor and its ligand family: their potential role in repair and remodelling in asthma. *Allergy* 54:771-83. 1999
25. Reed Ch. The natural history of asthma in adults: The problem of irreversibility *J Allergy Clin Immunol* 103:539-47. 1999
26. Fish J., Peters S. Airway remodelling and persistent airway obstruction in asthma *J Allergy Clin Immunol* 104:509-16. 1999
27. Holgate S. et al Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma *J Allergy Clin Immunol* 105:193-204. 2000
28. Haahtela T (Editorial) Airway remodelling takes place in asthma-what are the clinical implications? *Clin Exp Allergy* 27:351-53. 1997
29. Hoshino M. et al. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma *J Allergy Clin Immunol* 104:356-63. 1999
30. Godard Ph. Extrinsic and intrinsic asthma: still a matter for debate? *Clin Asthma Reviews* 1:19-22. 1997

31. Kroegel C. et al. Is there a place for intrinsic asthma as a distinct immunopathological entity? *Eur Resp J* 10:513-15. 1997
32. Sunyer J. et al. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma *J Allergy Clin Immunol* 95:699-706. 1995
33. Lebowitz M. Adverse effects of eosinophilia and smoking on the natural history of newly diagnosed chronic bronchitis. *Chest* 108:55-61. 1995
34. Rackemann F. Intrinsic asthma *J Allergy* 11:147-62. 1940
35. Nakamura Y. et al. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma *J Allergy Clin Immunol* 103:215-22. 1999
36. Dunnill M., et al. Comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema *Thorax* 24:176-9. 1969
37. Vignola A. et al. Release of transforming growth factor- $\beta$  and fibronectin by alveolar macrophages in airway diseases. *Clin Exp Immunol* 106: 114-9. 1996
38. Sheppard MN., et al. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. I Lung injury, inflammatory mediators, and fibroblast activation in fibrosing Alveolitis. *Thorax* 47:1064-74. 1992
39. Vignola et al. Transforming growth factor- $\beta$  expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:591-9. 1997
40. Rajah R., et al. Elevated levels of the IGF-binding protein protease MMP-1 in asthmatic airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 20:199-208. 1999
41. Stetler-Stevenson WG., et al. Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention. *J Clin Invest* 103:1237-41. 1999
42. Hoshino M., et al. Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase 9 in asthmatic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 102:783-8. 1998
43. Bousquet J., et al. Bronchial elastic fibers in normal subjects and asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1648-53. 1996
44. Roche WR., et al. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1:520-4. 1989
45. Carroll NG., et al. The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma. *Am J Crit Care Med* 161:244-8. 2000
46. Kips JC., et al. Airway wall remodeling: Does it occur and what does it mean? *Clin Exp Allergy* 29:1457-66. 1999
47. Panhuysen CI., et al. Adult patients may outgrow their asthma: a 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1267-72. 1997
48. Orsida BE., Vascularity in asthmatic airways: relation to inhaled steroid dose. *Thorax* 54:289-95. 1999
49. Vignola A. et al., Tissue remodeling as a feature of persistent asthma *J Allergy Clin Immunol* 105:1041-53. 2000
50. Holgate ST., et al. The bronchial epithelium as a key regulator of airway inflammation and remodeling in asthma. *Clin Exp Allergy* 29:90-5. 1999
51. Wagner EM., et al. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 141:584-8. 1990
52. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1998. Available from: URL: [www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/sei/other/cht-book/htm](http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/sei/other/cht-book/htm)
53. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy lessons from the global burden of disease study. *Science* 1996; 274:740-3.
54. *World health report*. Geneva: World Health Organization, 2000. Available from: URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>
55. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:893-8.
56. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530-4.
57. Pesci A, Balbi B, Majori M, Cacciani G, Bertacco S, Alciato P, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12:380-6.
58. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K, et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112:505-10.

59. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996;90:79-85.
60. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *BMJ* 1985; 291:1235-9.
61. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298:1277-81.
62. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291:755-8.
63. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, Wiggs BJ, Kennedy S, Hogg JC. Morphology of peripheral airways in current smokers and ex-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:474-7.
64. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:922-7.
65. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:833-8.
66. Li XY, Brown D, Smith S, MacNee W, Donaldson K. Short-term inflammatory responses following intratracheal instillation of fine and ultrafine carbon black in rats. *Inhal Toxicol* 1999; 11:709-31.
67. Monn C, Becker S. Cytotoxicity and induction of proinflammatory cytokines from human monocytes exposed to fine (PM<sub>2.5</sub>) and coarse particles (PM<sub>10-2.5</sub>) in outdoor and indoor air. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 155:245-52.
68. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:702-9.
69. Von Essen SG, O'Neill DP, McGranaghan S, Olenchock SA, Rennard SI. Neutrophilic respiratory tract inflammation and peripheral blood neutrophilia after grain sorghum dust extract challenge. *Chest* 1995; 108:1425-33.
70. Von Essen SG, Robbins RA, Thompson AB, Ertl RF, Linder J, Rennard SI. Mechanisms of neutrophil recruitment to the lung by grain dust exposure [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1065]. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:921-7.
71. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV<sub>1</sub>. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:852-7.
72. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferrareso A, Drigo R, Potena A, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:301-6.
73. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-6.
74. Leopold JG, Goeff J. Centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax* 1957; 12:219-35.
75. McLean KA. Pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am J Med* 1958; 25:62-74.
76. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:341-57.
77. Wright JL, Lawson L, Pare PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:702-7.
78. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1605-11.
79. Riley DJ, Thakker-Varia S, Poiani GJ, Tozzi CA. Vascular remodeling. In: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Weibel ER, eds. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1977:1589-97.
80. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1158-68.
81. Pride NB, Vermeire P, Allegra L. Diagnostic labels applied to model case histories of chronic airflow obstruction. Responses to a questionnaire in 11

- North American and Western European countries. *Eur Respir J* 1989; 2:702-9.
82. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:814-8.
83. Murray CJL, Lopez AD, editors. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.
- 83bis. National Health Service Executive. *Burden of disease: a discussion document*. London: Department of Health; 1996
84. Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Joore MA, VanGenugten ML, Leidl R, Jager JC. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. *Respir Med* 1999; 93:779-87.
85. Jacobson L, Hertzman P, Lofdahl C-G, Skoogh B-E, Lindgren B. The economic impact of asthma and COPD in Sweden 1980 and 1991. *Respir Med* 2000; 94:247-55.
86. Buist AS, Vollmer WM. Smoking and other risk factors. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994:1259-87.
87. Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S27-34.
88. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056-61.
89. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S9-18.
90. US Centers for Disease Control and Prevention. *Vital and health statistics: current estimates from the National Health Interview Survey*. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1995. Publication No. 96-1527.41. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-505.
91. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15:132-40.
92. Hubbard RC, Crystal RG. Antiproteases. In: Crystal RB, West JB, Barnes PJ, Cherniack NS, Weibel ER, eds *The lung: scientific foundations*. New York: Raven Press Ltd., 1991:1775-87.
93. McElvaney NG, Crystal RG. Inherited susceptibility of the lung to proteolytic injury. In: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ, eds. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2537-53.
94. Orie NGM, Sluiter HJ, De Vreis K, Tammerling K, Wikop J. The host factor in bronchitis. In: Orie NGM, Sluiter HG, eds. *Bronchitis, an international symposium*. Assen, Netherlands: Royal Vangorcum, 1961:43-59.
95. Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life. is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998; 16:117-20.
96. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998; 12:1366-70.
97. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; 152:55-8.
98. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997; 52:895-9.
99. Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function. Further evidence for an in utero effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:689-90.
100. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:837-49.
101. US Surgeon General. *The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1984. Publication No. 84-50205.
102. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 50:1222-8



103. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994; 65:161-71.
104. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42:241-9.
105. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979; 8:201-12.
106. Niewoehner DE. Anatomic and pathophysiological correlations in COPD. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinisky JB, eds. *Textbook of pulmonary diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:823-42.
107. Chen JC, Mannino MD. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in pulmonary Medicine* 1999; 5:93-9.
108. Perez-Padilla R, Regalado U, Vedal S, Pare P, Chapela R, Sansores R, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:701-6.
109. Dossing M, Khan J, al-Rabia F. Risk factors for chronic obstructive lung disease in Saudi Arabia. *Respiratory Med* 1994; 88:519-22.
110. Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100:385-8.
111. Amoli K. Bronchopulmonary disease in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur Respir J* 1998; 11:659-63.
112. Dennis R, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996;109:115-9.
113. Pandey MR. Prevalence of chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39:331-6.
114. Pandey MR. Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39:337-9.
115. Samet JM, Marbury M, Spengler J. Health effects and sources of indoor air pollution. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1486-508.
116. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992; 127:57-67.
117. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: result from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13:1109-14.
118. Strachan DP. Epidemiology: A British perspective. In Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall, 1995:47-6
119. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and sign of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co, 1991:357-63
120. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:930-4.
121. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104:254-8.
122. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. New York: Academic Press, 1982.
123. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-18.
124. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. .Sick of Smoking.: evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990; 152:518-21.
125. Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. *Thorax* 1999; 54:1-2.
126. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. *Smoking cessation information for specialists*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Center for Disease Control and Prevention, 1996. AHCPR Publication No. 96-0694.
127. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283:244-54.
128. American Medical Association. *Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking*. Washington DC: American Medical Association, 1994. 80. Glynn TJ, Manley MW. *How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1990. NIH

Publication No. 90-3064.

129. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer

Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990; 339:11-25.

130. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation.

A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271:1940-7.

131. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000; 321:355-8.

132. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 Suppl 5:S1-28.

133. Samet J, Utell MJ. Ambient air pollution. In: Rosenstock L, Cullen M, eds. *Textbook of occupational and environmental medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994:53-60.

134. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122:823-32.

135. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; 16:199-202.

136. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; 46:23-7.

137. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990; 9:237-52.

138. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:861-4.

139. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation

patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1055-9.

140. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152:1423-33.

141. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman LA, Hurwitz ME, et al. Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med* 1995; 70:957-9.

142. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1948-53.

143. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1819-23.

144. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297-303.

145. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000; 343:1902-9.

146. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:850-5.

147. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1188-91.

148. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297:1506-10.

149. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4:415-20.

150. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; 91:804-7.

151. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Mishima M, Izumi T. Dose response study of ipratropium bromide aerosol on maximum exercise performance in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:48-53.

152. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1069-74.

153. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1283-9.

154. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957-65.
155. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105:1411-9.
- 155bis. COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112:1514-21.
156. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65:354-62.
157. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 50:750-4.
158. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:747-51.
159. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15:878-85.
160. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320:1521-5.
161. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86:317-25.
162. Tashkin DP, Bleecker E, Braun S, Campbell S, DeGraff AC, Jr., Hudgel DW, et al. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am J Med* 1996; 100:62S-9.
163. Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, Maltbaek N, Norgaard M, Nielsen C, et al. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. *Respir Med* 1999; 93:715-8.
164. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:174-8.
165. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:11-6.
166. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:800-2.
167. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331:778-84.
168. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169:68-76.
169. Simberloff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch A, Geiseler PJ, Nadler J, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986 315:1318-27.
170. Williams JH, Jr., Moser KM. Pneumococcal vaccine in patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1986; 104:106.
171. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987; 92:204-12.
172. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders, 1994:621-33.
173. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
174. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-420.
175. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2. Available from: URL: [www.update-software.com](http://www.update-software.com) or [www.updatasa.com](http://www.updatasa.com)

176. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88:531-5.
177. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40:832-5.
177. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64:405-15.
178. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1:351-5.
179. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1719-24.
180. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1713-4.
181. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114:133S-81S.
182. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347:436-40.
183. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997; 52 Suppl 3:S16-21.
184. Bardsley PA, Howard P, DeBacker W, Vermeire P, Mairesse M, Ledent C, et al. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1991; 4:308-10.
185. Watanabe S, Kanner RE, Cutillo AG, Menlove RL, Bachand RT, Jr., Szalkowski MB, et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1269-73.
186. Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105:1383-91.
187. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the 'pink puffer' syndrome. *Eur Respir J* 1991; 4:926-31.
188. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989; 44:387-90.
189. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987; 81:287-92.
190. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981; 305:1611-6.
191. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1877-80.
192. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1248-53.
193. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 13:125-32.
194. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999; 29:59-65.
195. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:1280]. *Lancet* 2000; 355:362-8.
196. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344:1394-7.
197. Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994; 7:269-73.
198. McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977; 32:307-11.

199. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-8.
200. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1:681-6.
201. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:710-4.
202. Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5:717-34.
203. Benditt JO, Albert RK. Surgical options for patients with advanced emphysema. *Clin Chest Med* 1997; 18:577-93.
204. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343:239-45.
205. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of The National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116:1750-61.
206. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:789-818.
207. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; 322:772-4.
208. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report. 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17:656-68.
209. Annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. *Transplant data: 1988-1994* Washington, DC: Division of Transplantation, Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services, 1995.
210. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998; 66:951-6.
211. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT investigators. *Am J Med* 1998; 105:366-72.
212. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998; 18:125-33.
213. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980; 1:467-70.
214. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
215. Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest* 1998; 113:242S-8S.
216. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-505.
217. Smith CB, Kanner RE, Golden CA, Klauber MR, Renzetti AD, Jr. Effect of viral infections on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Infect Dis* 1980; 141:271-80.
218. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341:511-4.
219. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1638-45.
220. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10:1064-71.
221. Chodosh S, McCarty J, Farkas S, Drehsobl M, Tosiello R, Shan M, et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27:722-9.
222. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:791-5.
223. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:349-53.
224. Murphy TF, Sethi S, Klingman KL, Brueggemann AB, Doern GV. Simultaneous respiratory tract colonization by multiple strains of nontypeable *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease: implications for antibiotic therapy. *J Infect Dis* 1999; 180:404-9.
225. Emerman CL, Efron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacer-

bation of COPD. *Chest* 1991; 99:595-9.

226. Emerman CL, Lukens TW, Effron D. Physician estimation of FEV1 in acute exacerbation of COPD. *Chest*

1994; 105:1709-12.

227. Emerman CL, Cydulka RK. Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute

exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1996; 27:159-63.

228. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and

spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989; 18:523-7.

229. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in out-

patients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:407-12.

230. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:456-60.

231. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocor-

ticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative

Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1941-7.

232. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-67.

233. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998; 316:1791-6.

234. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanagan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998; 351:1853-5.

235. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50:834-7.

236. Fernandez A, Munoz J, de la Calle B, Alia I, Ezpeleta A, de la Cal MA, et al. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 1994; 20:199-202.

237. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1328-33.

238. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999; 115:38-48.

239. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, et al. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988; 1:536-9.

240. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and ease. *N Engl J Med* 1984; 311:349-53.

241. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with

acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990; 8:289-92.

242. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120:760-70.

243. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation n acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:283-91.

244. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341:1555-7.

245. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817-22.

246. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799-806.

247. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1931-5.

248. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450-8.
249. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona Jr, Valverdu I, et al., for the Spanish Lung Failure Collaborative Group. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995; 332:345-50.
250. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al., Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:896-903.
251. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:721-8.
252. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998; 11:1349-53.
253. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158-64.
254. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991; 266:80-3.
255. Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998; 4:425-38.
256. Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981; 36:585-9.
257. Global Initiative for asthma (GINA) NHLBI/WHO Workshop Report 1995.
258. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), NHLBI/WHO Workshop Report. Publication Number 2701, March 2001.
259. Colombaro, D.I. Asma del en Actualidades en Asma, Alergia e Inmunología. AAIBA Vo 13 n° 4 Octubre 2003.

## **E.P.O.C.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS**

Dra. Martínez Cortizas, María Alicia

H.I.G.A.- "Pedro Fiorito"- Avellaneda- Buenos Aires

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, definida como "El trastorno caracterizado por anomalías en los flujos espiratorios, que no modifican marcadamente durante un período de observación de varios meses", es la causa más significativa de morbi-mortalidad, en adultos por limitación al flujo aéreo, no obstante lo cual se halla subdiagnosticada por fallas en su reconocimiento. La O.M.S, considera a esta patología como la 4º causa de mortalidad en el mundo, estimándose en 2.74 millones los fallecimientos durante el año 2.000.(1) Esta enfermedad generó para el Ministerio de Salud de Inglaterra, un gasto superior a 818 millones de libras, lo que equivale a 1,2 billones de euros, entre 1996-97, representando la causa de una de cada ocho admisiones médicas hospitalarias.

En EEUU a fines de la década del 80, se calculaba que 11.400.000 personas padecían bronquitis crónica y 2 millones enfisema, con una prevalencia para la bronquitis crónica del 14% en hombres y 8% para mujeres.(2) Desde 1982, en USA, la prevalencia del EPOC se elevó en un 41% y la proporción de muertes ajustadas por edad entre 1966/1985, aumentó un 71%, en franco contraste con el 22% de declinación, de la mortalidad ajustada por todas las causas y del 45% por causa cardiovascular. (3)

En nuestro país, teniendo en cuenta el subregistro, el 2,6% de las altas, en establecimientos oficiales es por esta patología, ubicándose dentro de las cinco primeras causas de egresos, en mayores de 60 años. Entre 1.980 y 1.991 la mortalidad en nuestro país por esta causa, osciló entre 2.3 y 3.6 fallecidos/100.000, representando unas 800 defunciones /año.(4)

Dos son las entidades clínicas que configuran la llamada EPOC:

**Bronquitis Crónica:** Enfermedad caracterizada por la presencia de tos y expectoración diaria, crónica y recurrente por más de 3 meses consecutivos, durante por lo menos 2 años sucesivos, debiéndose descartar otras patologías como enfermedad fibroquística, bronquiectasias, obstrucción de vías aéreas superiores, etc.  
**Enfisema Pulmonar:** Alteración anatómica caracterizada por el agrandamiento anormal y permanente, de los espacios aéreos respiratorios distales al bronquiolo terminal, asociado a la destrucción de las paredes alveolares, sin signos de fibrosis obvia.

El asma bronquial, se define como una enfermedad inflamatoria crónica, con hiperreactividad del árbol traqueobronquial, caracterizada por la obstrucción reversible al flujo aéreo, ya sea en forma espontánea o mediante el tratamiento, con episodios de intensidad, duración y frecuencia variables, queda por lo tanto excluida de la descripción de EPOC. Sin embargo, existe un grupo de pacientes, no fumadores, con antecedentes de asma de larga data, con severa obstrucción fija al flujo aéreo y exacerbaciones ocasionales (remodelación bronquial), indistinguibles del EPOC.

## **DIAGNOSTICO Y MONITORIZACION DE LA ENFERMEDAD**

El diagnóstico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, se alcanza evaluando parámetros clínicos, funcionales y radiológicos, logrando estadificar y monitorear al paciente, permitiendo la instauración de la terapéutica adecuada. El subdiagnóstico es frecuente, considerándose que en EEUU sólo se efectúa correctamente entre el 14 y 46% de todos los casos. (1)

Todo paciente con historia de exposición a factores de riesgo (Ej. Tabaquismo) y presencia de limitación irreversible del flujo aéreo, independientemente de la presencia o no de síntomas, deberá ser evaluado como portador de EPOC.

Clínica:

La correcta evaluación de los antecedentes personales del paciente es fundamental.

Su diagnóstico es más frecuente en el sexo masculino, preponderando en estamentos socioeconómicos bajos, existiendo una tendencia familiar y una progresión con la edad. Además de la susceptibilidad individual, déficit de alfa 1 antitripsina, infecciones respiratorias, hiperreactividad bronquial y consumo de alcohol, influyen en su aparición la exposición a ambientes contaminados (laborales o no). El tabaquismo es considerado universalmente el factor de riesgo más importante y la indicación de su abandono condición esencial en el esquema terapéutico. Se ha demostrado que un portador de EPOC, que mantiene el hábito, desciende el valor de su VEF1, dos veces más por año, en relación a los que dejan de fumar.(1)



Algunos autores incluso reconocen un pequeño incremento inicial del VEF1, con el abandono.(5) (6)

Los síntomas más representativos son la tos crónica, la expectoración y la disnea. En los estadios iniciales la tos puede ser seca, a veces como expresión de obstrucción al flujo aéreo, obligando a establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías como: Asma, rinosinusitis con goteo post-nasal, reflujo gastroesofágico, efectos adversos a drogas, patología viral, etc. (7)

La aparición de expectoración refleja la alteración de la vía aérea, siendo mucosa al inicio y mucopurulenta cuando se asocian infecciones del tracto respiratorio. La presencia de hemóptisis obliga a descartar asociación con neoplasia.

A medida que avanza la enfermedad se hace presente la disnea, síntoma dominante, que progresa, hasta hacerse invalidante, siendo el motivo de consulta más frecuente. Paulatinamente se asocia la disfunción muscular esquelética, en relación con su hipotrofia, por falta de actividad física o la implementación de terapias con corticoides. Hipoxia, hipercapnia y trastornos nutricionales, son hallazgos concomitantes.(8) (9)

La hipoxia crónica, generaría poliglobulia, ya sea debida a la activación del sistema renina-angiotensina, por la secreción de eritropoyetina inducida por la angiotensina II o por directa estimulación de los progenitores de la eritropoyetina. (10)

En lo que respecta a los trastornos nutricionales, se estima que un 24% de los pacientes con EPOC, tienen menos del 90% del peso teórico y un 10% menos del 80%, asociándose más frecuentemente con el enfisema. Así mismo, el 8% de los normocápnicos y el 30% de los hipercápnicos severos, tienen sobrepeso (superior al 130% del teórico), siendo más frecuente en el bronquial crónico.

El examen físico puede ser normal, incluso en presencia de obstrucción leve a moderada. Si bien es de importancia en el cuidado del enfermo, los signos físicos tienen una relativamente baja sensibilidad y especificidad, para evaluar la obstrucción al flujo aéreo. (11) Debe recordarse que puede existir hipertensión pulmonar y cor pulmonale, sin ninguna manifestación semiológica.

**Pruebas de Función Pulmonar:** La evaluación espirométrica del paciente, permite en forma rápida y económica certificar la existencia de EPOC, aun en ausencia de disnea. Un examen normal, excluye este diagnóstico. A mayor caída porcentual del VEF1, con relación al predictivo, peor el pronóstico evolutivo. La relación VEF1/CVF, dentro de valores entre el 70% y el 80%, se considera normal. Cifras inferiores al 70% indicarían limitación al flujo aéreo y posibilidad de EPOC. Lo frecuente es hallar valores de VEF1 inferiores al 50% del teórico estimado o bien igual o menor a 1,5 l si hablamos en valores absolutos, en los pacientes sintomáticos. La realización del test con broncodilatadores, obteniendo mejorías del VEF1, superiores al 12 a 15%, con respecto al basal, facilitan el diagnóstico diferencial con otras patologías obstructivas, como por ej. el asma. Los controles espirométricos deben realizarse con intervalos de tiempo inferiores a 12 meses. (12)

Según la European Respiratory Society, podemos valorar la gravedad del caso en relación con la caída del VEF1, con respecto al estimado, en: Leve > 70%, Moderada 50 a 69% y Grave < 50%.

La curva flujo volumen aporta datos, que permiten determinar el lugar de obstrucción al flujo aéreo.

**Determinación de Volúmenes pulmonares:** Mediante pletismografía o dilución con helio, se demuestra la hiperinflación pulmonar, con valores de volumen residual, capacidad residual funcional y capacidad pulmonar total, aumentados. En relación con estos valores se deben evaluar las cifras de la presión inspiratoria máxima (Pimax) y de la presión espiratoria máxima (Pemax), para poder estimar acertadamente la fuerza de los músculos respiratorios.

**Difusión Pulmonar de CO (DLCO):** Se encuentra reducida en forma proporcional a la magnitud del enfisema que presente el paciente.

**Determinación de Gases en Sangre Arterial:** La American Thoracic Society, aconseja en los pacientes portadores de EPOC, con cifras de VEF1 iguales o menores a 1,5 l., efectuar la valoración de los gases en sangre arterial. Cifras de PaCO2 mayores a 45 mmHg implican hipercapnia y una PaO2 inferior a 55 mmHg. hipoxemia, con caída de la saturación de O2.

A medida que progresa la enfermedad el paciente entra en acidosis.

Saryal y col. determinaron que la asociación de caída franca del pH, descenso de la PaO2, aumento de la PaCO2, VEF1 por debajo del 25% del estimado y signos de cor pulmonar crónico, implican mal pronóstico de la enfermedad.

IE Test de los 6 minutos de Caminata: Permite valorar la capacidad física de los pacientes, frente al ejercicio, evaluando la existencia de desaturación de O<sub>2</sub> en sangre arterial, medido con oxímetros de pulso, comparando los datos obtenidos en condiciones de reposo y esfuerzo..

Test de ejercicio: Persigue objetivos semejantes al anterior y resulta de utilidad para aclarar casos en que se sospeche la existencia de otra patología. Se debe recordar que el EPOC se encuentra incapacitado para incrementar su ventilación, frente al esfuerzo físico.

Diagnóstico por Imágenes del EPOC: La Rx. de Tórax en posición de frente y perfil, no siempre resulta útil para la certificación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Thurlbeck y Simon, estiman que sólo en el 41% de los pacientes con confirmación de enfisema moderadamente severo o severo, se alcanzó un diagnóstico correcto. (13)

Por el contrario la Tomografía Computada de Alta Resolución y Corte Fino (1mm), es el medio más sensible (sensibilidad 91%) y específico (especificidad 100%) para tener "in vivo" el diagnóstico de enfisema, particularmente en aquellos pacientes portadores de lesiones mínimas del parénquima pulmonar. (14)

Centellografía de Ventilación- Perusión: Su empleo en estos pacientes, cumple una doble misión.

Por una parte, es útil para demostrar un patrón heterogéneo, debido a las irregularidades en la perfusión que se presenta en estos enfermos, siendo concordantes con las zonas mal ventiladas, relacionables con las alteraciones en la estructura bronquiolo-alveolar, de los enfisematosos.

En otro sentido, permite efectuar diagnóstico diferencial con el Tromboembolismo Pulmonar, patología de clínica similar al EPOC, con la que muchas veces se asocia.

Electrocardiograma, Ecocardiograma y Ecodoppler cardíaco: Estos métodos permiten efectuar el diagnóstico de complicaciones, o de alteraciones observables en el EPOC, como consecuencia del curso evolutivo de la enfermedad. Ejemplo de ello son la confirmación de hipertensión pulmonar, cor pulmonale, etc. (15)

Es importante recordar que el EPOC, genera alteraciones en el parénquima pulmonar, capaces de determinar el aumento de la presión en el pequeño circuito, pudiendo agrupárselas en:

#### Causas Anatómicas:

- Obstrucción y destrucción del lecho vascular pulmonar.

#### Causas funcionales

- Hipoxia alveolar aguda por vasoconstricción pulmonar, e hipoxia alveolar crónica, por remodelamiento del lecho vascular.
- Acidosis e hipercapnia
- Hiperviscosidad por poliglobulia
- Hipervolemia por poliglobulia
- Factores mecánicos por compresión de vasos alveolares.

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Price, D.;Duerden, M.:Chronic obstructive pulmonary disease.BJM. Vol. 326. -2003 May.;1046-47
- 2.- Redline,S: The epidemiology of COPD-Chronic Obst. Pulmonary Disease; 1991;p225-234.
- 3.- Kerstjens,HAM: Clinical evidence:Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Brit.Med J. 1999 319:495-500.
- 4.- Figueroa Casas,JC;Abbate,E;Martelli,NA;Mazzei,JA;Raimondi,G;Roncoroni, AJ: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica- Consenso Argentino. Medicina; 1994- 54:671-696
- 5.-Anthonisen, NR et al.:Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic broncodilatador on the rate of decline of VEF1. J.Am. Med. Assoc.1994,272:1497-1505
- 6.-Brandt,CJ, et al: Effect of diagnosis of "moker's lung"; Lancet; 1997,349:253
- 7.- Mac Redmond,R; O'Connell,F:Treatment of persistent dry cough: if possible treat the cause, if not treat the cough. Monaldi Arch. Chest Dis; 1999,54:269-274
- 8.- American Thoracic Society and European Respiratory Society, Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease; Am. J. Respir.Crit.Care Med.; 1999;159s:s1-s40

- 9.- Malher, DA; Dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease; Monaldi Arch. Chest. Med., 1998-53:666-671.
- 10-Vlahakos, DV et al; Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am.J.Med; 1999;106:158-164
- 11-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung. 2002
- 12- American Thoracic Society; Australian/New Zealand Thoracic Society and British Thoracic Society- Spirometry for diagnosis of COPD- 2002
- 13- Thurlbek,WM et al; Radiographic apparence of the chest in emphysema, Am.J. Roentgenol; 1978; 130:429-440.
- 14- Petty, TL et al: Building a national strategy for the prevention and management of and research in chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung and Blood Institute Workshop Summary; JAMA, 1997; 277: 246-253.
- 15- Saryal,S et al: Distinctive features and long-term survival of reversible and chronic hypercapnic patients with COPD; Monaldi Arch. Chest Med. 1999: 54:212-216

## INFECCIONES EN ORL Y NEUMONOLOGÍA

### NEUMONIAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD:

Dr. Domingo Palmero

Médico de planta del Hospital Muñiz, Profesor Titular de Neumonología, Universidad del Salvador.

Se denomina neumonía a la inflamación del parénquima pulmonar incluyendo los bronquiólos terminales, conductos, sacos alveolares y alvéolos. Por sus diferente epidemiología, etiología, tratamiento y pronóstico la neumonía ha sido dividida en *adquirida en la comunidad* (NAC) e *intrahospitalaria* (1). En EE-UU la neumonía es la sexta causa de muerte, estimándose la incidencia anual de NAC en 5,6 millones de casos, requiriendo internación 1,1 millón de ellos. La mortalidad por NAC es variable: desde 1% para pacientes con NAC tratada ambulatoriamente hasta 40% para los que requieren internación en UTI (2).

**Tabla 1.- Agentes etiológicos de NAC según el escenario clínico del paciente. El orden de los gérmenes luego del neumococo varía en distintos estudios (modificada de 1, 2, 3).**

| Ambulatorios*                                                                   | Hospitalizados en piso.                                                                        | Hospitalizados en UTI                      | HIV/SIDA +                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                 | <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                                | <i>Streptococcus pneumoniae</i>            | <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                  |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                                    | <i>Haemophilus influenzae</i>                                                                  | <i>Legionella sp.</i>                      | <i>Staphylococcus aureus</i>                                     |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>                                                     | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                                                   | <i>Haemophilus influenzae</i>              | <i>Haemophilus influenzae</i>                                    |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                                   | <i>Chlamydia pneumoniae</i>                                                                    | <i>Staphylococcus aureus</i>               | Bacterias Gram negativas aeróbicas (incluyendo                   |
| Virus respiratorios**.                                                          | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                   | Enterobacterias negativas (Pseudomonas)    | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )                                  |
| Enterobacterias Gram negativas.                                                 | Enterobacterias negativas                                                                      | <i>Micoplasma pneumoniae</i>               | <i>Pneumocystis carinii</i> ++                                   |
| <b>Miscelánea:</b>                                                              | Flora mixta aerobia-anaerobia (neumonía aspirativa)                                            | <b>Miscelánea:</b>                         | <i>M. tuberculosis</i>                                           |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella sp.</i> , An aerobios (aspiración) | Virus respiratorios                                                                            | <i>Chlamydia pneumoniae</i> , hongos       | <i>M. avium</i>                                                  |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , hongos endémicos***.                        | <i>Legionella sp.</i>                                                                          | <i>tuberculosis</i> , hongos endémicos***. | <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> . |
|                                                                                 | <b>Miscelánea:</b> <i>M. tuberculosis</i> , hongos endémicos***, <i>Pneumocystis carinii</i> . | Hanta virus.                               |                                                                  |

\*Es el grupo en que menor identificación de gérmenes causales se obtiene.

\*\*Adenovirus, Virus Sincicial Respiratorio, Influenza virus.

\*\*\* Para Argentina: *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis*.

+ Existen variaciones en el orden de los patógenos según los niveles de CD4.

++La neumocistosis, primer causa de neumonía en HIV/SIDA ha disminuido francamente a partir de la aparición de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia (HAART).

**Diagnóstico :** existe una tradicional aproximación empírica clínico-radiológica al diagnóstico de las NAC que consiste en su división en neumonías *típicas* y *atípicas*.

Neumonía típica: presenta la semiología clásica (hipertermia de comienzo brusco, con escalofríos, punzada de costado, tos con expectoración herrumbrosa, herpes labial) consolidación neumónica con broncograma aéreo en la Rx, franca leucocitosis neutrófila con formas inmaduras y mayor frecuencia del *S. pneumoniae* como agente etiológico.

Neumonía atípica: comienzo insidioso, disociación clínico-radiológica (manifiestas opacidades de predominio intersticial o mixto --intersticio-alveolar-- frecuentemente bilaterales, en contraste con una semiología negativa), leucocitosis o leucopenia, con linfocitosis absoluta o relativa, predominio en épocas de

infecciones respiratorias epidémicas. Se las considera provocadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella sp* y virus respiratorios.

#### Métodos diagnósticos:

**1)Semiología:** fiebre, tos, expectoración, dolor torácico, taquipnea con o sin disnea, examen físico del tórax anormal (síndrome de condensación). En pacientes añosos (> 65 años) puede presentarse subrepticamente sin notables síntomas respiratorios ni fiebre, con un empeoramiento de su condición clínica, confusión mental, taquipnea y estertores en la auscultación torácica.

**2)Radiología de tórax:** el par radiológico estándar (frente o posteroanterior y perfil o latero-lateral derecho) mostrará en general alguno de los dos patrones radiológicos clásicos de la neumonía: el típico de consolidación alveolar con broncograma aéreo (neumonía lobar única o múltiple) y el atípico intersticial o intersticio alveolar. En determinadas circunstancias se asocia a la neumonía un derrame pleural concomitante (pleuresía paraneumónica) o durante la convalecencia (pleuresía metaneumónica). Las pleuresías asociadas a la neumonía pueden evolucionar al empiema pleural. La TAC permite una mejor identificación de las imágenes e inclusive hallar opacidades no detectables adecuadamente por la Rx. simple de tórax.

**3)Diagnóstico etiológico(4):** más del 50% de los pacientes con NAC carecen de diagnóstico etiológico. Aunque controversial, la tinción con Gram del esputo del paciente con diagnóstico clínico-radiológico de NAC es útil en la definición del tratamiento empírico. Una muestra representativa del tracto respiratorio inferior debe contener menos de 10 células epiteliales escamosas y más de 25 neutrófilos por campo. Un hallazgo compatible con *S. pneumoniae* no siempre correlaciona con hemocultivos o métodos más invasivos (lavado broncoalveolar, punción pulmonar). Hay que tener en cuenta que el hallazgo de ciertos gérmenes en el esputo a través del examen directo y cultivos dará el diagnóstico etiológico preciso, por ejemplo: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, virus respiratorios estacionales, protozoarios y helmintos. Los métodos rápidos para detección de antígenos, como el del virus influenza son de utilidad en épocas epidémicas.

Para el paciente con NAC de manejo ambulatorio, el par radiológico de tórax, un recuento de blancos y la tinción de Gram, Ziehl-Neelsen y examen en fresco para hongos del esputo es suficiente para iniciar un tratamiento empírico. La situación en el paciente que requiere internación, además de un estudio de laboratorio completo, incluyendo gases en sangre, debe ahondar en el diagnóstico etiológico previo a iniciar el tratamiento antibiótico. El hemocultivo seriado (dos muestras obtenidas separadamente en el tiempo) es una técnica escasamente invasiva y en caso de positividad es prácticamente diagnóstica por tratarse de un líquido estéril. Mayor grado de invasividad en la búsqueda diagnóstica incluyen la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar o técnicas de cepillo protegido (las muestras obtenidas por lavado bronquial pueden estar fuertemente contaminadas por flora de vías respiratorias superiores, por lo que son poco útiles). Por último la punción pulmonar con aguja fina dirigida por TAC o la efectuada bajo técnica de videotoracoscopia son altamente rentables aunque con mayor grado de invasividad.

La presencia de pleuresía paraneumónica permite obtener fácilmente a través de la punción tratorácica de líquido pleural para su examen físico-químico (exudado-trasudado, LDH, ADA), citológico y bacteriológico.

#### NAC severa :

La NAC severa es una forma grave de la enfermedad referida a los pacientes que requieren internación en UCI. Está relacionada con determinados patógenos (además del *S. pneumoniae*, *Estafilococcus aureus* meticilino resistente, Gram.negativos, *Legionella sp*, Hanta virus) y su mortalidad puede llegar al 40% según las series. Existen criterios llamados “**menores**”:1) frecuencia respiratoria >30/min; 2) PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> <250; 3) neumonía multilobar o bilateral; 4) tensión sistólica <90 mmHg o 5) diastólica < 60 mmHg. y criterios “**mayores**”: 1) necesidad de ventilación mecánica, 2) incremento en más del 50% de las radio opacidades pulmonares dentro de las 48 hs, 3) shock séptico o 4) requerimiento de vasopresores por más de 4 horas, 5) insuficiencia renal aguda. Una combinación de dos o tres de los criterios menores ( 2, 3 y/o 4) juntamente con uno de dos de los mayores (1 o 3) presentaron la mejor sensibilidad y especificidad en el estudio de Ewig y col (5).

Tratamiento de la NAC:

**Existen distintos enfoques terapéuticos: uno empírico absoluto, un empírico basado en criterios probabilísticos de germen causal y uno etiológico. Además debe considerarse el grado de severidad de la neumonía y el grupo de riesgo en que se halle el paciente (I al IV).**

**Tabla 2.- Grupos de riesgo (3):**

|                |                                                                         |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo I</b> | Pacientes ambulatorios sin antecedentes de enfermedad cardiopulmonar ni |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------|

|                  |                                                                                                                                                      |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | factores condicionantes .                                                                                                                            |
| <b>Grupo II</b>  | Pacientes ambulatorios con enfermedad cardiopulmonar (Insuficiencia cardíaca congestiva o EPOC) y presencia de factores condicionantes.              |
| <b>Grupo III</b> | Pacientes internados en piso, a) con o b) sin enfermedad cardiopulmonar o factores condicionantes.                                                   |
| <b>Grupo IV</b>  | Pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos : a) sin riesgo para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o b) con riesgo para <i>P. aeruginosa</i> . |

Tabla 3.- **Terapéutica de la NAC según grupo de riesgo y posibles patógenos(1,2,3).**

| Grupo de riesgo | Microorganismos posibles (en orden de frecuencia)                                                                                                                                                                                                                          | Tratamiento empírico inicial para los más frecuentes.                                                                                                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>        | <i>S. pneumoniae</i> ; <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; <i>Chlamydia pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> *; Virus respiratorios, Otros ( <i>M. tuberculosis</i> , <i>Legionella</i> , Hongos)                                                                     | Macrólidos (azitromicina o claritromicina)<br>Doxiciclina                                                                                                                                      |
| <b>II</b>       | <i>S. pneumoniae</i> **; <i>M. Pneumoniae</i> ; <i>Chlamydia pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ; enterobacterias Gram negativos; Virus respiratorios; Otros ( <i>M. Tuberculosis</i> ; anaerobios, <i>Moraxella catarrhalis</i> ; <i>Legionella</i> , Hongos) | β lactámicos:(cefuroxima, altas dosis de amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, ceftriaxona ) + Macrólidos o doxiciclina.<br>5-Fluoroquinolona en monoterapia.                                  |
| <b>III a</b>    | <i>S. pneumoniae</i> **; <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>M. pneumoniae</i> ; <i>C. pneumoniae</i> ; enterobacterias Gram negativos, anaerobios, virus, <i>Legionella</i> .                                                                                              | β lactámicos endovenosos (cefotaxime, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam, alta dosis de ampicilina) + macrólidos o doxiciclina.<br>5-Fluoroquinolona EV en monoterapia..                        |
| <b>III b</b>    | <i>S.pneumoniae</i> ; <i>H. Influenzae</i> ; <i>M .pneumoniae</i> ; <i>C.pneumoniae</i> , Virus .                                                                                                                                                                          | Macrólidos EV o doxiciclina+ β lactámico.<br>5-F quinolona en monoterapia.                                                                                                                     |
| <b>IV a</b>     | <i>S.pneumoniae</i> **; <i>Legionella</i> , <i>H.influenzae</i> , enterobacterias Gram negativas; <i>Staphylococcus aureus</i> , Virus respiratorios, Hantavirus .                                                                                                         | β lactámicos EV (ceftriaxona, cefotaxime) + macrólido EV o 5-fluoroquinolona EV.                                                                                                               |
| <b>IV b</b>     | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                                                                                                                                                                                              | β lactámicos antipseudomonas: cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam + ciprofloxacina.<br>En caso de no confirmación bacteriológica: agregar macrólido EV y aminoglucósido EV. |

\*Más frecuente en tabaquistas.

\*\*incluye la posibilidad de cepas resistentes a penicilina.

#### **El problema del neumococo resistente a la penicilina:**

La literatura extranjera menciona cifras de resistencia a penicilina para el neumococo de hasta el 40%.la resistencia a la penicilina in vitro incluye niveles intermedios con MIC de 0,12 a 1,0 µg/ml a niveles elevados para MIC superiores a 2,0 µg/ml. (10) La proporción de aislamientos de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (MIC>4 µg/ml ) en 745 muestras estudiadas en el Laboratorio de Bacteriología del Hospital F. J. Muñiz en el período 2000-2002 es del 2% (6)

El CDC ha reportado que para MIC superiores a 4µg/ml la resistencia clínica es evidente con un considerable aumento de la mortalidad, por lo que debe rotarse a antibióticos alternativos.(7)

La resistencia a penicilina suele asociarse a multirresistencia, aunque suelen ser eficaces para estas cepas antibióticos como las nuevas fluoroquinolonas ( levo, gati, moxifloxacin), azitromicina, vancomicina y el linezolid.

**Duración del tratamiento de una NAC:**

Oscila desde 5 (azitromicina) a 7 días para los pacientes ambulatorios hasta 10 a 15 días para los internados, variando según el agente etiológico, la medicación empleada y por supuesto la respuesta terapéutica.

**Bibliografía**

- 1)- González Montaner LJ, González Montaner PJ . Infecciones Pleuropulmonares. Ed. MC Comunicaciones Médicas SA, Buenos Aires, 2001.
- 2)- American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Am J Resp Crit Care 2001; 163: 1730-54.
- 3)- **Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. N Eng J Med 2002; 347: 2039-45.**
- 4)- Saubolle M. A., MacKellar P. P. Laboratory Diagnosis of Community – Acquired Lower Respiratory Tract Infection. In: Cockerill III F. R. (eds). Infectious Disease Clinics of North America. The Role of the Clinical Microbiology Laboratory in the Diagnosis and Therapy of Infectious Disease. Saunders Company. 2001; p 1025 – 45.
- 5)- Ewig S, Ruiz M, Mensa J et al. Severe community acquired pneumonia: assessment of severity criteria. Am J Resp Crit Care Med 1998; 158: 1102-08.
- 6)- Quinteros M, Marino R, Videla J, Aberle R, Rolet R, Couto e. Resistencia a los antimicrobianos en *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* aislado en materiales respiratorios. Congreso Panamericano de Infectología, Córdoba, 2003.
- 7)- Feikin DR, Schuchat A, Kolzack M et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. 1995-1997. Am J Pub Health 2000; 90: 223-9.

## **Infecciones en Vías Aéreas superiores**

Reunión Conjunta con la Federación Argentina de Sociedades de Otorrinolaringología y la Sociedad Argentina de Infectología

**Dr. Vicente Carando** Presidente de la Federación Argentina de Sociedades de ORL –

vecarando@unilerta.com.ar

**Dra. Ana M. Koatz** Presidente de la Asociación de Alergia, asma e Inmunología “Buenos Aires.”

akoatz@miracle2k.com.ar

**Dr. Hugo Paganini** : Representante de la Sociedad Argentina de Infectología – hpaganini@yahoo.com.ar

**Para comprender la unidad de la vía aérea y el desarrollo de las infecciones de la vía aérea superior es necesario hacer una breve descripción anatómica.**

Las fosas nasales están constituidas por los huesos propios de la nariz la lámina cribosa del etmoides, el cuerpo del esfenoides, una expansión de la rama vertical del palatino y la inserción del vómer. El piso está formado por la apófisis palatina del maxilar y en el sector posterior la rama horizontal del palatino. Su pared medial está formada por el cartílago nasal, la lámina vertical del etmoides y el vómer. En la pared lateral se encuentran alineadas tres estructuras denominadas cornetes superior, medio e inferior. El meato es el espacio comprendido entre cada cornete. El meato medio constituye la principal zona de drenaje sinusal. El complejo ostiomeatal está constituido por el ostium del seno maxilar, el infundíbulo, los canales que permiten la ventilación y drenaje de todos los senos paranasales y el espacio entre el cornete medio e inferior donde se encuentran la confluencia del drenaje de los senos frontal, maxilar y etmoidal. Por medio de las coanas las fosas nasales se comunican con la faringe. El orificio de la trompa de Eustaquio se halla detrás del cornete nasal inferior, las adenoides se encuentran cerca de las coanas y del orificio faringeo de la trompa. El anillo de Waldeyer está constituido por el tejido linfático de la Amígdala Lingual, las Amígdalas Palatinas, las Amígdalas Faríngeas (adenoides), las Bandas Faríngeas Laterales y los Islotes Faríngeos Linfoides.

**Las infecciones del tracto respiratorio superior se encuentran entre los problemas más comunes de salud humana, ya que cada individuo sufre en promedio tres de esas infecciones al año. Por lo tanto, no causa sorpresa que la infección del tracto respiratorio superior sea una de las razones más frecuentes de consulta del paciente y una de las principales causas de ausencia escolar y laboral.**

Las infecciones más comunes del tracto respiratorio superior son la **faringitis/amigdalitis** aguda, la **Rinosinusitis** y la **otitis media** que afectan, principalmente a los niños. Aunque las infecciones no ponen en peligro la vida y generalmente son leves, provocan importante malestar, pérdida de productividad y alteración de la calidad de vida. Más aún, algunas como la **faringitis estreptocócica** se asocian con secuelas graves.

**La sinusitis aguda** es una infección de los senos maxilar, frontal o etmoidal, que a menudo ocurre como una complicación de un resfriado común u otras infecciones del tracto respiratorio superior. Es la respuesta inflamatoria de la mucosa naso-sinusal que eventualmente puede extenderse al epitelio y hueso adyacentes.

**Usualmente, los pacientes presentan dolor facial, escurrimiento nasal purulento y cefalea.**

**Algunas personas también presentan obstrucción nasal, trastornos del olfato y la voz.**

La sinusitis aguda es un estado común que afecta alrededor de 35 millones de personas al año en los Estados Unidos y representa 11 millones de visitas al médico al año. Afecta al 14% de la población general. En caso de no ser tratada, puede llevar a un daño permanente de la mucosa y la consecuente sinusitis crónica. En raras ocasiones la infección se propaga, dando lugar a la osteomielitis, la neuritis óptica, el absceso subdural y la meningitis.

En la mayor parte de los casos es una infección bacteriana causada principalmente por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Conjuntamente, estos dos patógenos representan alrededor del 70% de dichas infecciones. *M. catarrhalis* y otros estreptococos están implicados en 2-10% y 8% de los casos de sinusitis aguda, respectivamente. En los casos de sinusitis crónica se ha encontrado que entre el 5% y 10% de las mismas corresponden a sinusitis fúngicas.



La faringitis es una inflamación de la orofaringe que causa dolor faríngeo, disfagia y en algunos casos fiebre. Es una de las infecciones más comunes en los seres humanos y tan sólo en los Estados Unidos es responsable de alrededor de 40 millones de visitas al médico cada año.

La faringitis a menudo es causada por una infección viral, en cuyo caso la terapia antimicrobiana no dará ningún resultado. No obstante, muchos casos son causados por estreptococos  $\beta$ -hemolítico grupo A. La etiología de la faringitis varía con la edad. Por ejemplo, la infección estreptocócica  $\beta$ -hemolítica es particularmente frecuente entre los niños y es la principal etiología (alrededor del 50% de los casos) en la niñez. Las infecciones estreptocócicas son motivo de especial preocupación puesto que pueden evolucionar hasta convertirse en complicaciones serias, como fiebre reumática. Por lo tanto, la terapia antimicrobiana de estas infecciones está justificada.

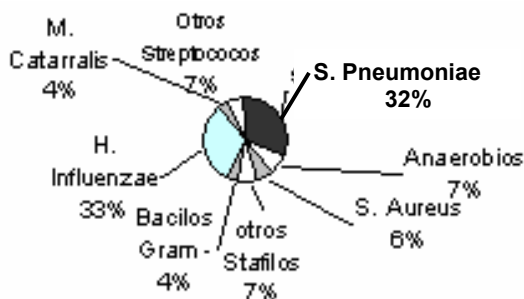
En los adultos, la faringitis es principalmente de etiología viral. Los virus presentes con mayor frecuencia son los rinovirus, coronavirus y adenovirus, que conjuntamente representan alrededor del 30% de los casos de faringitis.

En general, el patógeno bacteriano *S. pyogenes* es responsable de un número similar de casos (en niños entre 15 y 30% y en adultos entre el 5 y 10%). No obstante, en los niños la importancia relativa de este patógeno aumenta, siendo la faringitis, faringo-amigdalitis, o adenoiditis estreptocócica la infección más común en la niñez y en la adolescencia. Inicialmente puede ser un proceso viral

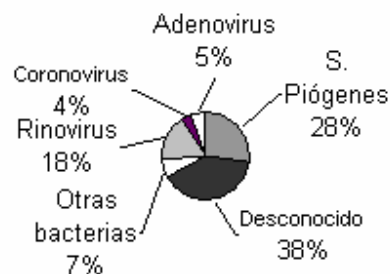
Entre las **Otitis** podemos diferenciar la Media Aguda, la Otitis Media Mucoide, la Otitis Media Serosa y la Otitis Media Crónica Supurativa. La otitis Media Aguda es una de las patologías más frecuentes en niños. A los tres años de edad más de 2/3 de los niños han tenido al menos un episodio de OMA. A menor edad de presentación hay mayor posibilidad de recurrencia. Es más frecuente en el sexo masculino.

Se pueden producir por bacterias patógenas del oído medio, por diseminación retrógrada o por diseminación a través de la Trompa de Eustaquio. Frecuentemente su inicio es viral, para luego sobreinfectarse, siendo las bacterias mas comunes el *Streptococcus pneumoniae* (15 a 35%), el *Haemophilus influenzae* (15 a 25%) y la *Moraxella catarrhalis* (10 a 20%)

**Etiologías de las Sinusitis**



**Etiologías de las Faringitis**



**El *Streptococo pneumoniae*** es un coco Gram positivo que existe en pares o cadenas cortas. Es el patógeno más común en las infecciones del tracto respiratorio.

La severidad de estas infecciones se debe a la habilidad del organismo para lograr una respuesta inflamatoria rápida e intensa y evitar la fagocitosis. Esto se suma a la propagación de resistencia a antibióticos  $\beta$ -lactámicos y macrolidos.

**El *Streptococo pyogenes*** es un coco Gram positivo esférico u ovoide que se desarrolla en pares o en cadenas cortas. El organismo es facultativamente anaeróbico, catalasa negativo y no formador de esporas y debe sembrarse en medios complejos a menudo complementados con sangre o suero.

Este germen es el principal patógeno bacteriano de la faringitis. Este organismo también produce varias toxinas extracelulares, de las cuales, la más conocida es la exotoxina pirogénica estreptocócica causante de fiebre escarlatina, una condición caracterizada por exantema rojo intenso, que palidece al presionar la piel. Los casos severos de fiebre escarlatina pueden resultar en toxemia profunda, fiebre extrema y marcada toxicidad sistémica.

La infección por *S. pyogenes* también puede complicarse con fiebre reumática, por lo tanto es recomendable tratar todos los casos de faringitis estreptocócica con antibióticos.

**El *Haemophilus influenzae*** es un pequeño bacilo Gram negativo. Las cepas tipificables o encapsuladas (particularmente las de tipo b) son más virulentas que las cepas no tipificables pero no son causa frecuente de infecciones del tracto respiratorio. El *Haemophilus influenzae* se encuentra asintóticamente en el tracto respiratorio superior de la mayoría de las personas, desde donde puede propagarse dentro del tracto respiratorio causando diversas infecciones. Es gran medida un patógeno de adultos. La edad, las enfermedades pulmonares preexistentes y el acto de fumar son factores de riesgo para la infección. En los últimos años este organismo ha desarrollado rápidamente resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

**La *Moraxella catarrhalis***, antiguamente conocido como, *Branhamella catarrhalis*, es un coco Gram negativo que coloniza el tracto respiratorio superior. El interés en este organismo como patógeno respiratorio se ha incrementado en los últimos años. Es especialmente frecuente encontrarlo en adultos hospitalizados e inmunodeprimidos. Se la identifica cada vez con mayor frecuencia como agente etiológico de la otitis media, sinusitis maxilar y exacerbación aguda de bronquitis crónica.

**La selección del antimicrobiano** más apropiado para el tratamiento de una infección determinada debe basarse no sólo en las características de los agentes disponibles sino también en los factores específicos de la infección y del paciente que pueden influenciar los probables resultados de la terapia.

Lo más conveniente es identificar los patógenos causantes y su sensibilidad a los agentes antimicrobianos antes de iniciar el tratamiento.

Debido al rápido surgimiento de patógenos resistentes a fármacos, también se debe tomar en cuenta el potencial del fármaco para inducir resistencia selectiva o resistencia cruzada a otros agentes. Otros factores específicos del fármaco que deben tomarse en cuenta incluyen la penetración al sitio de la infección, la incidencia de eventos adversos, la toxicidad potencial y las interacciones con otras medicaciones y con los alimentos. También se deben tener en cuenta la edad del paciente, alergias a antimicrobianos y cualquier padecimiento concomitante (por ejemplo, disfunción hepática o renal) que pudiera incrementar el riesgo de la toxicidad.

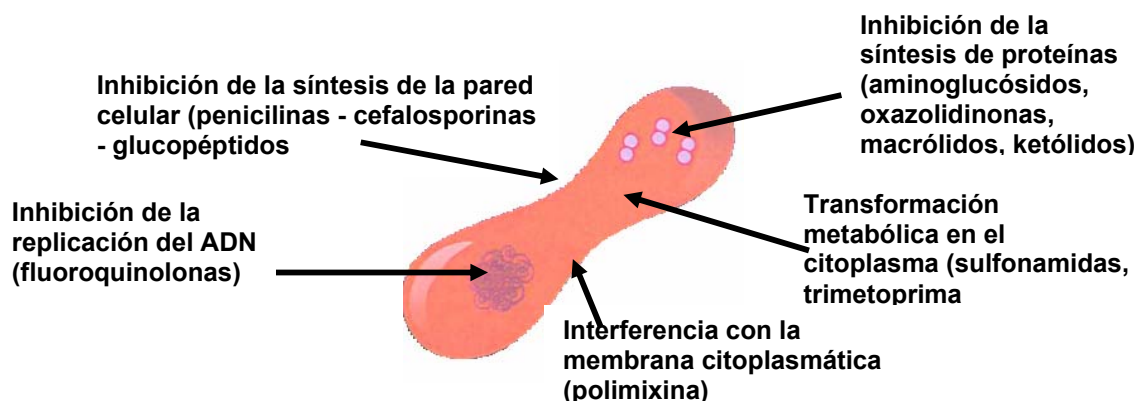
En la actualidad se dispone de varias clases de antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad, que incluyen las **penicilinas orales** y las **cefalosporinas**, los **macrólidos**, las **fluoroquinolonas**, **trimetoprima-sulfametoxazol** y **ketólidos**.

El mecanismo de acción de los antimicrobianos consiste en deteriorar la función bacteriana interfiriendo con varios procesos celulares importantes:

- Inhiben la síntesis de la pared celular (por ejemplo: antibióticos  $\beta$ -lactámicos como las penicilinas y las cefalosporinas)
- Inhiben síntesis proteica (por ejemplo, los macrólidos, las tetraciclinas y los aminoglucósidos)
- Inhiben la autorreproducción del ADN (por ejemplo, las fluoroquinolonas)
- Inhiben la girasa del ADN, la enzima responsable del súper enrollado del ADN.

Otros mecanismos antimicrobianos incluyen la interferencia con la membrana citoplásmica (por ejemplo, polimixina) y las transformaciones metabólicas citoplásmicas (por ejemplo, sulfonamidas).

## SITIO DE ACCIÓN DE LAS PRINCIPALES CLASES DE ANTIBIÓTICOS



Los antibióticos ***β*-lactámicos** (penicilinas y cefalosporinas) eliminan a las bacterias sensibles por interferencia con la síntesis del mucopéptido, un importante componente de la pared celular bacteriana. Actúan por inhibición de la transpeptidasa, la enzima responsable de la formación de los enlaces cruzados de péptidos.

Los **macrólidos** inhiben la síntesis proteica al fijarse a la subunidad ribosomal 50S e interactuando con el asa de peptidil transferasa del ARN ribosomal 23S. El ribosoma traduce la secuencia de los aminoácidos especificados por la secuencia del nucleótido del ARN y construye cadenas de péptidos. Los macrólidos inhiben la síntesis proteica al fijarse a una región del ARN ribosomal requerida para la transferencia peptidílica, resultando en la disociación de la cadena de péptidos no terminada del ribosoma.

Durante muchos años, las **penicilinas** fueron el pilar principal de la terapia antimicrobiana contra las infecciones del tracto respiratorio. No obstante, la resistencia a la penicilina se ha propagado en proporciones alarmantes y por lo tanto, la actividad de estos agentes ha declinado. Por otra parte carecen de actividad contra los patógenos respiratorios atípicos como *C. Pneumoniae* y se asocian con reacciones de hipersensibilidad.

La **amoxicilina**, la penicilina de elección contra las infecciones del tracto respiratorio, está disponible en una variedad de formulaciones, su costo es bajo y es apropiada para uso pediátrico. Como su dispersión tisular es pobre y su vida media es corta requiere de dosificación diaria múltiple (3- 4 veces al día).

Las **cefalosporinas** poseen un anillo *β*-lactámico y un modo similar de acción que las penicilinas. Se clasifican por generación. La segunda y tercera generaciones, por ejemplo la cefuroxima y cefixima respectivamente, a menudo se utilizan para combatir infecciones del tracto respiratorio. Estos fármacos ejercen buena actividad contra los patógenos respiratorios típicos, alta penetración tisular y se administran una o dos veces al día. No ejercen actividad contra los patógenos respiratorios atípicos. Por otra parte la resistencia a la penicilina también parece resultar en una resistencia cruzada a las cefalosporinas, aunque en menor medida. Una proporción de los pacientes alérgicos a las penicilinas también serán alérgicos a las cefalosporinas.

El **macrólido** original, la *eritromicina*, es producto del *Streptomyces erythreus*. Los macrólidos semisintéticos, claritromicina y azitromicina fueron desarrollados para mejorar la estabilidad pobre en ácido y la penetración tisular de la eritromicina. Los macrólidos poseen un amplio espectro de actividad que abarca tanto a los patógenos típicos como atípicos, con una alta actividad contra *S. pneumoniae*. Estos antimicrobianos son una de las clases de antibióticos que gozan de mayor tolerancia. Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo gastrointestinal.

La **trimetoprima-sulfametoxazol** es activa contra los patógenos del tracto respiratorio a excepción de los neumococos resistentes a la penicilina y los patógenos atípicos. Está contraindicado en pacientes alérgicos a las mismas.

Las **quinolonas** y las **fluoroquinolonas** son bactericidas de acción rápida. Inhiben la girasa del ADN y por lo tanto la síntesis del ADN.

Las quinolonas (por ejemplo: ofloxacina, ciprofloxacina) son antibióticos de amplio espectro pero tienen una actividad limitada contra *S. pneumoniae*.

Las fluoroquinolonas más recientes se han desarrollado con una mejor actividad contra este organismo y poseen actividad potente contra los patógenos atípicos. Se asocian con varias toxicidades incluyendo la fotosensibilidad y los efectos sobre el SNC.

Hace relativamente poco tiempo que existen en el mercado los **ketólidos**, pertenecientes al grupo de macrólidos - estreptograminas - lincosamidas. Entre otras cosas se diferencian de los macrólidos por sus cadenas laterales en posición C11 y C12, las cuales se consideran responsables de la potente actividad que presentan estos antibióticos contra los patógenos respiratorios. Su efecto antimicrobiano es similar al de los macrólidos, consistente en el bloqueo de la síntesis proteica.

La **telitromicina** es activa contra cocos y bacilos Grampositivos, cocos Gramnegativos y algunos bacilos Gramnegativos, incluyendo *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis*, y *P. multocida*. También es activo contra los patógenos atípicos *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y el patógeno intracelular *L. Pneumophila* y contra patógenos entéricos incluyendo *H. pylori*, *Vibrio* spp y *Campylobacter* spp y bacterias anaeróbicas.

## Principales mecanismos de resistencia antibacteriana

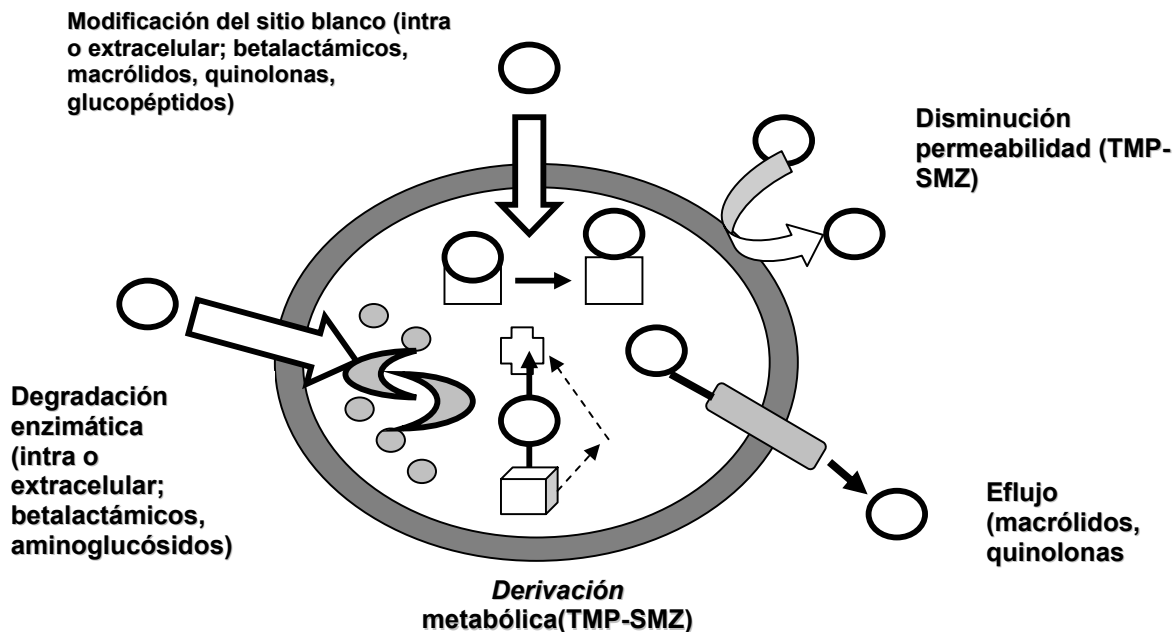
Las bacterias han desarrollado numerosos métodos por medio de los cuales pueden evitar la acción de los antimicrobianos. Los mecanismos de resistencia más comunes son:

- Permeabilidad reducida de la membrana exterior/pared bacteriana al antimicrobiano (por ejemplo: trimetoprim–sulfametoxazol)
- Bombeo del antimicrobiano hacia fuera de la célula mediante un mecanismo de expulsión (por ejemplo: macrólidos y quinolonas)
- Degradación enzimática de los antimicrobianos, ya sea dentro o fuera del organismo (por ejemplo, mediante  $\beta$ -lactamasa)
- Modificación del sitio blanco del fármaco para evitar la fijación (por ejemplo: penicilina, macrólidos y quinolonas)
- Derivación metabólica del paso celular afectado por el antibiótico (por ejemplo: las bacterias pueden producir una nueva dihidrofolato reductasa que no es inhibida por el trimetoprim–sulfametoxazol).

Existen dos mecanismos principales por medio de los cuales los patógenos bacterianos respiratorios desarrollan resistencia a los antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos:

1. Alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina (sitio blanco)( por ej. *S. pneumoniae*)
2. La descomposición del anillo  $\beta$ -lactámico por  $\beta$ -lactamasas (Ej. *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.)

#### PRINCIPALES MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA



La alteración en las Proteínas Fijadoras de Penicilina (PFP) constituye el principal mecanismo de resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae*. Las PFPs intervienen en la síntesis de la pared celular y la inhibición de sus actividades por los  $\beta$ -lactámicos da por resultado la lisis celular.

Las alteraciones en PFPs derivan de genes híbrido que codifican PFP. En *S. pneumoniae*, éstos se forman por la hibridización homóloga entre el ADN genómico de otras especies estreptocócicas, en particular *S. mitis* y *S. oralis*, y *S. pneumoniae*.

El fenotipo de resistencia conferido depende de la proteína mutada.

Las cefalosporinas también interactúan con las PFPs y las mutaciones en PFP 1a y 2x también pueden dar por resultado una resistencia cruzada a estos antimicrobianos. Las mutaciones de las PFP 3 resultan en

niveles muy moderados de resistencia tanto a las penicilinas como a las cefalosporinas, aunque esa proteína se considera el blanco del ácido clavulánico, el inhibidor de  $\beta$ -lactamasas

En *S. pneumoniae*, la resistencia a la penicilina G da por resultado resistencia cruzada a otras penicilinas y, en algunos casos, a las cefalosporinas.

Existen dos grandes formas de resistencia a los macrólidos en patógenos respiratorios:

1. Modificación del sitio blanco
2. Expulsión

En 1990 se descubrió la forma M de resistencia en *S. pyogenes*. Los patógenos que exhiben este tipo de resistencia bombean el antibiótico fuera de la célula. Más recientemente se descubrió *S. pneumoniae* resistente a la expulsión. Este mecanismo confiere resistencia a los macrólidos con 14 - y 15 - miembros, pero no al resto de la familia. El gen *mef A* en *S. pneumoniae* y el estrechamente relacionado gen *mef E* en *S. pyogenes* confieren resistencia a la expulsión..

La resistencia a las fluoroquinolonas se puede desarrollar a través de mutaciones en genes que codifican para:

- ADN girasa— *GyrA*
- Topoisomerasa IV — *ParC* y *ParE*

La función de la girasa y la topoisomerasa consiste en regular el grado de súper enrollado del ADN genómico. Esta función es esencial para la auto reproducción y transcripción. Se puede desarrollar un alto nivel de resistencia a partir de una mutación sencilla o múltiple en los genes que codifican para estas enzimas. Además las fluoroquinolonas pueden ser bombeadas fuera de las células como resultado de la hiper expresión de un sistema endógeno de expulsión de fármacos múltiples. En la mayoría de los casos, un gen regulador gobierna la expresión del gen de expulsión.

La producción de  $\beta$ -lactamasas es la forma más común de resistencia a  $\beta$ -lactámicos en *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Las  $\beta$ -lactamasas son activas contra la mayoría de las penicilinas y algunas cefalosporinas. Desdoblan el enlace de amida del anillo  $\beta$ -lactámico para producir un derivado inactivo del ácido peniciliniónico. La  $\beta$ -lactamasa más común en *H. influenzae* es TEM - 1, que también se encuentra en *E. coli* resistente a la ampicilina, aunque ROB -1 y VAT-1 también están involucrados ocasionalmente. El *H. influenzae* positivo a  $\beta$ -lactamasa retiene cierta sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación aunque sean resistentes a las aminopenicilinas.

La gran mayoría de cepas de *M. catarrhalis* (>90%) son productoras de  $\beta$ -lactamasa. Las enzimas más comunes son BRO-1 y BRO-2. Aunque resistentes a antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos, permanecen sensibles a combinaciones de un  $\beta$ -lactámico con un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa.

El primer ketólido existente en el país es la telitromicina. Este antibiótico tiene actividad contra patógenos comunes como respiratorios. Su potente actividad antimicrobiana se produce contra patógenos respiratorios aún los resistentes a penicilina o eritromicina. Se administran vía oral debido a su estabilidad en Ph ácido y los estudios de farmacocinéticos demuestran que tiene buena tolerancia, que es adecuado para dosificarlo una vez por día y que su penetración tisular es excelente.

**La propagación de la resistencia a los antibióticos por parte de los gérmenes patógenos del aparato respiratorio representa una amenaza seria y creciente para la salud pública. La resistencia a las penicilinas y a los macrólidos es evidente en los patógenos respiratorios bacterianos más comunes adquiridos en la comunidad y su frecuencia está aumentando con rapidez. Aunque la resistencia a fluoroquinolonas es aún relativamente baja, es probable que se extienda rápidamente a medida que crezca en la comunidad el uso de nuevos agentes de amplio espectro. Se recomienda el uso adecuado de los antibióticos**

Habitualmente se utiliza terapia empírica para el tratamiento de la patología de vía aérea superior. Los antibióticos a utilizar deberían ser capaces de superar la resistencia a la penicilina y a la eritromicina y tener un bajo potencial de resistencia y de resistencia cruzada con otros antibióticos.

## Bibliografía

- Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: An endocrinologist's perspective. J Allergy Clin Immunol 2000;106:S179-190.
- Baquero y colaboradores. Clin Microb Infect 1998;4(supl 2):19 – 26
- Baraniuk, MD Washington, D.C. Allergy and Clinical immunology - Feb/97

- Blumberg M. Características Demográficas y epidemiológicas de la rinitis no alérgica. Allergy and Asthma Proceedings. Vol XIV N°6:49-50, 2000
- Douthwaite y Aagaard. J Mol Biol 1993;232:725-753
- Dykewicz MS et al. Diagnosis and management of rhinitis; parameter documents of the Joint Task Force on Practice Parametes. Allergy, Asthma Immunol 1998;81:463-518.
- Eleta, F. Y colaboradores: *Diagnóstico por imágenes de la cara, cráneo y endocráneo*. Barcelona: Jims. 1985
- Fang y colaboradores. Medicine 1990;69:307-16
- Fiese y Steffen. Antimicrob Chemother 1990;25(supl A):39-47
- **Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: Treating the child. J Allergy Clin Immunol 2000;105: S616-621.**
- Garau. Infect Dis Clin 1992;7(supl 2):92-5
- Goldstein y colaboradores. Clin Microb Infect 1998;4(supl 2):S8 - 18
- Gwaltney. Principles and Practices of Infectious Disease 1990;43:493 - 8 -
- Jones y colaboradores Avery's drug treatment. 1997:1456-1514
- Karpovich-Tate; *Acta Oto-Laryngologica* 120: 296-302, 2000
- Kennedy, D.W. y colaboradores: "Functional endoscopic sinus surgery". *Arch Otolaryngol*. 1985.
- Kerman WN et al. Phenyl propanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. NEJM 2000;343:1826.
- LaForce. Clin Infect Dis 1992;14(supl 2):233-7
- Lieberman P. Actualización de tratamiento: rinitis no alérgica. Allergy and Asthma Proceeding. Vol XV N°6,
- McCracken. Pediatr Infect Dis J 1997;4:432-7
- Norrby. Curr Opin Invest Drugs 1997;10:440-3
- Rinitis alérgico y rhinosinusitis. ¿Hay una conexión entre la alergia y infección? Postgrad Med. 1999 Apr;105(4):55-8, 61, 64. Revisión. PMID: 10223086; UI: 99239592 por Ferguson BJ - Johnson JT K
- Rubinstein y colaboradores. Clin Microb Infect 1998;4(supl 2):42-50
- Settipane Russel. Demografía de la rinitis alérgica y no alérgica .Allergy and Asthma Proceedings. Vol XV N°6: 1-5, 2001
- Sobolla, J.: *Atlas anatomía humana*. Volumen 1. Ed.Panamericana. 1992.
- Tait - Kamradt y colaboradores. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2251
- Thornsberry y colaboradores. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;29:249-57
- Velán y colaboradores: *Anatomía, fisiología e imágenes de las fosas nasales y senos paranasales*. Fundación Jaime Roca. 1997.
- Weisblum. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:577 - 85
- Weisblum. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:577-85
- Widdowson y Klugman. Emerg Infect Dis 1998;4:277 - 81
- Willett y colaboradores. J Gen Intern Med 1994;9:38 - 45
- Zinner y colaboradores. eds. Expanding applications for the new macrolides, azalides and streptogramins. 14-17, 2001

## **INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS Y EDUCATIVAS**

### **INTERVENCIONES EDUCATIVAS**

#### **Aportes de la Educación para la Salud para Mejorar la Adhesión al Tratamiento en los Enfermos Alérgicos**

Dr. Samuel Azar

Coordinador de la Red de Alergología

de los Hospitales del Gobierno de la Ciudad

de Buenos Aires

Ex-Presidente de AAIBA

La relación medico paciente es la base del arte medico. Es a la vez interacción profesional y extraprofesional. Sus contenidos y características determinan el propósito del accionar medico: la satisfacción de las necesidades y expectativas del paciente a través del mantenimiento o la recuperación de su bienestar y de su vida independiente.

El progresivo acortamiento del tiempo otorgado a la consulta médica originado en la mercantilización de la medicina , junto con la despersionalización de la atención que las nuevas épocas han impuesto en desmedro de la calidad, atentan contra el establecimiento de una relación exitosa entre el médico y el paciente.

Para garantizar una relación duradera de confianza mutua, es indispensable el diálogo amistoso, abierto y cordial entre médico y paciente.

La actitud autoritaria o fría y distante, con pocas explicaciones no permite que el paciente reciba los elementos claves del encuentro, necesarios para que éste pueda realizar un tratamiento adecuado.

La falta de adhesión al tratamiento en muchas ocasiones se origina en la mala relación medico-paciente. Deberíamos preguntarnos con mas frecuencia, cuando entregamos la receta al paciente que asistimos, si éstos seguirán todas nuestras indicaciones.

Muchas veces no están de acuerdo con los fármacos que les recetamos, o el tipo de tratamiento que le proponemos. Por otra parte, los médicos solemos dar indicaciones que no siempre son fáciles de cumplir, porque obliga en muchas ocasiones, a variar los hábitos personales del paciente y su familia. No esperemos que las personas haga importantes cambios en su vida, sin tener un conocimiento profundo de las razones para realizarlos.

Para darles un ejemplo, si nos detenemos a analizar la cartilla con consejos que suele entregarse para mejorar la calidad del aire en el hogar, es probable que muy pocas personas, las cumplan correctamente sin un estímulo adecuado. Seguramente al leerlas, muchos imaginarán que su vida deberá transcurrir dentro de una burbuja.

Las personas tienen el derecho de ser protagonistas de sus propias vidas y esa libertad de decisión no puede ser vulnerada por el hecho de padecer una enfermedad crónica . Por otra parte el profesional de la salud intenta brindar el mejor tratamiento acorde con los avances de la ciencia. El problema surge cuando las opiniones del paciente o sus familiares y la del medico no son coincidentes, y esto genera una situación compleja de difícil solución, porque estos no estarán suficientemente motivados para seguir las instrucciones que se les brinda.

Además es difícil que sin una explicación adecuada, los pacientes realicen el tratamiento tal como se lo proponemos. La Educación para la Salud puede aportar soluciones a estas circunstancias. Esta disciplina requiere ser estructurada y desarrollada en base a los conocimientos de factores antropológicos, culturales, psicológicos y sociológicos, requiere acción interdisciplinaria, coordinación e integración de esfuerzos, metas y objetivos.

Es conveniente la implementación de modelos educativos basado en la concordancia como una estrategia a desarrollar en la relación médico-paciente. Buscar el acuerdo en lugar del cumplimiento. El énfasis en el cumplimiento de las normas y órdenes médicas debe ser sustituido por la búsqueda de la concordancia.

Esta se basa en que los profesionales de la salud aunque defienden los conocimientos actuales de la ciencia, aceptan el derecho de las familias y pacientes a tener su punto de vista sobre la salud y la enfermedad,

a explorar dichos puntos de vista (creencias personales) e intervenir educativamente, para conducirlos hacia los conocimientos correctos.

De acuerdo a lo señalado la toma de *decisiones autónomas* es un *proceso* (es decir no es algo inmediato) en el cual el paciente y/o la familia basándose en conocimientos proporcionados por el equipo de salud, cada vez mas completos respecto a la enfermedad, asumen responsabilidades, deciden acciones, producen cambios, cada vez mas favorables para el restablecimiento de la salud.

Pero para que el paciente y su familia sea permeable a la educación y se produzcan cambios positivos en sus conductas, debemos conocer los factores que pueden dificultar este proceso. El mensaje que emite el profesional puede ser deformado con facilidad, por factores que surgen del propio individuo, cada factor actúa como una barrera invisible que interfiere con su recepción. Pero esto no siempre es advertido por el profesional. Un aspecto que pocas veces es tenido en cuenta es el grado de aceptación de la enfermedad por parte del paciente.

Elizabeth Kubler Ross, que se dedicó durante muchos años a la asistencia de niños con padecimientos crónicos y terminales, describió 5 fases respecto a la aceptación de la enfermedad. Estas observaciones fueron muy tomadas en cuenta por escritores y cineastas. El argumento del film *All that Jazz* se basa totalmente en las observaciones de Elizabeth Kubler Ross. También estas cinco fases fueron usadas por Borges para describir el miedo profundo experimentado por el hombre cuando se confronta con el infinito. En " El Libro de Arena " y " La Biblioteca de Babel " expresa que el hombre no se prepara para enfrentar la infinitud como no se prepara para aceptar la enfermedad y la muerte.

Según esta investigadora el paciente o su familia, pueden reaccionar frente a la enfermedad con:

1- Negación de la realidad ( no es verdad lo que me dice el médico, no tengo asma, es un resfriado mal curado). Por las características de las enfermedades crónicas como el asma, su larga duración, períodos de ausencia de síntomas y variaciones periódicas de los mismos, los pacientes muestran actitudes y conductas inadecuadas por desconocimiento de su dolencia. Ésta es una pesada carga que los hace sentir a veces sobrepasados o impotentes frente a una afección crónica. En esta etapa no escuchan ni siguen los consejos médicos por que no se sienten involucrados con la enfermedad.

2- Rebeldía y enojo ( ¿ por qué tiene que ocurrirme esto a mi ? )

3- Regateo ( esta bien, voy a tomar la medicación que me indicó el médico, pero solo los comprimidos, el aerosol no) En las etapas de rebeldía y regateo las personas a menudo malinterpretan las indicaciones y distorsionan la información que se les suministra.

4- Depresión esperanzada ( si claro, me doy cuenta que esta enfermedad es muy complicada, y que tengo que hacer bien el tratamiento ¿pero realmente podré afrontarlo? ) Los pacientes o los familiares muestran interés en adherirse al tratamiento propuesto comienzan a realizarlo, pero por momentos, se sienten abrumados y deprimidos por la reiteración de los episodios, lo abandonan temporariamente o buscan terapias alternativas con muy pocas bases científicas y frente al fracaso vuelven al tratamiento inicial.

5- Aceptación: en esta etapa son receptivos escuchan con atención, aceptan sugerencias y practican con entusiasmo las medidas que se les proponen.

Debemos observar en que etapa se halla el paciente y su familia para auxiliarlos a aceptar la enfermedad con mayor rapidez para que realicen cuanto antes el tratamiento adecuado.

Estrategias metodológicas educativas

No existe una única forma de educar, que asegure el logro de los objetivos. Por ello, el profesional sanitario debe incorporar a su arsenal el mayor número de estrategias posibles, aplicando en cada situación la mas adecuada, teniendo como base el acuerdo. La enseñanza debe iniciarse en la etapa diagnóstica y cada visita debe ser una ocasión para realizarla.

La **educación individual** permite intervenir sobre el paciente y su familia de manera personalizada. La **educación grupal** refuerza la educación individual, y no es conveniente sustituirla.

Esta última debe ser realizada por un equipo interdisciplinario. Cada integrante tiene que estar capacitado para brindar información básica en todos los aspectos de la enfermedad de manera uniforme. Los profesionales que proporcionan la enseñanza deben tener conocimientos de dinámica de grupos para mantener activa la sesión, evitar que predomine algunas personas en las charlas y alentar la participación de los mas tímidos.

Las exposiciones tienen que ser realizadas en lenguaje sencillo sin utilizar tecnicismos ni terminología complicada.



Se debe tener cuidado en no sobrecargar a los participantes con informaciones y datos porque una catarsis de conocimientos no es bien recibida por los pacientes. Al principio se debe proporcionar el mínimo de hechos, pues la forma en que el educador transmite la información en la fase inicial puede influir notablemente en la actitud que tendrán en el control futuro de la enfermedad.

Cuando se explican nuevas técnicas y habilidades es necesario dar a los participantes la oportunidad de llevar a la práctica lo aprendido en presencia del educador, porque no basta con informar, es necesario comprobar que el paciente ha comprendido. Las personas olvidan especialmente si están angustiadas, por ello se necesita repetir, recapitular periódicamente y evaluar la información que han recibido.

Las reuniones grupales permiten la interacción entre los participantes. Allí los pacientes pueden expresar sus pensamientos y sentimientos sobre la enfermedad, discutir las dificultades con los demás integrantes, redescubrir sus propios recursos y sentirse contenidos por el grupo.

Es conveniente proporcionar planes de acción por escrito para tratar las exacerbaciones de los síntomas y las urgencias médicas no solo a los familiares sino también al personal de guarderías o personal de la escuela.

Periódicamente se debe proceder a la **evaluación del programa**, de los recursos humanos, de los materiales para las actividades educativas y si éstas se han realizado de acuerdo con los objetivos, metodología y organización propuesta, para poner en marcha las mejoras necesarias (evaluación-acción).

También se deben evaluar los **resultados educativos** a través del número y calidad de *decisiones-acciones autónomas positivas* tomadas por el paciente o su familia.

En un contexto de diálogo sincero, se debe explorar en forma regular, las opiniones sobre las actividades que se realizan.

**El diagnóstico correcto y el tratamiento bien indicado no bastan. Para lograr el restablecimiento de la salud de los pacientes con patologías crónicas, como el asma, es imprescindible implementar programas de educación para la salud, a efectos de mejorar la adhesión al tratamiento y facilitar la relación médico-paciente. Para ello es de suma importancia que los profesionales de la salud obtengan una capacitación adecuada para constituir un equipo interdisciplinario coherente y armónico**

Con la educación se logra disminuir la morbilidad, la mortalidad, el uso de medicamentos, el número de consultas de urgencia, las internaciones. Además produce mejoría de la evolución natural de la enfermedad.

El objetivo es enseñar y preparar al paciente y su familia para que adquieran las capacidades necesarias para la vigilancia y control de la enfermedad para que el paciente tenga una vida plena y activa.

Los pacientes con padecimientos crónicos establecen vínculos que pueden acercarlos notablemente a sus médicos y enriquecerse en este intercambio en forma perdurable. La habilidad del médico consistirá en obtener una confianza sustentable de su paciente aun cuando no le pueda ofrecer la cura de su enfermedad. Actitud de respeto, disponibilidad de tiempo, y una visión integral de cada paciente, son algunos elementos que permitirán mejorar la relación médico-paciente. Mientras que la entrevista es la base en la que se apoya esta relación, ésta trasciende el consultorio, para instalarse como parte constitutiva de la vida cotidiana de sus actores.

#### Bibliografía

- 1-Azar S. y Col. Tratamiento Integral del Paciente Asmático. Pren.Med.Argentina. 1992:79:204-207
- 2-Azar S. Educación del paciente asmático. Alergia e Inmunología. Tomo 1 pag 289-299. AP Americana de Publicaciones.1994.
- 3-Azar.S. Consideraciones Acerca del la Educación del Paciente Alérgico" Actualidades en Asma. Alergia e Inmunología Oct.2002 Vol, 4 N° 2 Pág.-71-73
- 4-Johnson,Timoty."The Shatuck Lecture.Medicin and the Media".NEJM:87-92,1998
- 5--Malagon-Londoño y col."Garantía de Calidad en Salud"pag.170 Ed.Panamericana.1999
- 6-AAAI Committes Paper Sumary:Asthma Adherence; Quality of Care for AsthmaCommitte
- 7-C.A. Diaz Vazquez Educ. Sanit. a padres y niños con asma. Terapéutica en APS vol 6.N° 9 Nov.1999
- 8-National Heart and Blood Institute of Health Workshop Report.March 1993 Pub N° 95-3650 1995

## Intervenciones Educativas en Asma y Alergia

### Programas Educativos en el Hospital Gral de Agudos Dr. C. Argerich

Lic. Fga. Alicia Barmat de Mines aliciabar@movicombs.com.ar

Lic. Fga. Patricia Menutti

**La respiración es el diálogo constante que mantiene el hombre con el mundo exterior; el paciente que padece asma bronquial y/o alergia presenta alteración en dicho diálogo y es nuestra tarea ayudar a restablecerlo.**

Diferentes factores pueden acarrear desequilibrios en el balance de oxigenación del organismo, en el caso de los pacientes con deficiencias respiratorias, un gran número de ellos presentan asma bronquial con recurrente trastorno alérgico, que obliga al uso de la ineficiente respiración bucal. A esta patología se le pueden agregar disfonías como consecuencia de trastornos aerodinámicos o edema reaccional, trastornos resonanciales, trastornos auditivos por disfunción tubaria, trastornos odontoestomatognáticos, posturales y otros.

Observando la multifactoriedad de estas patologías y considerando al paciente como unidad biopsicofísica, es que se pretende abordar al mismo multidisciplinariamente.

Una premisa fundamental para trabajar inter o multidisciplinariamente es entender la complementación en la actuación de las diferentes especialidades Regular los tiempos de intervención de cada disciplina, acordar pautas para la transmisión de mensajes claros y coherentes, conocer en forma conjunta los intereses y necesidades de los pacientes.

Básicamente se trata de delinear las estrategias para poder precisar las acciones conjuntas a fin de lograr los objetivos propuestos en beneficio del paciente.

El tratamiento médico, farmacológico, inmunológico no es suficiente si no se complementa con una educación adecuada.

En el Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich se realizan Programas Educativos Grupales dirigidos a pacientes que padecen Asma Bronquial y Respiración Bucal con trastornos alérgicos. Los mismos concurren acompañados por personas del entorno, siendo abordados por equipos multidisciplinarios que organizan la atención para las diferentes etapas etarias.

El objetivo general de los Programas Educativos mismos es proporcionar información y entrenamiento para que los pacientes puedan realizar el tratamiento indicado y o apliquen a la vida cotidiana, produciéndose cambios positivos en la mejoría de la enfermedad.

En el caso de pacientes que padecen asma en grado **agudo persistente**, la educación a través de este programa, logra la consulta prematura frente a los primeros síntomas de riesgo.

El equipo de profesionales está constituido por: Neumólogos, Alergistas, Otorrinolaringólogos, Pediatras, Fonoaudiólogos, Psicólogos, Kinesiólogos Instructores de Educación Física.

La metodología se adapta al nivel sociocultural y ambiental de los pacientes.

Se considera de relevancia la **evaluación inicial** individual para poder controlar la adquisición de nuevos hábitos y la efectividad del programa realizando además una **evaluación final**.

Durante el transcurso de los programas se observan las necesidades de los pacientes y sus acompañantes a través de temas referidos a su enfermedad que se plantean en la interacción con los profesionales. Es este quizás uno de los momentos más fructíferos en la conexión e identificación de factores desencadenantes o de agravamiento de la patología.

El reconocimiento de los mismos por parte de los pacientes y familiares les permite con los elementos aprendidos tomar medidas adecuadas para el control de la enfermedad.

La participación de los profesionales en el programa es simultánea en el primer encuentro. En los sucesivos se realiza una parte informativa educativa a cargo del **médico**, y otra psicofísica con la intervención de la **psicóloga** (quien lleva a cabo un taller de reflexión con los participantes que, en caso de ser niños, concurren también con los padres), y la **fonoaudióloga** que tiene como objetivo la adecuación de sistemas respiratorio, miofuncional, postural, fonoarticular, resonanciales y la ejercitación a través del canto de la fortificación de músculos respiratorios y normalización aerodinámica-vocal. En los niños alérgicos con

trastornos auditivos se realizan ejercicios de ventilación de la Trompa de Eustaquio, también se brindan ejercicios para la estimulación olfatoria.

En pacientes con patología asmática se indican posturas a adoptar en el momento de crisis, y práctica de frenado labial. La **kinesióloga** aporta conocimiento acerca de posturas de drenaje y otras indicaciones para los momentos post crisis.

La duración del programa es de 4 a 6 encuentros con frecuencia semanal y posteriores controles, a fin de corroborar la aplicación de lo aprendido en la vida diaria.

Los beneficios del abordaje grupal se observan en la participación activa de los integrantes y el estímulo entre ellos, haciendo más ameno el tratamiento, interactuando y colaborando mutuamente en la práctica de los ejercicios y los aprendizajes. Desde la perspectiva profesional, se presenta como interesante la posibilidad de controlar mayor cantidad de pacientes al mismo tiempo observando sus progresos y evaluando permanentemente la función terapéutica planteada. Es además un mecanismo importante para satisfacer la gran demanda de pacientes en el hospital público.

Una vez finalizados los programas educativos se ofrece a los participantes la posibilidad de integrarse en talleres de extensión, entre los cuales se encuentra el de “**canto**” a cargo de fonoaudiólogas especializadas en esa área.

A través del manejo de la voz cantada se logra la utilización de la respiración costo diafragmática de importancia para una mejor oxigenación del organismo y el adecuado rendimiento fononeumático. Esto se logra a través de la concientización de sensaciones propioceptivas a nivel intercostal y diafragmático. Es importante además la coordinación fonorespiratoria experimentando las variaciones de la columna aérea. A través del canto se enseña a distribuir el aire en forma constante en función vocal.

La finalidad de la realización de estos programas y talleres es que el paciente y su familia sientan mayor seguridad para enfrentar la enfermedad y puedan recurrir con tranquilidad a la ayuda profesional correspondiente. Es además un medio que permite descubrir posibilidades propias y genuinas para los requerimientos permanentes de vida diaria.

#### **Bibliografía:**

Barmat de Mines, Alicia B. “Asma bronquial y deficiencia respiratoria” 1995. Ed. Puma

Barmat de Mines, Alicia B.; Socolovsky, A; Azar, S., Schejtman, J.; Gilardoni, H. y otros. “Enfoque interdisciplinario en el tratamiento del asma bronquial, Rol fonoaudiológico. Revista fonoaudiológica, tomo 40 N. 2 pag. 5-19.

Barmat de Mines Alicia B. Y Otros “Importancia de la Práctica del Canto en el Paciente Alérgico Nasal y Asmático Bronquial” Revista de la FASO Año 2 N° 5 pág. 47-48

Gómez, E. “La respiración y la voz humana” 1971. Edit. Artes Gráficas Cardemar

Jackson Menaldi: La Voz Patológica Ed. Panamericana enero 2002.

# INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS

## FORTALECIMIENTO DE LA RESILIENCIA EN EL PACIENTE CON ASMA

**Dra. Diana Zabalo.**

Médica especialista en Tisiopneumología Presidente de AAPNIE Directora del CMAVVA

[dianazabalo@medica.net.ar](mailto:dianazabalo@medica.net.ar)

### EL DESAFIO DE UN NUEVO PARADIGMA

***Nos preguntamos porque ante las mismas situaciones catastróficas, algunos sujetos son capaces de resistir y salir fortalecidos mientras otros acusan un fuerte impacto, claudicando pasivamente y aun pereciendo en la contingencia.***

Durante muchos años nos hemos dedicado a estudiar la magnitud del estresor, describiendo su capacidad de morbimortalidad y las formas de evitarlo. Creyendo que estábamos haciendo prevención solo lográbamos aislar al sujeto de las situaciones potencialmente agresivas, limitando sus actividades y mutilando su desarrollo personal, transformándolo en un ser mas vulnerable al estrés en el largo plazo.

La interacción con el medio coloca al sujeto frente a todo tipo de demandas que son potencialmente fuente de estrés. Es ineficaz una prevención centrada solamente en la evitación de la noxa ya que es una variable que lo acompañará a lo largo de toda la vida.

El viejo paradigma de la medicina basado en el concepto de enfermedad, esta sesgado porque le asigna al tratamiento medico el rol omnímodo sin tomar en cuenta la capacidad del sujeto para recuperar la salud.

***El termino resiliencia ha sido tomado de la física y designa la capacidad de resistencia elástica de algunos materiales para soportar un choque y volver a recuperar la forma inicial o aún superior.***

***La fragua resulta ser un ejemplo muy significativo y podríamos decir que el hierro fraguado ha adquirido la resiliencia a los golpes.***

No se trata aquí de hacer la apología de los golpes de la vida, pero si de cambiar la perspectiva y centrarnos en las capacidades del ser humano para enfrentar y superar la adversidad.

### RESILIENCIA

Luthar define la Resiliencia como: ***“un proceso dinámico que tiene como resultado la adaptación positiva en contextos de gran adversidad”.***

Los componentes esenciales que deben estar presentes son:

- 1.La noción de **adversidad**, trauma, riesgo o amenaza al desarrollo humano. Hasta que el sujeto no se enfrenta a la adversidad, no conocemos cual es su potencial de superación.
- 2.La adaptación positiva está ajustada a la **variable** propia de cada circunstancia. Un desarrollo positivo en una comunidad, no lo es en otro contexto.
- 3.Es un **proceso dinámico** que incluye todos los mecanismos emocionales, cognitivos y socioculturales que influyen sobre el desarrollo humano. No es un rasgo fijo de personalidad.
- 4.Constituye la **variable ontogenética** que se encuentra potencialmente pero debe ser promovida a lo largo de toda la vida.

### Características de Resiliencia:

¿Porqué algunas personas expuestas a la adversidad perecen mientras otras crecen?

Existe un bagaje genético que llevamos en la mochila individual, una modalidad de respuesta que se construye en relación con el entorno y por último existe un factor X impredecible que hace que cada individuo reaccione de distinto modo ante los eventos estresantes.

**Genes + Respuesta + Factor X**

|  |
|--|
|  |
|--|

## **Pilares de la Resiliencia:**

### **Existen ciertas características comunes en los sujetos resilientes:**

#### **1. AUTOESTIMA:**

En el proceso de juzgar al propio self se sienten valiosos y merecedores de atención (Kohut).

#### **2. EXOESTIMA:**

Ponen especial esfuerzo en la construcción de un Valor Personal Social VPS elevado que está compuesto por la valía personal, el estatus y el prestigio.

#### **3. AUTOCONFIANZA:**

Tienen la fuerte creencia de que sus acciones pueden cambiar las cosas.

#### **4. INTROSPECCION:**

Se preguntan a sí mismo y se dan una respuesta honesta, reconocen errores y aciertos por igual.

#### **5. INDEPENDENCIA:**

Saben fijar límites entre ellos mismos y el medio con problemas.

#### **6. SENTIDO DEL HUMOR:**

Se ríen de sí mismos más que del otro, desdramatizando la adversidad.

#### **7. CREATIVIDAD:**

Son capaces de encontrar cierto orden subyacente donde hay caos aparente, su imaginación es rica y tienen capacidad fantasmática.

#### **8. CURIOSIDAD:**

Disfrutan con la adquisición de nuevos conocimientos.

#### **9. APTITUDES RESOLUTIVAS:** Afrontamiento centrado en la resolución del problema y no en la emoción.

#### **10. APTITUDES SOCIALES:**

Relaciones interpersonales fluidas, son esencialmente gregarios y tejen verdaderas redes que los sostienen en la adversidad.

#### **11. MORALIDAD:**

Se abocan a causas sociales buscando para los otros lo que consideran bueno para sí mismos participando de las ONG.

#### **12. COMPROMISO:**

Se comprometen con la tarea que emprenden, muestran empeño en el logro de una meta por simple que sea y buscan un sentido a sus vidas.

#### **13. FLEXIBILIDAD:**

**Resiliencia es igual a Resistencia Elástica o Elástica, lo opuesto es la Rigidez que se puede asociar a Quebradizo.**

#### **14. OPTIMISTA:**

Pueden ver primero la parte llena del vaso.

Sintetizando podemos decir que el nuevo paradigma de la resiliencia se centra en:

**“El rol protagónico del sujeto y las modalidades de afrontamiento exitoso del estrés”.** Trabajamos en el aprendizaje y fortalecimiento de las capacidades resolutivas, de resistencia y superación de la adversidad, así como en una nueva lectura de la realidad que permita su modificación favorable.

### ***Fortalecimiento de la Resiliencia en el paciente con Asma :***

Trabajamos durante 9 años en más de 1500 niños y adolescentes con Asma Moderada (intermitente y persistente) dentro del marco del programa Asma y Deporte de la Fundación PROSSA que se desarrolló desde 1989 hasta 1998.

Realizamos un enfoque integral del paciente con asma que incluyó el tratamiento médico convencional neumonológico e inmunológico, psicoterapias individuales y grupales, Talleres de reeducación respiratoria; Talleres creativos: literario mediante la elaboración de cuentos e historias, plástico: modelado de figuras en arcilla, dibujo y pintura, musicoterapia mediante la participación en un coro; artístico: participación en la elaboración de películas de divulgación de la problemática del asma y su superación ;Taller deportivo: natación con reeducación respiratoria, campamentos y salidas grupales.

### **Parámetros de Resiliencia aplicados en los pacientes con Asma:**

1. OPTIMISMO y ESPERANZA APRENDIDA: mediante la aplicación del criterio de curación del asma, basada en el objetivo terapéutico.
2. LOCUS DE CONTROL INTERNO: dándole elementos para el manejo de la crisis al propio paciente.
3. AUTOCONFIANZA: evidenciar los cambios en el calibre bronquial que se producen luego de realizar los ejercicios respiratorios.
4. SENTIDO DEL HUMOR: desdramatización del asma, fomentado mediante los juegos y el deporte, en especial la natación.
5. CREATIVIDAD: Desarrollar la capacidad fantasmática, reducida en estos pacientes, mediante los talleres de escritura, plástica y cine.
6. ESTILOS DE AFRONTAMIENTO: fomentando las conductas desafiantes en lugar de las conductas de evitación.
7. CAMBIOS ATRIBUCIONALES: trabajo sobre el concepto de transitoriedad de la enfermedad, percepción de la crisis ajustada a parámetros objetivos mediante PEF.
8. EXOESTIMA: El trabajo en grupos de iguales y el desarrollo de la solidaridad genera un VPS elevado.
9. RELACIONES INTERPERSONALES: En los grupos de autoayuda aprenden a socializar y a mantener fluidas relaciones interpersonales.
10. AUTOESTIMA: luego de este arduo trabajo en los distintos talleres y viendo los resultados en la remisión progresiva del asma en la mayoría de los casos, los pacientes dejan de ser pacientes y **se sienten valiosos y merecedores de atención** (Kohut) **por sí mismos y no por su enfermedad asmática** ("Beneficio secundario del síntoma, Freud)

El trabajo en el Programa Asma y Deporte de la Fundación PROSSA culminó con la publicación del libro que sintetiza en su título la consigna resiliente para el niño y adolescente con asma "**SAQUEMOS EL LEON DE LA BURBUJA**" de Editorial Lumen año 2000.

### **BIBLIOGRAFÍA:**

- Michael Manciaux compilador; "La resiliencia: resistir y rehacerse", Ed. Gedisa, 2003.
- Lazarus Richard; "Estrés y Emoción", Ed. Gedisa, 2000.
- Lazarus Richard y Lazarus Bernice; "Pasión y Razón", Ed. Gedisa, 1994.
- Melillo Aldo, Suarez Ojeda Ebio; Ed. Piados, 2001.
- Cyrulnik Boris; "La maravilla del dolor", Ed. Granica, 2001.
- Cyrulnik Boris, "Los patitos Feos", Ed. Gedisa, 2002.
- Beck Aron, Rush John, Shaw Brian, Emery Gary; Ed. Desclée, 1979.
- Marquez Lopez Mato Andrea; Ed. Polemos, 2002.
- Vanistendael Stefan, Lemconte Jacques; "La felicidad es posible", Ed. Gedisa, 2002.
- Alcaraz Romero Victor M.; "Texto de neurociencias cognitivas", Ed. Manual Moderno, 2001.
- Kotliarenco María, Cáceres Irma, Fontecilla Marcelo; "Estado del arte en resiliencia", Ed. OPS, 1996.
- Galvez Karim; Temas Emergentes: <http://www.resiliencia.cl/emergent/index.htm>
- Kotliarenco María; "¿Hijo de tigre?", <http://www.resiliencia.cl/opmexp/>
- Rutter Michael; "Protective Factors in children's responses to stress", Br. J. Psychiatry vol 147 pp 598-611, 1985.
- Quintero Velazquez Angela, "La resiliencia: otra perspectiva de la salud familiar", III Congreso Colombiano de Salud Familiar de Medellín, 2000.
- Valverde Delgado Carmen; "La resiliencia en la educación", <http://www.uca.ac.cr/ucatedra/13.htm>
- Bassegoda Paul; "La resiliencia, una mirada que abre horizontes". <http://www.uv.es/fundación/resilienciahorizontes.htm>
- Grotberg Edith; "The international resilience project", <http://resilnet.uiuc.edu/library/grotb97a.html>
- Basile Héctor; "Ética y resiliencia comunitaria"; Jornadas de Ética en Psiquiatría Infanto Juvenil, Argentina 2002.
- Zabalo Diana; "Saquemos el león de la burbuja", Ed. Lumen, 2000.
- Giraud María Teresa; "Adolescencia y prevención: conducta de riesgo y resiliencia", 2000, <http://www.salvador.edu.ar>
- Roca Perara Miguel Angel; "Resiliencia un recurso para la salud", 2003, <http://www.anirch.islagrande.cu>
- Bernard Bonnie; "From research to practice", 1998, <http://www.notiamor.or.cr/aportes/resiliencia.shtml>
- Raffo Gino, Rammsy Carla; "La resiliencia", 2002, <http://www.monografias.com/trabajos5/laresi.shtml>
- Pauchard Hafemann Héctor; "Exoestima", 2002, <http://www.A/exoestima.htm>

## **Intervenciones psicológicas en asma y alergia**

Dra. Nora Koszer **Psiquiatra, Coordinadora del Comité Psique de AAIBA**

[nkoszer@intramed.net.ar](mailto:nkoszer@intramed.net.ar)

Tanto en la literatura científica como en la práctica clínica, hay cada vez más consenso sobre la existencia de relaciones complejas y dinámicas entre factores biológicos, psíquicos y socio-ambientales. Aún son bastantes misteriosos los enlaces entre estas instancias pero día a día la psiconeuroinmunoendocrinología, las escuelas psicológicas y los aportes de otras disciplinas, van develando y mostrando la compleja fascinante e indivisible unidad mente – cuerpo.

Dentro de esta unidad me interesa destacar las conexiones profundas e intrincadas entre la actividad psíquica, el sistema nervioso, el sistema inmune y el sistema endocrino.

Hay evidencias que muestran que las conexiones entre la actividad psíquica y el sistema inmune se realizan a través del sistema nervioso; en las sinapsis entre neuronas y células inmunitarias, en los receptores para neuro transmisores en ambas células, en la presencia de citoquinas en el sistema nervioso, incluso algunos autores piensan al sistema inmune como un sistema nervioso circulante que transmite y recibe señales del cerebro.

En los últimos años hay un importante ímpetu en el interés por la respuesta inmunitaria como factor que interviene en toda clase de enfermedades, se creó la psicoimmunología y se amplió el concepto de psicosomático desde un grupo específico de dolencias, como úlceras, asma e hipertensión , hasta la inclusión del factor psicosocial en la etiopatogenia de toda enfermedad, dentro de un sistema multicausal.

Considero que pese a los increíbles y maravillosos avances en la comprensión del cerebro, las intervenciones psicológicas plantean interrogantes como:

¿Puede la ciencia demostrar que la mente y el cuerpo son una unidad indivisible?

¿Podemos influir sobre nuestra respuesta inmunológica a través de nuestros pensamientos y emociones?

¿Puede la intervención psicológica modificar la respuesta a las infecciones, tumores, alergias y asma ?

¿Tienen los significados simbólicos efectos fisiológicos?

¿Cuál es el papel y la incidencia de los factores ambientales sociales y culturales en el cuerpo y la mente ?.

Saltar de las leyes de la vida psíquica a las leyes del SNC como materia es toda una aventura epistemológica. Las distintas escuelas psicológicas plantean diversas formas ideológicas de entender la psiquis, alejándose en más o en menos de una visión psicobiológica . Todas ellas adolecen de juventud y todavía no han dado todos sus frutos ni las necesarias validaciones.

Están las que, como el Psicoanálisis, se ocupan más de los contenidos de la mente cargados de significación actual e histórica para el sujeto, otorgando a la vida psíquica propiedades independientes de sus determinantes ontogénicos y nervioso- centrales.

Otras psicologías observacionales se han limitado a tipificar conjuntos de rasgos para establecer nociones nosográficas, A la terapia psicodinámica psicoanalítica tradicional le siguieron las terapias conductuales con sus característicos condicionamientos, luego surgió la psicología cognitiva apoyada en su trípode conceptual interactivo: emoción- pensamiento- conducta. Esta escuela abrió las puertas a otras disciplinas que ayudaron a su desarrollo, como la informática, las matemáticas y la biología de las emociones. Algunos aspectos de la

teoría cognitiva como el estilo perceptivo o la respuesta emocional procesada por el sistema límbico son más investigadas con métodos y teorías biológicas mientras que las estrategias de afrontamiento, el tipo atribucional de significado son más accesibles de ser investigadas con metodologías estrictamente psicológicas.

La psicología cognitiva conductual es una psicología del conocimiento lógico formal, de planes y estrategias que cuando incorpora la variable de la emoción y la irracionalidad suma a su campo de estudio la idiosincrasia del pensante y sus procesos inconcientes.

Psicoanálisis y cognitivismo tienen en común el concepto de vulnerabilidad para sostener la salud o caer en la enfermedad y también ambos aceptan la presencia de fenómenos inconcientes , aunque los utilizan en forma diferente.

La escuela sistémica se desprendió de la corriente cognitiva, apoyándose en la teoría de sistemas, incursionando en terapias principalmente vinculares.

Contamos con otras psicologías como la evolutiva o del desarrollo originalmente centrada en el niño y el adolescente y desde los años sesenta también interesada en el desarrollo de los adultos y ancianos. Estudian cómo nos enfrentamos al devenir común de la vida, a las crisis vitales, cambios sociales, etc.

La psicología ambiental o socio ecológica surge del viraje del énfasis puesto en lo intrapsíquico hacia las relaciones de la persona con su entorno. Se destaca la importancia del apoyo social en los procesos de recuperación y mantenimiento de la salud considerándolo como un factor de resiliencia

Actualmente algunas psicologías estudian los fenómenos psíquicos desde la actividad del sistema nervioso y otras lo hacen desde el conocimiento e identificación de operaciones psicológicas. Creo que hay que evitar los fundamentalismos en una y otra posición ya que entiendo que los dos enfoques complementan la comprensión de nuestro objeto de estudio.

Con respecto a las alergias y más especialmente el asma desde antiguo se reconoce la importancia de los factores psicológicos en juego, éstos adquieren cada vez más prestigio en la formación médica y en los equipos de salud interdisciplinarios.

Existe un cierto consenso en cuanto al papel que juegan los factores psicológicos en estas enfermedades, La versión más moderna de la etiopatogenia de estos padecimientos es la multicausalidad, donde la predisposición genética asociada a uno o más factores precipitantes hace que eclosionen la enfermedad, entre estos factores están los de origen psicológico. Sabemos que los aspectos emocionales participan en el inicio, en la evolución, en el mantenimiento y en la resolución de estas patologías.

Hay evidencias que las situaciones de estrés sostenido y los acontecimientos de alto impacto emocional, tienen un papel fundamental en la irrupción de estas enfermedades, en el curso de las mismas y en su posterior evolución.

Recordemos que por ejemplo el asma es una enfermedad que se desencadena en la infancia, muchas veces antes de los 2 años, con todo el dramatismo de la disnea, la sensación de asfixia y un entorno que percibe la sintomatología también como un peligro de muerte. Cada una de las crisis son traumáticas, estresantes en mayor ó menor medida, según la vulnerabilidad o capacidad de adaptación de cada uno.

Con respecto al mantenimiento de la enfermedad, seguimos utilizando la “teoría del psicomantenimiento psicológico” de Kinsman, Dirks y Jones, ya enunciada en 1982. Esta teoría postula que las variables psicológicas, sociales y conductuales pueden mantener y agravar la enfermedad física.

Mediante las intervenciones psicológicas a veces operamos más sobre la personalidad en su conjunto, otras sobre los posibles factores de riesgo y otras sobre la sintomatología presente.

**No se ha detectado una personalidad específica típica en estas enfermedades, lo que si se han encontrado muchas veces son cuadros depresivos y en un número aún mayor de pacientes elevados niveles de ansiedad.**

**Algunos autores consideran que la presencia de pérdidas o duelos no elaborados en el paciente o en sus familiares es un factor de riesgo para contraer asma. También es característica la aparición recurrente de ataques de pánico acompañados de miedo y preocupación intensa y persistente acerca de las crisis y sus consecuencias que puede conducir a la agorafobia y huida de los lugares y situaciones asociados al ataque. La persona con asma, sea cuál fuere su edad, raramente puede ser aislada de su grupo familiar y social, por lo tanto es importante considerar esta cuestión a la hora de indicar alguna forma de tratamiento psicológico, especialmente en los niños.**

Siendo el estrés un factor que participa con frecuencia, los tratamientos de dominio y reducción del estrés en programas individuales o grupales deben aplicarse lo más prematuramente posible para la prevención de sus efectos nocivos.

**En general las alergias y el asma son padecimientos crónicos que estigmatizan y suelen comprometer la calidad de vida de las personas que los sufren.**

Distintas escuelas psicológicas, psicopedagógicas, fisioterapéuticas y de otras disciplinas tienen creativos y variados abordajes que contribuyen al tratamiento de estos pacientes. Solo por mencionar algunas citaré al psicoanálisis útil para una maduración general de la persona; la psicoterapia cognitivo conductual usada para el manejo de la ansiedad, de los pensamientos negativos y para posibilitar el condicionamiento de conductas adecuadas que favorezcan la autoafirmación e independencia; la psicoterapia sistémica eficaz en el tratamiento de familias con miembros sintomáticos; las experiencias en campamentos con niños asmáticos, la musicoterapia; terapias psico-corporales como el yoga, la reeducación postural, el canto terapéutico y la rehabilitación acuática entre otras. Hay grupos educativos con apoyo psicológico y comunitario, grupos de auto ayuda, programas comunitarios para mejorar la calidad de vida, y otras más.

Considero que en las alergias, el asma así como en el estrés y otros padecimientos la visión integral del paciente junto a la posibilidad de poder utilizar, cuando es necesario, múltiples recursos terapéuticos integrados, es la mejor opción para ayudarlo.

**Este planteo sumado a la visión etiopatogénica policausal, incluye necesariamente el contacto e intercambio con otros colegas del área de la salud ya sea que se conforme o no un equipo**



**interdisciplinario. La construcción y coordinación de los equipos interdisciplinarios exigen un gran esfuerzo a los profesionales, porque implica dedicación, convivencia, tolerancia a la crítica, escuchar al otro, y otras vicisitudes que trae aparejado el trabajo compartido.**

Para finalizar, la clínica psicológica ha demostrado la utilidad de las diversas terapias en uso, pero en la medicina psicosomática queda por aclarar si sus efectos logran reorganizar la biología del organismo. Pienso que hay que seguir trabajando apoyados en hipótesis teórico-técnicas, en investigaciones, en el intercambio con colegas y en la experiencia clínica que nos brindan nuestros pacientes en la consulta cotidiana.

**Bibliografía:**

- Carámbula, Marcos y otros** Experiencia en campamentos con niños asmáticos- Enfoque Psicológico. Programa Regional Sur de atención y prevención del asma bronquial.... Montevideo, Uruguay. 1998
- Cárdenas, Marta y col.** Influencia de la depresión materna sobre el asma infantil. Revista Uruguaya de Psicoanálisis N° 89, pág 125-137. 1999.
- Caro, Susana** Técnicas cognitivo-conductuales para el automanejo en asma bronquial. Actualidades en Asma, Alergia e Inmunología. Vol.3 N° 4, pág 157, XI/ 2000.
- Castés, M y otros** Cambios clínicos e inmunológicos asociados con un programa de apoyo Psicosocial basado en la PNIE en niños asmáticos .... Facultad de Medicina de la Univ. Central de Venezuela. Congreso .V. Interpsiquis 2001.
- Chiozza, Luis y otros.** Los afectos ocultos en ...psoriasis, asma, trastornos respiratorios..... Editorial Alianza. 1991.
- Dryzum, Jeannette** Abordaje individual en asma, alergia e Inmunología. Aportes WS Psique Congreso AAIBA 2002
- Fernández, Cano Vindel** Presencia de emociones en un grupo de pacientes asmáticos..... Dpto. de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. SEAS 2000.
- Frued, Sigmund** Obras Completas. Editorial Amorrourtu.
- Furst y col.** Trauma Psíquico Editorial Troquel, 1967
- Koszer, Nora** Una mirada psicológica sobre el paciente asmático. Congreso de la Psiquiatras Argentinos. Mesa de psicosomática. X / 2001. Actualidades en Asma, Alergia e Inmunología, Vol.3 N° 4 XI / 2000 : Tratamiento psicológico del asma bronquial. Pág. 62 Aspectos psicológicos del paciente asmático. Pág. 152 Repercusiones del estrés en los pacientes asmáticos. Pág. 245.
- Lazarus, Richard** Estrés y procesos cognitivos. Editorial Martínez Roca. 1986
- MacConnell, Harvey** Estrés y emoción . Editorial Desclée de Brouwer, Bilbao . 2000. The role of acute and chronic stress asthma attacks in children . The Lancet N° 356 pág 982 - 987, 2000.
- Puceiro, Nilda** Notas para organizar un taller de abuelos de niños con asma. Bs. As. Comité Psique de AAIBA . Octubre 2000.
- Valdés y Flores** Psicobiología del estrés. Editorial Martínez Roca, 1990
- Zabalo, Diana** Saquemos al león de la burbuja. Editorial Lumen. 2001.

# **CAPÍTULO INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

## **INVESTIGACION CLINICA EN AMERICA LATINA UNA INVERSION CON FUTURO**

**Investigación Clínica: Bases y Conceptos**  
**Dra. Alicia Amorosino**

El proceso de desarrollo de nuevos medicamentos se ha extendido, desde las simples observaciones esporádicas e individuales que caracterizaron al los siglos pasados hasta los complejos procesos de investigación controlada actuales.

El proceso de investigación tiene por fin descubrir y desarrollar nuevas drogas para el tratamiento de las enfermedades que afectan al ser humano. La investigación farmacológica debe demostrar la eficacia y la seguridad de los medicamentos, primero en animales y luego en seres humanos. Los ensayos en animales pueden a veces predecir las acciones terapéuticas de los medicamentos, pero no reemplazan a los estudios en voluntarios sanos o enfermos ya que algunas sustancias se comportan en forma diferente entre animales y seres humanos y muchas de sus acciones solo ocurren en los enfermos. Teniendo en cuenta esto la investigación clínica llevada a cabo en un número suficiente de individuos provee la base científica para el uso racional del medicamento.

El primer ensayo clínico fue efectuado por Paré en el siglo XVI y fue desde entonces un elemento imprescindible para el progreso de la farmacología. Actualmente la evaluación de un fármaco nuevo o de un procedimiento médico implica la comparación del efecto del mismo con un grupo control tratado en forma estándar. El ensayo clínico controlado es el método más concluyente para establecer que un determinado tratamiento tiene el mismo efecto postulado.

El progreso de la terapéutica consiste no sólo en la búsqueda de nuevos medicamentos sino también en el perfeccionamiento de los actualmente disponibles. Por ejemplo mejorar su eficacia, comodidad, seguridad o puede requerirse el conocimiento preciso de sus efectos indeseables.

El medicamento moderno se define como fruto de la investigación científica y en ella colaboran estrechamente químicos, farmacólogos, físicos, bioquímicos, biólogos, médicos y farmacéuticos. Desde el estadio en que el químico encuentra una nueva sustancia, pasando por las diferentes pruebas de laboratorio, experimentación animal y pruebas galénicas hasta la fase final de los ensayos clínicos trascurren varios años, a la vez que se seleccionan aquellas sustancias que demuestran su seguridad, se calcula que aproximadamente apenas una sustancia entre 8.000 y 10.000 tiene posibilidades de convertirse en un medicamento apto para ser ensayado clínicamente, esto implica un elevado costo cuyas posibilidades de rendimiento ulterior no pueden ser calculadas.

El estudio de los efectos de una droga en el ser humano no termina cuando las autoridades han dado su aprobación de venta. Muchas preguntas quedan aún sin responder, independientemente de lo estricto y extenso con que hayan sido hechos los ensayos clínicos. Estas preguntas sólo pueden ser contestadas luego que la droga haya sido ampliamente usada durante un período prolongado este proceso se denomina farmacovigilancia es decir la detección de efectos secundarios severos, pero raros por ejemplo: la anemia aplásica que produce el cloranfenicol en 1:20.000 pacientes tratados.

Una vez que la sustancia es aprobada por la autoridad sanitaria la división farmacéutica deberá preparar el lanzamiento, plan de comercialización, entrenar al personal de promoción, brindar información a médicos, droguerías y farmacias, preparar los materiales de empaque y muestras etc. La duración de este periodo se estima entre 2 y 3 años por lo que el lapso total desde el descubrimiento de la sustancia activa hasta su lanzamiento y venta varía entre 8 y 12 años.

La investigación en el hombre tiene implicancias éticas que juegan un rol importante en la planificación y ejecución de los experimentos. Una buena investigación debe tener segura base moral y para evaluar las cuestiones éticas es indispensable comprender los objetivos y la naturaleza de la investigación. Esta observación es tan importante que la OMS ha manifestado que es posible que la interpretación rígida y legalista de las disposiciones y normas pueda significar una valla para la introducción ordenada y racional de nuevos agentes terapéuticos. Es por esta razón que la revisión del propósito y diseño del ensayo y de los datos preliminares por comités de docencia e investigación locales podrían cooperar con las leyes en la protección del paciente como del investigador.

En los últimos años es notoria la necesidad de trabajar en investigación clínica en otros países además de los clásicamente involucrados (USA, Europa occidental y Japón). Latino América es una región altamente atractiva por distintas razones. Existencia de centros médicos muy actualizados y de buena calidad, necesidad científica de estar conectados con el primer mundo, existencia de un gran número de pacientes en diversas clases terapéuticas, experiencia creciente en investigación clínica, regulaciones nacionales que encuadran la actividad y el atractivo de ser más económicos que los países tradicionales.

En Argentina la autoridad regulatoria es la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). La disposición que regula la actividad de investigaciones clínicas en nuestro país es la disposición 5330 basada en las guías de Buenas Prácticas Clínicas internacionales, explicitadas claramente en las International Conference on Harmonization (ICH).

Para aquellos que estén interesados en obtener mayor información recomendamos las siguientes páginas web:

<http://www.ich.org/>

<http://www.anmat.gov.ar/>

## **CAPITULO REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS**

### **ALERGIA ALIMENTARIA Y NOMENCLATURA ALERGÉNICA**

**Dr. Luis Daniel Berrutti**

El diagnóstico de hipersensibilidad a alergenitos alimentarios se realiza a través de una historia clínica detallada, la exploración física, los datos epidemiológicos sobre alergia alimentaria y de una cuidadosa selección e interpretación de los Test diagnósticos. Estos últimos incluyen: Test cutáneos, RAST, dietas de eliminación y provocaciones orales controladas con alimentos. Esta metodología tiene sus inconvenientes, relacionados, la mayoría de las veces, con las limitaciones de los Test disponibles para la detección de anticuerpos IgE específicos. Este problema se complica por el fenómeno de reactividad cruzada entre las proteínas de diferentes plantas y animales.

Actualmente, con el desarrollo de la biología molecular, se han logrado purificar muchos antígenos alimentarios y comprender de esta forma, la existencia de reacciones cruzadas entre distintos alimentos sin relación taxonómica entre sí y también con pólenes.

Lo innovador es clasificar los antígenos alimentarios agrupándolos de acuerdo con su función biológica; así se incluyen en alguna de las familias de proteínas "PR" (Relacionadas con la Patología) o en otras familias de proteínas con funciones conocidas como las profilinas, las proteínas de almacenamiento de las semillas, los inhibidores de proteasas (de la alfa-amilasa), las peroxidasas, las tiol proteasas o las lectinas.

Las proteínas derivadas de animales corresponden a proteínas musculares, enzimas y varias proteínas séricas.

Las proteínas "PR" son aquellas que acumulan las plantas en respuesta a infecciones, lesiones o la aplicación de sustancias químicas, de forma comparable a las proteínas de fase aguda de los mamíferos.

La presencia de alergenitos homólogos pertenecientes a una u otra familia PR estaría determinada en cierta medida por las necesidades defensivas de la estructura vegetal. De este modo, los alimentos derivados de las plantas como las frutas que contienen cantidades elevadas de agua, son especialmente susceptibles al ataque de los hongos; sus alergenitos, en muchos casos, serán homólogos a las proteínas que les proporcionan esta defensa (por ej., proteínas PR 3, PR 14). Sin embargo los cereales y otras semillas poseen con menor frecuencia alergenitos enmarcados dentro de la familia PR ya que en la defensa frente a los agentes patógenos participan otros mecanismos y contienen una gran cantidad de proteínas de almacenamiento o enzimas, que pueden comportarse como alergenitos.

Agrupar los alimentos siguiendo este criterio podría facilitar el diagnóstico de los pacientes alérgicos y dar indicaciones más precisas sobre los alimentos a evitar.

En la siguiente tabla se refleja el riesgo de reactividad clínica por lo menos a un alimento relacionado:

| Si es alérgico a:             | Riego de reacción a por lo menos un alimento relacionado:  | Riesgo |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------|--------|
| Crustáceos (gamba)            | Otros crustáceos (cangrejo, langosta)                      | 75%    |
| Frutas (kiwi, plátano, palta) | Frutas/vegetales (manzana, durazno)                        | 11%    |
| Granos (trigo)                | Otros granos (cebada, centeno)                             | 20%    |
| Látex *                       | Frutas (kiwi, plátano, palta)                              | 35%    |
| Leche de vaca *               | Tenera                                                     | 10%    |
| Leche de vaca *               | Leche de cabra                                             | 92%    |
| Leche de vaca *               | Leche de yegua                                             | 4%     |
| Leguminosa* (maní)            | Otras leguminosas (guisantes, lentejas, judías, garbanzos) | 5 %    |
| Melocotón * (Durazno)         | Otras rosáceas (manzana, ciruela, cereza, pera)            | 55%    |
| Melón *                       | Otras frutas (sandía, plátano, palta)                      | 92%    |
| Nuez                          | Avellana, nueces del brasil                                | 37%    |
| Pescado * (Salmón)            | Otros peces (pez espada, lenguado)                         | 50%    |
| Pólenes (abedul, ambrosia)    | Frutas/vegetales (manzana, durazno)                        | 55%    |

La exposición a proteínas homólogas puede desencadenar una reacción o no dar lugar a ninguna sintomatología. Se precisa cerca de un 70% de identidad con la secuencia primaria de la proteína para que se establezca el fenómeno de la reactividad cruzada. Las proteínas poco solubles desencadenan menos reacciones, salvo que concurren algunos cofactores como el ejercicio o la ingesta de etanol.

El incremento de la absorción y la resistencia frente a enzimas digestivas se asocia con un incremento de reacciones sistémicas y de sensibilización oral.

Algunos factores adicionales que influyen sobre la expresión clínica son la concentración del alérgeno y la diferente expresión de los alérgenos durante la cosecha y la cocción. La respuesta inmunológica también es importante: el riesgo de reacción aumenta si existen títulos altos de IgE específica y resulta también influyente la afinidad del anticuerpo.

Existe evidencia sobre el papel que ejerce la actividad biológica sobre la capacidad de una proteína para inducir una respuesta de anticuerpos IgE y esta se ha obtenido del estudio de Der p 1. Existen estos posibles mecanismos mediante los cuales se podría potenciar su alergenidad:

- Mediante el incremento de la permeabilidad de la mucosa respiratoria al producir disrupción del epitelio bronquial.
- Potenciando el procesamiento antigénico.
- Promoviendo la síntesis de IgE mediante la liberación de CD23 de forma indirecta a través de la pérdida de los mecanismos reguladores negativos de la síntesis de IgE.
- Potenciando las respuestas Th2 a través de sus efectos sobre CD25

El receptor para LPS, CD14 , juega un papel importante en la inmunidad innata. Un polimorfismo en el promotor para CD14, -159 C--> T, se ha implicado en la atopía. El alelo -159 T es más común entre los pacientes con asma del no atópica y alergia alimentaria que entre los pacientes control.

Los hallazgos comunes entre los alergenicos, que parecen ser los responsables de las respuestas IgE son:

- la ruta de exposición
- las propiedades aerodinámicas de las partículas
- el nivel de exposición ambiental
- la predisposición genética del individuo.

Ejemplos de función biológica de algunos panalergenicos:

| Panalergeno                                                                                                                                                     | Alimento/Inhalante                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Profilinas (proteínas estructurales)<br><br>(13-14 kDa)                                                                                                         | Pólenes de abedul (Bet v 2), artemisa, gramíneas.<br><br>Rosáceas y apiáceas.<br><br>Manzana (Mal d 2), apio (Api g 2), durazno (melocotón), pera, zanahoria, patata, pimiento.                                                                                           |
| Proteínas PR 10 (proteínas relacionadas con la patogénesis) Homólogas de <i>Bet v 1</i><br><br>(17-18 kDa)                                                      | Polen de abedul (Bet v 1) y de árboles <i>Fagales</i><br><br>Rosáceas y apiáceas.<br><br>Manzana (Mal d 1), avellana (Cor a 1), cereza (Pru a 1), apio (Api g 1), durazno (melocotón), ciruela, pera, albaricoque, zanahoria (Dau c 1), papa (patata), perejil, pimiento. |
| Proteínas transportadoras de lípidos (participan en la formación de la cutícula y se localizan en las capas externas, expuestas, de las plantas)<br><br>(9 kDa) | Rosáceas: durazno (melocotón, Pru p 1), manzana (Mal d 3).                                                                                                                                                                                                                |
| Quitinasas clase I (alergenicos mayores en el síndrome látex-frutas)<br><br>(con dominio heveína N-terminal)<br><br>(30 kDa)                                    | Látex<br><br>Palta (Aguacate, Prs a 1), castaña, banana.                                                                                                                                                                                                                  |

En los últimos 30 años los hábitos de alimentación de los lactantes han cambiado de forma importante. Uno de los cambios más notorios ha sido la introducción precoz de cereales en la dieta de los niños, quizás antes de una completa maduración intestinal. Esta importante carga antigénica puede favorecer la respuesta Th2 y la síntesis de anticuerpos IgE específicos sin la presencia de síntomas alérgicos.

La introducción de cereales en la alimentación de los lactantes, podría explicar el incremento en la sensibilización frente a las proteínas de cereales y como resultado, estimular el desarrollo de la sensibilización a proteínas de pólenes de gramíneas en el tiempo. Esta sensibilización podría ser seguida por el desarrollo de

asma bronquial, pudiéndose explicar el incremento del asma en nuestro país, donde los pólenes constituyen hoy en día una causa importante de asma alérgica.

**Familias de proteínas de defensa de plantas con miembros identificados como alérgenos de alimentos:**

| <b>Familia/Especie</b>                                     | <b>Alérgeno</b>       |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Homólogos Bet v 1 (PR-10)</b>                           |                       |
| Manzana                                                    | Mal d 1               |
| Pera                                                       | Pyr c 1               |
| Albaricoque                                                | Pru ar 1              |
| Cereza                                                     | Pru av 1              |
| Avellana                                                   | Cor a 1               |
| Apio                                                       | Api g 1               |
| Zanahoria                                                  | Dau c 1               |
| <b>Proteínas de transferencia de lípidos (LTP) (PR-14)</b> |                       |
| Manzana                                                    | Mal d 3               |
| Melocotón (Durazno)                                        | Pru p 3               |
| Albaricoque                                                | Pru ar 3              |
| Cereza                                                     | Pru ar 3              |
| Ciruela                                                    | Pru d 3               |
| Maíz                                                       | Zea m 14              |
| Cebada (cerveza)                                           |                       |
| Nuez                                                       |                       |
| <b>Quitinasas de clase I (PR-3)</b>                        |                       |
| Aguacate (Palta)                                           | Prs a 1               |
| Castaña                                                    | Cas s 5               |
| Banana                                                     | Mus a 1.1 y Mus a 1.2 |
| <b>Pro-heveínas (PR-4)</b>                                 |                       |
| Nabo                                                       | Bra r 2               |
| <b>Taumatinas (PR-5)</b>                                   |                       |
| Manzana                                                    | Mal d 2               |
| Cereza                                                     | Pru av 2              |
| Pimienta                                                   | Cap a 1               |
| <b>Inhibidores de <math>\alpha</math> amilasa (Kunitz)</b> |                       |

|                    |              |
|--------------------|--------------|
| Soja               |              |
| Papa               | Solt 1 2,3,4 |
| <b>Peroxidasas</b> |              |
| Trigo              |              |
| Cebada             |              |

#### Familias de proteínas de reserva de plantas con miembros identificados como alergenicos de alimentos

| Familia/Especie        | Alergeno             |
|------------------------|----------------------|
| <b>Albúmina 2S</b>     |                      |
| Cacahuete (Maní)       | Ara h 1, 2, 6        |
| Colza                  | Bra j 1              |
| Girasol                | SFA 8                |
| Lenteja                | Lec c 1              |
| Mostaza amarilla       | Sin a 1              |
| Nuez                   | Jug r 1              |
| Nuez                   | Jug r 2              |
| Nuez de Brasil         | Ber e 1 , 2          |
| Ricino                 | Ric c 1              |
| Sésamo                 | Ses i 1              |
| Soja                   | Gly m Bd 28 K y 60 K |
| Vicilina 7S            |                      |
| <b>Leguminosas 11S</b> |                      |
| Cacahuete (Maní)       | Ara h 3              |
| Soja                   |                      |
| <b>Proiaminas</b>      |                      |
| Trigo                  |                      |
| Cebada                 |                      |
| Centeno                |                      |

#### Alergenicos de origen animal



Aunque la morbilidad y mortalidad de la alergia a alimentos puede resultar preocupante, la evitación del alimento implicado ha sido de forma tradicional el tratamiento recomendado. Además la comprensión de los mecanismos y el conocimiento de los alérgenos implicados, está empezando a documentarse. De los 8 grandes grupos de alimentos que inducen reacciones alérgicas, 4 son de origen animal.

#### **Alergenos Mayoritarios Identificados de Origen Animal**

| <b>Alimento</b> | <b>Alergeno</b> | <b>Fuente</b>       | <b>P M (kDa)</b> | <b>Secuencia</b> | <b>Comentarios</b>                                         |
|-----------------|-----------------|---------------------|------------------|------------------|------------------------------------------------------------|
| Leche           | Bos d 8         | Leche de vaca       | 20-30            | Completa (C)     | Familia de caseínas de proteínas químicamente relacionadas |
|                 | Bos d 5         | "                   | 18               | C                | Betalactoglobulina                                         |
| Huevo           | Gald d 1        | Gallina             | 22.6             | C                | Ovomucoide                                                 |
|                 | Gald d 2        | "                   | 42.8             | C                | Ovoalbúmina                                                |
|                 | Gald d 3        | "                   | 77.8             | C                | Ovotransferrina, conalbúmina                               |
|                 | Gald d 4        | "                   | 16,2             | C                | Lisozima C                                                 |
| Pescado         | Gad c 1         | Bacalao             | 12.1             | C                | Parvalbúmina                                               |
|                 | Sal s 1         | Salmón              |                  | C                | Parvalbúmina                                               |
| Crustáceos      | Met e 1         | Camarón grasoso     | 34               | C                | Tropomiosina                                               |
|                 | Pen a 1         | Camarón marrón      | 36               | C                | Tropomiosina                                               |
|                 | Pen i 1         | Camarón Indú        | 34               | Parcial          | Tropomiosina                                               |
|                 | Hom a 1         | Langosta americana  | 32.8             | C                | Tropomiosina                                               |
|                 | Pans s 1        | Langosta (espinosa) | 32.8             | C                | Tropomiosina                                               |
|                 | Cha f 1         | Cangrejo            | 32.8             | C                | Tropomiosina                                               |

#### **Bibliografía:**

**Allergen Nomenclature, International Union of Immunological Societies, Allergen Nomenclature Sub-Committee, [www.allergen.org/list.htm](http://www.allergen.org/list.htm)**

**Armentia A, Banuelos C, Arranz ML, Del Villar V, Martin-Santos JM, Gil FJ, Vega JM, Callejo A, Paredes**  
**Early introduction of cereals into children's diets as a risk-factor for grass pollen asthma C. Clin Exp Allergy 2001; 31: 1250-1255.**

**Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F, Caldironi G. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. J Allergy Clin Immunol. 2003 Aug; 112(2):427-32.**

**Berrutti L. D., Petrella, C. Vázquez, M. Alergia alimentaria, "Actualidades en Asma, Alergia e Inmunología", Publicación oficial de la AAIBA, Vol. 3, Nº 4, Nov 2000, pag. 97 – 99. I Congreso Argentino Multidisciplinario en Alergia, Asma e Inmunología.**

**Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998;53(44):1-42.**

**Bousquet J. et al Food Allergy, Position paper of the Codex Alimentarius, ACII International, Vol. 9, nro 1, 1997. pag 10 - 21.**

**Busch, Robert. Middleton, Allergy, Principles & Practice, Vol. 2, Chapter 84, 1183.**

**Businco L. et al State of the Art in prevention of Allergy to Milk, , ACII International, Vol. 10, nro 3, 1998, pag 69 - 74.**

**Hewit CR, Brown AP, Hart BJ, Pritchard DI. A major house dust mite allergen disrupts de IgE network by selectively cleaving CD23: innate immunity by anti-proteases. J Exp Med 1995;182:1537-1544. [\[Abstract\]](#)**

**Lázaro Sastre, M. Igea Aznar TM.. Clínica Alergo Asma. Salamanca. Alergenos recombinantes para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas.**

**Metcalf - Sampson - Simon, Food Allergy, 1991, Blackwell Scientific Publications, Inc.**

**O'Neil Carol et al, Allergenic potential of Recombinant Food proteins, ACII International Vol. 10, nro 1 1998, pag 5 - 9.**

**Position statement. The use of standardized allergn extracts. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 1997.**

**Reese Gerald. Paul Ehrlich Institut. (Langen, Alemania) Alergenos de Origen Animal (Madrid) Symposium Internacional de Alergia a Alimentos. Bilbao. 8 al 10 de Noviembre de 2001.**

**Sampson Hugh A., Allergy, Principles & Practice, Middleton, Vol. 2, Chapter 83. Pag 1162, fifth edition.**

**Sánchez Monge R.. E.T.S.I Agrónomos. Alergenos de Origen Vegetal (Madrid) Symposium Internacional de Alergia a Alimentos. Bilbao. 8 al 10 de Noviembre de 2001.**

**Sastre Joaquín, Nuevas vías para refinar el diagnóstico alérgico, [www.diariomedico.com](http://www.diariomedico.com) 22 de mayo de 2003.**

**Scheiner O, Kraft D. Basic and practical aspects of recombinant allergens. Allergy 1995;50:384.**

**Shakib F, Schultz O, Sewell H. A mite subversive: cleavage of CD23 and CD25 by Der p 1 enhances allergenicity. Immunol Today 1998;19:313-316.**

**Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. J. Allergy Clin Immunol. 2001 Dec; 108(6):881-90. Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, Stewart GA, Garrod DR, Cannell MB, Robinson C. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption og tight junctions. J Clin Invest 1999;104:123-133.**

**Woo JG, Assa'ad A, Heizer AB, Bernstein JA, Hershey GK. The -159 C-->T polymorphism of CD14 is associated with nonatopic asthma and food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2003 Aug; 112(2):438-44.**

## REACCIONES ADVERSAS A LOS ALIMENTOS

Dr. Raúl Fischer

Reacción adversa a un alimento: es una reacción con síntomas clínicos anormales que presentan ciertos individuos, atribuida a la ingestión de un alimento (aditivo) que puede ser tolerado o no por otras personas

Las reacciones adversas alimentarias = 8 % en los niños  
2 % en adultos

Alergia alimentaria: todos los desórdenes de tipo alérgicos inmunes, no solamente los mediados por IgE .  
Manifestaciones de índole alérgica en el aparato digestivo y fuera del aparato digestivo producidas por la introducción en el organismo de un alérgeno alimentario  
A veces se diagnostica erróneamente y otras veces se la excluye en forma inapropiada

Alergia digestiva: el conjunto de manifestaciones de índole alérgica que se producen sólo en el aparato digestivo e independientes de la naturaleza del alérgeno y de la vía de introducción de dicho alérgeno

Intolerancia alimentaria: conjunto de manifestaciones indeseables ligadas a la ingestión de un alimento, sean consecuencia de un déficit enzimático, de una toxiinfección alimentaria, o de la absorción de una sustancia tóxica contenida en los alimentos y cuyos síntomas pueden simular una reacción alérgica

### LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS ALIMENTOS PUEDEN SER :

Tóxica : toxiinfección alimentaria

No Tóxica : no inmunológicas: intolerancia  
idiosincrasia  
psicológicas

inmunológicas: mediadas por Ig E: gastrointestinales  
alergia a leche de vaca  
urticaria – angioedema.  
dermatitis atópica  
asma – rinitis  
anafilaxia

no mediadas por Ig E: enteropatía por gluten  
gastroenteritis eosinofílica  
enteropatía por LV - soja  
enfermedad inflamatoria intestinal

Las Ig E dependientes son de aparición aguda aparecen dentro de las 2 horas de ingerido el alimento, es muy raro que aparezcan a las 24 ó 48 horas y son las manifestaciones gastrointestinales, cólicos, diarrea, vómitos, meteorismo, producidas en los primeros meses de la vida por la leche de vaca y en el niño más grande por otros alimentos que se van introduciendo en la dieta.

Como se ha mencionado, existen manifestaciones extradigestivas Ig E dependientes como la urticaria y el edema angioneurótico de aparición aguda y la dermatitis atópica en la que la Ig E juega un rol importante pero a través del equilibrio Th1 y Th2.

Las manifestaciones respiratorias como la rinitis y el asma bronquial en la infancia pueden ser el producto de una alergia alimentaria, especialmente en los primeros meses de la vida por leche de vaca.

Cuando un niño menor de 6 meses presenta una manifestación alérgica en un 75 % de los casos pensar en LV. También la anafilaxia sistémica puede presentarse en los primeros meses de la vida por alergia a las proteínas de la leche de vaca y en los niños mayores por otros alimentos, como maní, nuez, huevo, pescado.

### **Alergia alimentaria no mediada por IgE:**

Enteropatía por LV: por proteínas de la LV, de curso crónico, con vómitos y diarrea y a veces shock, a veces con proctitis, con diarrea mucosanguinolenta

Enfermedad celíaca: a cualquier edad

Enfermedad inflamatoria intestinal: comprende dos entidades diferentes: Colitis ulcerosa

Enfermedad de Crohn

Ambas tienen muchos aspectos comunes desde el punto de vista etiopatogénico, clínico y etiológico ya que en ambas hay un proceso inflamatorio crónico con participación intestinal y tienen un curso crónico con fases de actividad y latencia.

La colitis ulcerosa afecta la mucosa del intestino grueso, mientras que el Crohn afecta cualquier parte del intestino.

Ambas aparecen a cualquier edad

Gastroenteritis eosinofílica: infiltración eosinofílica de la mucosa del esófago, del estómago y del intestino con signos de vasculitis y eosinofilia periférica asociada.

Clínicamente presenta náuseas, vómitos, diarrea con esteatorrea y pérdida de peso en el adulto y retraso del crecimiento en los niños.

Tiene una frecuente asociación con enfermedades atópicas, con rinitis y asma.

Por su gastroenteritis perdedora de proteínas los pacientes pueden presentar anemia perniciosa, hipoalbuminemia, eosinofilia e hipogammaglobulinemia.

Heiner: rara, anemia, infiltrado pulmonar, hemosiderosis pulmonar con afectación del estado general, distrofia y anemia ferropénica.

Se produce por aspiración de leche en los primeros meses de la vida. Tiene pruebas cutáneas positivas a las proteínas de la leche de vaca

La alergia alimentaria aparece en los primeros años de vida, especialmente en el primer año de vida, es una predisposición genética y a los 3 ó 5 años comienzan a mejorar, especialmente la alergia a la LV

En los primeros años la mayor o menor posibilidad de sensibilización puede ser debida a:

- a) Ausencia de lactancia materna, con temprana exposición a proteínas heterólogas (LV)
- b) Mayor permeabilidad intestinal en los primeros meses de la vida, lo que facilita el transporte de macromoléculas potencialmente antigénicas, situación que también se puede producir en los periodos post-gastroenteritis.
- c) La escasa producción de anticuerpos locales de tipo Ig A, principalmente en los primeros meses de la vida

En el recién nacido la mucina o moco que recubre la pared intestinal es escasa o nula en las primeras semanas o meses de la vida y otras veces también no se aprecia la presencia del glicocáliz. Además la secreción de enzimas proteolíticas no alcanza el nivel del adulto hasta que el niño llega al año de edad y la secreción ácida lo hace al mes de vida.

Esta permeabilidad de la mucosa intestinal permite la absorción de antígenos completos en cantidades considerables, que alcanzan las células formadoras de anticuerpos de la mucosa intestinal y los órganos linfoides relacionados con el intestino, lo cual explica porqué la mayoría de los neonatos normales desarrollan anticuerpos de tipo Ig G, Ig A, Ig M, y porqué los niños atópicos son propensos a formar anticuerpos de tipo Ig E

También se han sugerido mecanismos inmunológicos complejos para explicar la sensibilidad decreciente a medida que el niño crece, y esto puede deberse a la maduración del sistema inmunológico celular con aumento de las células T que desarrollan actividad supresora contra la producción de anticuerpos Ig E ante la exposición a antígenos, además el cambio de la reactividad puede basarse en una absorción menor de proteínas inmunogénicas debido a la maduración de la mucosa intestinal o del sistema inmunosecretor o ambos a la vez. También puede deberse a una sensibilidad decreciente de los órganos diana y a las interacciones entre antígenos y anticuerpos

Los neonatos extremadamente atópicos pueden sensibilizarse a través de los alimentos que sus madres han comido y pasan a la leche materna (Esto explica porqué algunos recién nacidos reaccionan ya a la primera ingestión de leche de vaca)

**Por lo tanto la alergia alimentaria pertenece a la infancia y está relacionado con los mecanismos ya mencionados**

La génesis de las reacciones de la hipersensibilidad inmediata inducida por alimentos implica la producción de anticuerpos Ig E específicos contra esos alimentos.

En el aparato digestivo y fuera del aparato digestivo (piel, bronquios, mucosas) se expresa una respuesta inmunitaria cuando se produce la ingestión y absorción a nivel de la mucosa intestinal de proteínas

activas o macromoléculas que han escapado a la digestión en parte, especialmente cuando la barrera intestinal está alterada, modificada o anulada.

El tamaño de los productos alimenticios degradados (macromoléculas) está influenciado por una serie de factores como: edad, procesos digestivos, permeabilidad gastrointestinal, la estructura antigénica y la disposición genética.-

Entonces las moléculas que escapan al proceso digestivo fisiológico, luego de atravesar por diversos mecanismos (pinocitosis, endocitosis, mecanismo especializado -*células M*-) la mucosa intestinal pueden actuar como antígenos en el sistema linfático de la lámina propia y las placas de Peyer.

Todos sabemos que existen un conjunto de mecanismos encargado de proteger el aparato digestivo en particular de la injuria de antígenos bacterianos, virales y alimentarios (macromoléculas) y estos son:

No inmunológicos: Saliva

Acido clorhídrico y pepsina

Fermentos proteolíticos, amilolíticos, lipolíticos

Mucus

Motilidad gastrointestinal

Flora saprófita

Inmunológicos : Placas de Peyer (células M)

Células linfoides del corion mucoso

Linfocitos intraepiteliales

Folículos linfoides aislados

Apéndice cecal

Ganglios linfáticos mesentéricos

Amígdalas y anillo de Waldeyer

Inmunoglobulina As

Las placas de Peyer son elementos fundamentales en la iniciación y expresión de la respuesta inmune mucosa. Constituyen el sitio de muestreo de los antígenos

Las células "M" transportan macromoléculas y material particulado desde la luz hacia las placas, por un proceso de pinocitosis y el antígeno una vez llegado al subepitelio es captado por las células presentadoras de antígenos en particular macrófagos y células reticulares dendríticas.

Algunos antígenos requieren un procesamiento lisosomal intracelular en dichas células presentadoras previo al contacto con el LT.-Una vez completado el proceso los antígenos son transportados hacia la superficie de la célula presentadora de antígeno donde se asocia con una molécula de HLA y de esta forma finalmente es presentado al linfocito T.

La aparición de síntomas clínicos anormales durante varias provocaciones repetidas con un alimento establece un diagnóstico de causa, pero no necesariamente de mecanismo alérgico.- No es posible establecer una verdadera prevalencia, pues la relación causa-efecto es difícil de demostrar. A veces existe hipersensibilidad a antígenos alimentarios sin síntomas y síntomas sin hipersensibilidad

Manifestaciones en el aparato digestivo:

a) en la boca :.....queilitis (edema angioneurótico)

glositis

gingivitis

estomatitis

herpes labial

b) en esófago.....cardioespasmo

disfagia o afagia

edema

ardor o dolor retroesternal

c) en estomago:.....edema de mucosa

ensanchamiento de los pliegues

áreas de deformidad polipoidea

equimosis y erosiones

dolor ulceroso

d) en intestino:.....edema demostrable por Rx  
aumento del peristaltismo  
dolor (apendicular)  
diarreas  
SOMF

#### MANIFESTACIONES CLINICAS :

Digestivas ( 20-30 % ).....estomatitis  
faringoestomatitis  
náuseas  
vómitos  
dolor tipo cólico  
meteorismo  
diarrea  
Cutáneas (80-85 % ).....urticaria  
angioedema  
dermatitis atópica  
Respiratorias (3-5 % ).....asma  
rinitis  
tos  
Anafilaxia .....shock anafiláctico

#### DIAGNOSTICO :

Anamnesis : dirigida a :.....factores alimenticios  
factores medicamentosos  
atopía  
factores psicológicos  
enfermedades subyacentes  
elementos de contacto  
Ingestión del alimento: cantidad ingerida  
primeros síntomas  
repetición de ingesta  
factores concomitantes  
Diagnostico de reacción adversa: síntomas recientes  
investigar calidad del alimento: hongos-fármacos-aditivos  
intoxic.pescado - botulismo  
alcohol -café -aspirina  
examen físico del niño  
Diagnostico patogénico: pruebas cutáneas  
Rast  
pruebas de laboratorio  
pruebas de eliminación abiertas  
pruebas de provocación oral abierta: se inicia con dosis bajas de  
alimento y se incrementa  
a lo largo de 4 ó 5 días  
pruebas de provocación oral a doble ciego controlada con placebo: es la que se  
considera como verdadero positivo y hoy día es insustituible

#### Reacciones cruzadas en la alergia alimentaria

Crustáceos :.....cangrejo - langosta - camarón  
Frutas:.....kiwi - plátano - aguacate

Látex :.....kiwi - plátano - aguacate  
Leguminosas.....maní - lentejas - judías  
Pólenes.....frutas / vegetales  
Pescados.....pez espada - lenguado - salmón

**Aditivos :** es cualquier sustancia que normalmente no se consume como alimento, pero que puede ir adicionada al alimento en forma intencionada, con finalidad tecnológica de fabricación, elaboración, preparación, conservación.

El aditivo no es un contaminante, ni una sustancia añadida a los alimentos para mejorar sus características nutricionales.

Pueden ser pequeñas moléculas (haptenos) artificiales, polisacáridos, grasas complejas, péptidos pequeños.

Los mas conocidos son : Tartrazinas

Metabisulfitos

Acido Salicílico

Acido Benzoico

Benzoatos

Glutamato de sodio

Parabenos

# CAPITULO TABAQUISMO

## EPIDEMIOLOGÍA

Dr. Horacio M. Zylbersztejn

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera al tabaquismo como la principal causa evitable de morbilidad y mortalidad en el mundo (1-2). La mitad de los fumadores mueren por enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, por otra parte, el 50% de los fallecimientos se producen en forma prematura, con una pérdida aproximada de 20 años de vida (3). En el mundo, el número de los fallecidos por enfermedades relacionadas con el tabaquismo se ha ido incrementando en los últimos años, alcanzando aproximadamente a las 5.000.000 de personas por año, esperándose un aumento que alcanzará a los 10.000.000 de individuos para la década del 2020-2030.

El tabaco, originario de América, fue introducido por sus conquistadores en Europa. Sin embargo, hasta el siglo XIX, el consumo que se realizaba mediante el rapé, el cigarro o la pipa, era minoritario. A partir de 1865, en que se creó la 1ª máquina de fabricación de cigarrillos, su uso se generalizó.

El consumo de tabaco difiere en los distintos países de acuerdo a su desarrollo económico. En las naciones industrializadas, en los últimos años se produjo un descenso de la prevalencia del tabaquismo. En los EE.UU., en 1965, aproximadamente el 42% de la población fumaba (53% hombres y 34% mujeres), luego de las campañas antitabáquicas, se observó una progresiva disminución del consumo de la población en general, hasta llegar a valores aproximados del 26% (28% hombres y 24% mujeres) (4-6). En Europa occidental, si bien la prevalencia del tabaquismo es mayor con promedios superiores al 30% de la población adulta, se observa un descenso del consumo principalmente entre los hombres (7). Sin embargo, en estos países, en ciertos grupos sociales que poseen menor nivel educativo e inestabilidad económica, pueden observarse incrementos del uso del tabaco.

En los países de Europa Oriental, luego de los cambios políticos, económicos y sociales que se observaron en los últimos 15 años, el consumo de tabaco se ha incrementado en forma importante, fundamentalmente entre los jóvenes y las mujeres.

En los países subdesarrollados se ha expandido el tabaquismo. Si bien su utilización es menor que en Europa y en América del Norte, su consumo ha ido aumentando en los últimos años, de tal manera que en las próximas décadas la morbilidad y mortalidad será mayor que en los países avanzados. (7) En África, todavía el consumo por habitante es relativamente bajo, pero con tendencia creciente.

En Asia, el consumo es muy elevado, principalmente entre los países de Extremo Oriente, como China con más de 2000 cig/hab/año y Japón con aproximadamente 3000 cig/hab/año.

América Latina en particular, si bien se observó un estancamiento global del tabaquismo en la población debido en parte a las crisis económicas, en las últimas décadas se registró un aumento de la prevalencia del consumo de cigarrillos fundamentalmente entre las mujeres y los adolescentes (1,3). En nuestro subcontinente se observaron cambios en el uso del tabaco hacia una forma masiva de consumo por medio de cigarrillos con filtro y al tabaco rubio.

En la Argentina, aproximadamente el 39% de la población adulta fuma, con un consumo aproximado de 1500 cigarrillos/adulto/año (1, 8). También en nuestro país, en la última década se observó que el tabaquismo se incrementó principalmente en el sexo femenino y entre los más jóvenes (15% en estos últimos). Un tercio de los fumadores consume más de 20 cigarrillos por día. El tabaquismo es más frecuente entre los hombres, ya que el 45% de ellos fuma en relación al 34% de las mujeres. Esta adicción es más común entre los jóvenes, el 44% de los fumadores tiene menos de 40 años, 41% tiene entre 40 y 60 años, solo 23% de los mayores de 60 años fuma.

La etapa de transición entre la infancia y la adolescencia es particularmente vulnerable, encontrándose la edad de inicio, por debajo de los 12 años. Datos de la Unión Europea, demuestran que son fumadores al menos 1 vez por semana, el 3% de los menores de 13 años, el 6% de los jóvenes de 14 años y el 15% de los de 15 años (7). Este informe muestra que el 20% de los niños de 11 años fumaron un cigarrillo en algún momento. Aproximadamente el 80% de los adultos comenzaron a fumar antes de los 18 años (9). En nuestro país, casi el 70% de los fumadores comenzó a fumar entre los 15-20



años, el 19% se inició antes de los 15 años de edad y el resto comenzó a fumar luego de los 20 años; los varones inician el consumo a edades más tempranas que las mujeres. (8)

En la Argentina, la mortalidad atribuible a enfermedades relacionadas con el tabaquismo en las décadas de 1980 y 1990 fue de aproximadamente 40000 personas por año (1, 9), con una proporción del 18% de todas las defunciones. Actualmente en nuestro país, se estima que el número de muertos por enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco asciende a cerca de 45.000 individuos por año.

Desde el punto de vista sanitario, para reducir esta mortalidad, los agentes de salud en general y los médicos en particular tienen un rol fundamental. El consejo brindado por un profesional para lograr la supresión del tabaquismo entre los pacientes fumadores y el bajo costo que dicho acto médico tiene en relación al beneficio, logra efectos considerables en el mejoramiento de la salud pública. Los médicos, mediante sus consejos y actitudes deben ser ejemplo para sus pacientes para ayudarlos a modificar conductas y estilos de vida que puedan favorecer el desarrollo de enfermedades. La actitud del profesional con respecto al tabaco va a estar en directa relación con la información que ellos tengan.

Análisis epidemiológicos de nuestro país (10) nos muestran que el 28.6% de los médicos fuman y el 25.3% de los profesionales son ex fumadores. Los médicos que continúan fumando tienen criterios de mayor adicción que los que son ex fumadores. La presencia de antecedentes de familiares que fuman se asocia al tabaquismo entre los médicos. Aquellos profesionales que son ex fumadores, brindan en forma más frecuente consejos a sus pacientes para dejar de fumar que los médicos fumadores. El entrenamiento de los médicos sobre temas relacionados con el tabaquismo, incrementa la prevalencia de los facultativos que brindan asistencia a sus pacientes fumadores para tratar de lograr la supresión de esta adicción.

Para lograr disminuir la morbilidad por enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, es importante para la salud pública, la enseñanza al personal de salud de los efectos perjudiciales del tabaquismo y de la implementación de programas de entrenamiento a los profesionales de métodos para dejar de fumar.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Tabaquismo Y Salud en las Américas. OPS, 1992.
2. WHO. Fact sheet N° 222. April 1999.
3. WHO. Fact sheet N° 221. April 1999.
4. Siegel M, Mowery P, Pechacek T y col. Trenches in adult cigarette smoking in California compared with the rest of the United States 1978-1994. Am J Public Health 2000; 90: 372-379.
5. CDC. Cigarette smoking among -attributable mortality and years of potential life lost- United States, 1990. Morbid Mortal Weekly Rep 1993; 42: 645-649.
6. CDC. Cigarette smoking among adults - United States, 1990. Morbid Mortal Weekly Rep 1992; 41: 354-355, 361-362.
7. Pardell H, Saltó E, Salleras LL. Capítulo 2. En Pardell H, Saltó E, Salleras LL (eds). Manual de Diagnóstico y Tratamiento. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España 1996, pp 11-43.
8. Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular (SAC), Área del Interior (SAC), Fundación Cardiológico Argentina. Prevalencia de los factores de riesgo coronario en una muestra de la población argentina. Estudio REDIFA (Relevamiento de los Distritos de la Sociedad Argentina de Cardiología de los factores de riesgo coronario). Rev Argent Cardiol 2002; 70: 300-311.
9. Taller Subregional para el Cono Sur y Brasil 18-22/11/1985. OPS-OMS, 1986
10. Zylbersztejn H, Cragolino R, Francesia A y col. Estudio epidemiológico del tabaquismo en médicos. Rev Argent Cardiol 2003; 71: 178-184.

## CAPITULO TERAPÉUTICA ANTIHISTAMÍNICOS

### EL USO DE ANTIHISTAMÍNICOS EN EL EMBARAZO

Dra. Marta Patricia La Forgia  
Esp. Dermatología y Alergia e Inmunología  
H.G.A."C. Argerich" CABA  
mlaforgia@baliens.com

La indicación de fármacos durante ese período fisiológico plantea siempre inquietudes. La mayoría de los estudios disponibles en la literatura médica se refieren a estudios en animales y pueden no ser aplicables a humanos.

Los antihistamínicos pueden ser indicados en algunos casos por su efecto antinauseoso o ante enfermedades pruriginosas.

No existen datos que contraindiquen el uso de dimenhidrinato para las náuseas del embarazo. Con respecto a difenhidramina que tiene también un efecto antinauseoso y antivertiginoso, Schardein no demostró efecto teratogénico en ratas o conejos en ninguna etapa de la gestación, sin embargo Saxen observó retardo de la fusión del palatino en ratones con 1mcg/ml. El hallazgo puede no ser significativo para humanos ya que la difenhidramina es la sal clorotefilina del dimenhidrinato.

Greenberger y Patterson hallaron segura para el uso en embarazo a difenhidramina, tripelenamina, feniramina y clorferinamina en base al estudio de 50 282 pares de madre-hijo.

Para la FDA se agrupan en categoría B ( los estudios animales no indican riesgo para el feto, pero, no hay estudios controlados en humanos o los estudios animales muestran un efecto adverso sobre el feto, pero, estudios bien controlados en humanos han fallado en demostrar un riesgo para el feto) a azatadina, clorfeniramina, clemastina, ciclicina, ciproheptadina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, dimetindeno, difenhidramina, doxilamina, loratadina, meclizina y tripeleminamina.

En la categoría C (los estudios demuestran que la droga ejerce efecto teratogénico o embriocida en animales pero no hay estudios controlados en mujeres o no hay estudios disponibles tanto en animales o humanos) a antazolina, bromodifenhidramina, bromfeniramina, buclicina, carbinoxamina, clorciclicina, cinarizina, dexbronfeniramina, dimetotiazina, hidroxicina, metdilazina, feniramina, feniltoloxamina, prometacina, pirilamina, terfenadina (recientemente retirada del mercado local), trimeprazina y triprolidina.

Schatz y Petitti en una revisión acerca del uso de los antihistamínicos en embarazo establecen el riesgo relativo y efectúan las siguientes recomendaciones:

- 1) Clorfeniramina es el antihistamínico de elección para el uso en embarazo
- 2) Cuando es necesario el uso parenteral, difenhidramina está indicada
- 3) Si la clorfeniramina no resulta efectiva la indicación de tripelenamina se recomienda (no existe en el mercado local)
- 4) Si debido a los efectos adversos se debiera recurrir a un antihistamínico de segunda generación no puede recomendarse ningún agente específico por falta de datos aceptables.

### BIBLIOGRAFÍA

Berkowitz RL, Coustan DR & Mochizuki TK: Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy. Little, Brown, and Co, Boston, MA, 1981.

Greenberger P & Patterson R: Safety of therapy for allergic symptoms during pregnancy. Ann Intern Med 1978; 89:234-237.

Saxen I: Etiological variability in oral clefts. Proceedings of the Fin Dent Soc 1975; 71(suppl) 3:3.

Schatz M & Petitti D: Antihistamines and pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78:157-159.

## NUEVOS Y VIEJOS ANTIHISTAMÍNICOS Y SU EFECTO ANTIINFLAMATORIO

Dr. Enrique L. Sánchez

El control de las manifestaciones de las enfermedades alérgicas ha evolucionado en los últimos quince años, a partir del desarrollo de nuevas moléculas con características farmacodinámicas y farmacocinéticas diferentes de las de sus predecesoras, los tradicionales antihistamínicos de primera generación. El advenimiento de los nuevos fármacos dio origen a una nueva generación de medicamentos, hoy conocidos como “no-sedantes”, principal factor diferencial en relación con los que se venían usando desde hace más de 50 años.

Los antihistamínicos de segunda generación son reconocidos por su elevada efectividad terapéutica para los pacientes con afecciones alérgicas y se ubican entre las drogas más prescritas y más seguras en todo el mundo. Sin embargo, la consideración del índice o la razón riesgo/ beneficio de los antagonistas de los receptores  $H_1$  es de capital importancia cuando se prescriben estos medicamentos, habida cuenta que – en general – se los emplea para tratar condiciones que no amenazan la vida de los paciente. Actualmente se dispone de muchos antihistamínicos de segunda generación y a primera vista parecen ser comparables en cuanto a eficacia y seguridad. Sin embargo, las moléculas más nuevas representan, en realidad, un grupo heterógeno de compuestos, que presentan marcadas diferencias en cuanto a estructura química, efectos adversos, vida media, distribución tisular y metabolismo, espectro de propiedades antihistamínicas y diferentes grados de actividad antiinflamatoria. Con respecto a esta última, cada vez es mayor la percepción de que algunos de estos compuestos pueden convertirse en útiles medicaciones adyuvantes en el tratamiento del asma.

Como se sabe, el vínculo entre la exposición local al antígeno y la aparición de la sintomatología clínica se debe a la activación de la cascada alérgica. Este patrón de interacciones bioquímicas y celulares que componen la respuesta inflamatoria alérgica sistémica ha sido clásicamente dividido en respuestas de la fase aguda y respuestas de la fase crónica.

Las respuestas de la fase aguda son predominantemente mediadas por la histamina, con síntomas que se expresan – inicialmente – en la mucosa nasal, en la mucosa ocular o en la piel, causando rinorrea acuosa, estornudos y prurito (nasal, ocular o cutáneo). Las respuestas de la fase tardía son el resultado de una activación más compleja del sistema inmune y puede llevar a una variedad de síntomas clínicos, que tienen como común denominador la aparición de un fenómeno inflamatorio localizado o generalizado, siendo sus manifestaciones más importantes la congestión de las vías aéreas superiores e inferiores.

Estas respuestas de la fase aguda y de la crónica, así como los eventos alérgicos que se manifiestan en diferentes tejidos están mediados por la cascada alérgica a través del reclutamiento de diversas células (Th2, basófilos, eosinófilos, plaquetas, mastocitos y monocitos), merced a la influencia de varias citoquinas y quimioquinas, tales como interleukinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, eotaxinas y RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T cells Expressed and Secreted*)). Estas reacciones también involucran una hiperexpresión de las moléculas de adhesión, tales como ICAM-1 y P-selectina.

Los mecanismos responsables de la acumulación de células pro-inflamatorias en los tejidos en los que desarrolla una inflamación alérgica son complejos, pero probablemente involucran una combinación de adhesión selectiva de células en el endotelio venular post-capilar, seguida por una trans migración hacia los tejidos provocada por la influencia de factores quimiotácticos que incluyen los mediadores lipídicos (citotoquinas y quimioquinas) ya mencionados. Una vez que llegan al tejido blanco, se produce una complicada interacción entre las células infiltrantes, las células locales (residentes) y los mediadores y citoquinas liberados como parte de la respuesta alérgica.

La respuesta alérgica de la fase crónica se caracteriza entonces por la aparición de un fenómeno inflamatorio, con elevada presencia de leucocitos que se infiltran en los tejidos (nasal, bronquial, ocular y cutáneo) que conduce, en última instancia, al desarrollo de síntomas crónicos de alergia inflamatoria. Clínicamente, esta fase incluye síntomas alérgicos que no están predominantemente mediados por la histamina, tales como obstrucción nasal crónica, hiperreactividad bronquial y dificultad respiratoria (asma), o prurito y descamación cutáneos (dermatitis alérgica).

De esta forma, cuando se considera una terapia antialérgica, deberá tenerse en cuenta que el medicamento elegido debe contar con propiedades inhibitorias sobre la migración celular, la liberación de mediadores, la adhesión celular y la expresión de las moléculas de adhesión.

Durante los últimos años se ha reconocido que – además de ser potentes antihistamínicos – algunos de los fármacos de segunda generación presentan varios efectos antialérgicos, que no pueden ser explicados a través del antagonismo de los receptores  $H_1$ . Consecuentemente, pueden jugar un papel más importante en el

tratamiento de las afecciones alérgicas si, además de antagonizar los efectos de la histamina, pueden también inhibir la influencia y/o la activación de las células pro-inflamatorias.

Para determinar los potenciales efectos antiinflamatorios de los antihistamínicos se han desarrollado estudios *in vitro* e *in vivo*. Los estudios *in vitro* se han estudiado empleando células pro-inflamatorias aisladas y para determinar los efectos *in vivo* se evalúa el impacto de un determinado fármaco sobre los parámetros inflamatorios, además de su alivio sintomático.

En relación con los estudios *in vitro*, debe hacerse la consideración de que en muchos de estos estudios se emplearon concentraciones de droga que fueron cientos (o incluso miles) de veces superiores a las alcanzadas *in vivo*, pero también debe recordarse que la mayoría de tales estudios se llevaron a cabo administrando dosis de agonistas mucho más elevadas que las potencialmente alcanzables en los tejidos *in vivo*.

De los resultados de estas investigaciones, se puede deducir que la mayoría de los antihistamínicos de segunda generación tienen por lo menos algún efecto inhibitorio sobre la liberación de mediadores por parte de diversos tipos de células, aparentemente, en todos los casos, independiente de la potencia de bloqueo anti-H<sub>1</sub>. Sumado a esto, se ha informado que la azelastina, la loratadina, la terfenadina, la cetirizina y la desloratadina inhiben la quimiotaxis de los eosinófilos *in vitro*. Esto constituye una observación potencialmente importante, dado que actualmente está bien definido que los eosinófilos constituyen un factor clave en la patogénesis de la inflamación alérgica. Por su parte, la cetirizina inhibió la quimiotaxis sobre los neutrófilos y los monocitos, y en apariencia podría tener otros efectos sobre las funciones de los eosinófilos, así como sobre otros tipos de células. En cuanto a la desloratadina, se ha hallado que inhibe la liberación de diversas citoquinas, incluyendo IL-4, IL-6 e IL-13, a partir de los mastocitos y los basófilos, así como de diversas quimioquinas (RANTES, IL-8) de las células epiteliales. Es interesante destacar que la dexclorfeniramina (antihistamínico de primera generación) no ha mostrado efecto alguno sobre la quimiotaxis eosinofílica inducida por fMLP o por PAF, observación que avala la teoría de que los efectos inhibitorios sobre la quimiotaxis eosinofílica no puede ser atribuible al bloqueo de los receptores H<sub>1</sub>.

En cuanto a las investigaciones *in vivo*, un repaso de la bibliografía disponible revela que existe una gran cantidad de estudios en los cuales se han descrito los efectos antiinflamatorios de los compuestos de segunda generación, habiéndose centrado la investigación en los efectos sobre la acumulación celular, la expresión de las moléculas de adhesión y otros eventos inflamatorios, tales como quimiotaxis celular o liberación de mediadores. En términos de efectos antiinflamatorios *in vivo*, es interesante señalar que algunos compuestos, como la loratadina y la desloratadina, presentan una mayor inhibición de la acumulación de eosinófilos y células metacromáticas en las secreciones nasales y bronquiales, en tanto que otros, como la cetirizina, mostraron una mayor reducción de tal fenómeno en la piel atópica. Con respecto a los antihistamínicos de primera generación, ni la prometazina ni la clorfeniramina indujeron modificación alguna en la infiltración celular inflamatoria inducida por alérgenos. En relación con la modulación de la expresión de las moléculas de adhesión epiteliales, se considera que puede representar un importante beneficio clínico. En varios estudios doble-ciego, aleatorizados y controlados con placebo, la oxatomida, la cetirizina, la loratadina, la terfenadina y la desloratadina redujeron la expresión epitelial de ICAM-1, la cantidad de eosinófilos y de neutrófilos y los síntomas clínicos asociados tanto con las manifestaciones alérgicas de la fase aguda como de la fase crónica. En algunos estudios se halló que el tratamiento con cetirizina mostraba una reducción significativa y, en algunos casos, una ausencia total de la expresión de ICAM-1 en las células de la mucosa nasal, en tanto que otros demostraron que la loratadina y la desloratadina disminuyen la cantidad de IL-2R + HLA-DR + PCNA en la mucosa de pacientes con rinitis alérgica. Además, estos compuestos inhibieron la liberación de histamina y de PGD<sub>2</sub> inducida por pólenes.

De acuerdo con lo expuesto, surge la pregunta acerca de la equipolencia antiinflamatoria de todos los antihistamínicos de segunda generación o si, por el contrario, se trata de una característica de sólo alguno de los miembros de esta clase terapéutica. Además, también es interesante preguntarse si tales efectos son terapéuticamente relevantes y, de serlo, si nos permitirán diferenciar entre los diferentes compuestos de dicha clase. Por último, queda por dilucidar cuál es el mecanismo por el cual estas drogas ejercen sus efectos antiinflamatorios, información que podría facilitar el desarrollo de una terapéutica antiinflamatoria más efectiva.

#### Referencias:

1. Agrawal, D.K. y col.: Desloratadine attenuation of eosinophil chemotaxis, adhesión, and superoxide generation (abstract). *Allergy* 2000; 55 (suppl. 63): 276. Abstract 990.
2. Assanasen, P. y Naclerio, R.M.: Antiallergic anti-inflammatory effects of H<sub>1</sub>-antihistamines in humans. *Clin. Allergy Immunol.* 2002; 17: 10-139.
3. Canonica, G.W. y col.: Nonsteroidal aniallergic treatments in allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol.* 2000; 14: 319-323.

4. Charlesworth, E.N. y col.: Effect of cetirizine on mast cell mediator release and cellular traffic during the cutaneous late-phase reaction. *J. All. Clin. Immunol.* 1989; 83: 905-912.
5. Church, M.K. y col.: H1 receptor antagonists: antiallergic effects in vitro. En: Simons, F.E.R., editor: *Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease; clinical allergy and immunology series*. New York (NY); Marcel Dekker Inc., 1996; 117-144.
6. Church, M.K. y col.: Non-H1 receptor effects of antihistamines. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29 Suppl. 3: 39-48.
7. Ciprandi, G. y col.: Loratadine reduces ICAM-1 expression on conjunctivitis after specific challenge in pollen allergic patients. *Allergy* 1998; 53: 545-546.
8. Di Gioacchino, M. y col.: Steroid and antihistamines modulate RANTES release in cultured peripheral blood mononuclear cells of atopic patients. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2002; 15: 27-34.
9. Fujikura, T. y col.: Regulatory effect of histamine H1 receptor antagonist on the expression of messenger RNA encoding CC chemokines in the human nasal mucosa. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 123-128.
10. Fujikura, T.: New therapeutic approaches to the treatment of nasal allergy: Antiinflammatory effects of H1-receptor antagonists. *Drugs Today* 2001; 37: 455-461.
11. Geha, R.S. y Meltzer, E.O.: Desloratadine: A new, nonsedating, oral antihistamine. *J. Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 751-762.
12. Graziano, F.M. y col.: Antihistamines and epithelial cells. *Allergy Asthma Proc.* 2000; 21: 129-133.
13. Howarth, P.H.: A comparison of the anti-inflammatory properties of intranasal corticosteroids and antihistamines in allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55 (Suppl. 62): 6-11.
14. Kusters, S. y col.: Effects of antihistamines on leukotriene and cytokine release from dispersed nasal polyp cells. *Azneim. Forsch.* 2002; 52: 97-102.
15. Lippert, U. y col.: Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1 – and H2-receptor antagonists. *Exp.Dermatol.* 2000; 9:118-124.
16. Lippert, U. y col.: Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist descarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp.Dermatol.* 1995; 4: 272-276
17. Naclerio, R.M. y Baroody, F.M.: H1-receptor antagonists: antiallergic effects in humans. En: Simons, F.E.R., editor: *Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease; clinical allergy and immunology series*. New York (NY); Marcel Dekker Inc., 1996; 145-174.
18. Salmun, L.M.: Antihistamines in late-phase clinical development in allergic disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2002; 11:259-273.
19. Schroeder, J.T. y col.: Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 1369-1377.
20. Uchida, M. y Nakahara, H.: Pharmacological and clinical properties of cetirizine hydrochloride. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2000; 115: 229-235.
21. Vignola, A.M. y col.: Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *Allergy* 1995; 50: 200-203.
22. Walsh, G.M. y col.: New insights into the second generation antihistamines. *Drugs* 2001; 61: 207-236.
23. Walsh, G.M.: Advances in the immunobiology of eosinophils and their role in disease. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1999; 36: 453 -496.
24. Walsh, G.M.: The anti-inflammatory effects of cetirizine. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 24: 81-85.

## TEMAS LIBRES

### ANTIGENO 5 DE POLYBIA SCUTELLARIS (CAMOATI) Y REACCIONES ANAFILACTICAS: ASPECTOS ESTRUCTURALES E INMUNOLOGICOS.

Verónica Amaral, Leonardo Cortez, Laura Pirpignani, Cristina Marino, Mirtha Biscoglio de Jiménez Bonino.

Sabido es que en los venenos de los VESPIDOS, la fracción proteica de mayor alergenicidad es la conocida como Ag 5, exhaustivamente estudiada en aquellos géneros propios del Hemisferio Norte. En este trabajo se investigan aspectos estructurales e inmunológicos del Ag 5 de *P. scutellaris* (vulgarmente CAMOATÍ) que habita Sudamérica. Con el objeto de vincular sus características estructurales con el menor potencial alergénico que genera su picadura - de acuerdo a estadísticas clínicas locales - se propuso: a) explorar la actividad anafiláctica; b) purificar y caracterizar el Ag 5 proveniente del veneno de *P. scutellaris*; c) obtener la proteína recombinante; d) modelar el Ag 5. Métodos: a) degranulación de mastocitos, liberación de histamina e inducción de IgE en ratones inmunizados; b) técnicas de cromatografía líquida, SDS-PAGE y secuenciación N-terminal por degradación de Edman y/o espectrometría de masa; c) clonado y secuenciación del gen codificante para el Ag 5 y su expresión en levadura; d) modelado molecular. Resultados: a) el Ag 5 de *P. Scutellaris* es una variante con actividad anafiláctica reducida comparándolo con el proveniente del género Polistes. b) la proteína se purificó a homogeneidad; c) se determinaron su composición en amino ácidos, grado de glicosilación y estructura primaria completa; d) el alineamiento de su secuencia con la de los otros miembros de la familia indica pocos cambios los que deberían estar vinculados a su menor actividad alergénica; e) se obtuvo la proteína recombinante. El conocimiento estructural adquirido hizo posible la construcción de un modelo molecular usando la estructura del Ag 5 de *Vespula vulgaris* como templado. Los resultados obtenidos, indican que el Ag 5 de *P. scutellaris* es una variante con propiedades inmunogénicas conservadas pero con reducida actividad alergénica que podría ser útil en inmunoterapia.

Luego de desarrollar tanto pruebas de degranulación de mastocitos, de liberación de histamina y de inducción de IgE en ratones, con veneno total camoatíes y con la fracción de Ag 5 purificada, estamos en condiciones de afirmar que nos encontramos ante una variante con actividad anafiláctica reducida.

También se estudiaron los distintos niveles de organización estructural de dicha fracción y comparándola con los modelos ya descriptos se halló una similitud que oscila entre el 72,5 y el 90,3 %.

Dado el comportamiento moderado de este veneno, como la similitud con los de otras especies, consideramos que puede tratarse de un muy buen recurso para la inmunoterapia de los casos de alergia a vespídeos, sin el riesgo que puede implicar la aplicación de otros venenos puros.

Los venenos de avispas contienen Antígeno 5, un importante alérgeno cuya estructura primaria y conducta alergénica han sido exhaustivamente estudiados para venenos de avispas del Hemisferio Norte. Durante el desarrollo del presente trabajo se estudian aspectos estructurales e inmunológicos del Ag 5 de *P. scutellaris* subespecie *rioplatensis*, que habita Sudamérica. El fin último es investigar si el nuevo miembro de esta importante familia de proteínas puede considerarse como un buen candidato para inmunoterapia.

### DISTRIBUCIÓN Y FRECUENCIA DE LA HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS EN LA POBLACIÓN ADULTA.

Autores: Tolcachier, A.; González, D.; Di Marco, M.P.; Infante, A.; Barrionuevo, W.

Lugar de trabajo: Hospital Durand – Servicio de Alergia.

E-mail: ajtolca@intramed.net.ar

Se desconoce la prevalencia de adultos sensibilizados a drogas en nuestro medio, el ranking de drogas sensibilizantes y los efectos que éstas producen. Con el objeto de conocer la frecuencia relativa de las mismas, se elaboró la información buscada a partir de datos crudos provenientes de una muestra de 1401 sujetos encuestados. ( $p > 0,001$ ; □: 20-90 años; e: 60 años), representativos de la población general (INDEC, 2001). 122 de 1401 pacientes (8,72%) presentaron hipersensibilidad a medicamentos. No hubo diferencia significativa en el porcentaje de sensibilización de ambos sexos. La distribución fue la siguiente: penicilina, 29 casos (23,77%); otros antibióticos, 3 casos (2,46%); dipirona, 10 casos

(8,20%); aspirina, 2 casos (1,64%); otros AINEs, 6 casos (4,92%); sulfamidas, 4 casos (3,28%); otras drogas, 13 casos (10,66%); no recuerda cual droga, (45,08%). Sólo 3 pacientes refirieron alergia a más de una droga.

Las manifestaciones clínicas fueron: urticaria-angioedema, 49 casos (40,16%); hipotensión shock, 4 casos (3,28%); prurito, 9 casos (7,38%); edema de glotis, 4 casos (3,28%); asma, 2 casos (1,64%); otras, 5 casos (4,10%).

No hallamos bibliografía local apta para comparar con nuestros datos. Las cifras de prevalencia corresponden a generalizaciones de fuente desconocida o de bibliografía extranjera. La información aportada brinda mayor rigor estadístico al conocimiento de la prevalencia de alergia a los medicamentos.

## **DISTRIBUCIÓN Y FRECUENCIA DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS CRÓNICAS RECURRENTES EN ADULTOS.**

Autores: Tolcachier, A.; González, D.; Di Marco, M.P.; Infante, A.; Barrionuevo, W.

Lugar de trabajo: Hospital Durand – Servicio de Alergia.

E-mail: [ajtolca@intramed.net.ar](mailto:ajtolca@intramed.net.ar)

La prevalencia de las enfermedades alérgicas crónicas recurrentes es materia de controversia. La bibliografía consultada muestra rangos amplios de diferencia para cada una de ellas.

Con el objeto de conocer la prevalencia de cuatro enfermedades alérgicas seleccionadas (rinitis alérgica, asma, urticaria-angioedema, conjuntivitis alérgica) en nuestro medio, se elaboró información a partir de una muestra de 1401 pacientes representativa de la población general adulta ( $p > 0,001$ ; □: 20-90 años; Σ: 60 años; INDEC 2001).

**Los porcentajes obtenidos fueron: rinitis alérgica, 233 casos (16,63%); asma, 103 casos (7,35%); urticaria-Angioedema, 48 casos (3,46%); y conjuntivitis alérgica, 97 casos (6,92%). Un total de 481/1401 pacientes (34,33%) resultó tener antecedentes positivos para por lo menos una de éstas patologías.**

La distribución por sexo muestra una clara diferencia a favor del femenino: rinitis 11,06% (vs. 5,57% masc.); asma 5,14% (vs. 2,21% masc.); urticaria-angioedema 2,43% (vs. 2,43 % masc.); y conjuntivitis alérgica 4,93% (vs 2,00% masc.). Los totales muestran que el 23, 56% de las mujeres y el 10,78% de varones adultos tienen antecedentes personales de las enfermedades alérgicas crónicas.

Estos porcentajes confirman con rigor estadístico la impresión del especialista en la práctica clínica.

## **EVALUACIÓN DE LA DETERMINACION DE FACTORES DE RIESGO (FR) EN PACIENTES QUE VAN A RECIBIR MEDIOS DE RADIOCONTRASTE IODADOS (MCRI)**

Autores: Tolcachier, A.; González, D.; Di Marco, M.P.; Infante, A.; Barrionuevo, W.

Lugar de trabajo: Hospital Durand – Servicio de Alergia.

E-mail: [ajtolca@intramed.net.ar](mailto:ajtolca@intramed.net.ar)

Desde el 1/9/02 al 31/7/03, 1401 pacientes han sido derivados al Servicio de Alergia del hospital Durand, para evaluar FR a MCRI. 695 de ellos habían realizado estudios anteriores con MCRI, de los cuales 33 (4,75%) refirieron haber sufrido reacciones mayores durante el estudio y de esos 33 pacientes 4 (12,12% tenían antecedentes de asma; 8 (24,24%), de rinitis; 3 (9,09%), de urticaria-angioedema; 5 (15,15%), de conjuntivitis alérgica; 1 (3,02%), de diabetes; 6 (18,18%), de hipertensión arterial; 2 (6,06%), de alergia a drogas. 1 de los 33 pacientes presentó seis (6) FR, 9 pacientes presentaron 2 FR y 8 pacientes presentaron 1 FR; 20/33 pacientes que sufrieron reacciones mayores no tenían antecedentes previos de FR.

Se reportó un caso de reacción anafilactoidea grave que tenía FR positivos y se había premedicado de acuerdo a normas, que requirió internación.

Se concluye que queda mucho por estudiar acerca de la pertinencia y utilidad de las evaluaciones de FR para uso de MCRI que se realizan en los hospitales de la Ciudad. Se discute si las incertidumbres resultantes acerca del método utilizado en la actualidad justifican la demora resultante de los procedimientos de derivación.

## **RIESGO RELATIVO DE PADECER ENFERMEDADES ALÉRGICAS CRÓNICAS, EN INDIVIDUOS DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS. ESTUDIO ANALÍTICO TRANSVERSAL COMPARATIVO**

Autores: Tolcachier, A.; González, D.; Di Marco\*, M.P.; Infante, A.; Barrionuevo, W.; Barrionuevo, M.; Flores, M.

Lugar de trabajo: Hospital Durand – Servicio de Alergia.

E-mail: [ajtolca@intramed.net.ar](mailto:ajtolca@intramed.net.ar)

**El riesgo relativo (RR) de padecer enfermedades alérgicas crónicas es menos frecuente en diabéticos que en no diabéticos. El objeto del estudio fue medir el RR de enfermar en cada grupo.**

Desde el 1/9/02 al 31/7/03, 965 pacientes fueron derivados al Servicio de Alergia del Hospital Durand, para evaluar Factores de Riesgo para uso de fluoresceína. Los datos crudos de los Protocolos de Prevención se volcaron a planillas Excel y se clasificó a los paciente en diabéticos - 432 (44,77%) y no diabéticos – 533 (55,23%)( $p < 0,001$ ).

En el grupo de 432 diabéticos, 17 (1,75%) refirió asma y 415 (43,00%) no; 61 (6,32%) rinitis alérgica y 371 (38,44%) no; 16 (1,65%) urticaria – angioedema y 416 (43,10%) no; y 33 (3,41%) conjuntivitis alérgica y 399 (41,34%) no.

En el grupo de 533 no diabéticos, 36 (3,73) refirió asma y 440 (45,59%) no; 19 (1,96%) urticaria – angioedema y 514 (53,26%) no; y 57 (5,90%) conjuntivitis alérgica y 476 (49,32%) no.

Se midió luego el RR de padecer esas alergopatías en diabéticos y en no diabéticos. En el grupo de diabéticos los resultados fueron: asma  $RR = 0,56$  (IC 95%); rinitis alérgica,  $RR = 0,77$  (IC 95%); urticaria – angioedema,  $RR = 1,04$  (icg 95%); conjuntivitis alergica,  $RR = 0,69$  (IC 95%), mientras que en el grupo de no diabéticos el RR de padecer esas patologías fue de 1,76; 1,28; 0,96 y 1,44 (IC 95%), respectivamente.

**Se discuten los posible fundamentos biológicos de estas diferencias y su aplicación clínica.**

## **RIESGO RELATIVO DE SENSIBILIZACION A DROGAS EN PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS**

Autores: Tolcachier, A.; González\*, D.; Di Marco, M.P.; Infante, A.; Barrionuevo, W.

Lugar de trabajo: Hospital Durand – Servicio de Alergia.

E-mail: [ajtolca@intramed.net.ar](mailto:ajtolca@intramed.net.ar)

**La frecuencia de alergia a drogas en la población general es mayor al 7%, según varios autores. Dicha frecuencia tiende a ser menor en individuos diabéticos.**

Entre el 1/9/02 y el 31/7/03 fueron derivados al Servicio de Alergia del Hospital Durand 965 pacientes para evaluar factores de riesgo para el uso de fluoresceína. Los datos de los Protocolos de Prevención fueron volcados a una planilla Excel para su análisis.

La distribución comparativa mostró que 37 pacientes diabéticos (3%) fueron alérgicos a drogas, mientras que 398 (41%) no lo fueron. Del grupo de no diabéticos, 60 (6,21%) refirieron alergia a drogas, mientras que 470 (48,70%) refirieron no tener antecedentes.

Se agruparon los datos en una tabla de doble entrada y mediante el cálculo de razón de productos cruzados (odds ratio) se estableció el RR de sensibilización a drogas para cada grupo. Los diabéticos resultaron tener un  $RR = 0,73$  (IC 95%) y los no diabéticos un  $RR = 1,37\%$  (IC 95%). Los primeros estarían contradiestados a sensibilizarse.

**Se discute la aplicación clínica de estos hallazgos.**

## **Dermatitis Herpetiforme, reacción adversa a alimentos no Ig E mediada**

Autores: La Forgia M.; Benedetti A.; Gonzalez, R.; , Marcotegui, P.; Pellerano, G. y Chouela, E.

U. Dermatología. HGA Dr "Cosme Argerich".

Comunicamos cuatro pacientes que concurren al consultorio de Dermatoalergia espontáneamente ó por derivación por presentar dermatosis pruriginosa. En todos ellos, las lesiones de ubicación simétrica eran eritematovesiculosas ó eritematocostrosas y ofrecían variantes en su localización, pero coincidían en la región sacra. El diagnóstico histopatológico, de certeza ó compatibilidad fue de Dermatitis Herpetiforme (DH).



C 1: femenino, 34 años. IF pendiente. Se indica tratamiento con dapsona e IC con S. Nutrición, la paciente no concurre a controles posteriores.

C 2: masculino, 37 años. IF positiva. En razón de antecedentes de reacción adversa a sulfas en la adolescencia, se indica tratamiento con colchicina y dieta libre de gluten (DLG).

C 3: femenino, 77 años. IF negativa. Realiza tratamiento con dapsona con respuesta favorable, que no se suspende ya que no cumple DLG.

C 4: femenino, 26 años. IF no realizada. Inicia tratamiento con dapsona y se deriva a Nutrición.

Sólo en el caso 2 se obtuvieron a la fecha los resultados de los anticuerpos antigliadina (positivos en el 30 %) y antiendomiso (positivos en el 70 %) que resultaron negativos además de ser el único paciente que se controla con el régimen dietario.

Si bien la DH es considerada una enfermedad ampollar pruriginosa, provocada por depósitos de Ig A granular en la dermis superior, es de destacar que el control de las manifestaciones de esta patología con un régimen dietario libre de gluten, la ubica dentro de las reacciones cutáneas adversas a alimentos no Ig E mediadas. Como el prurito es una de sus síntomas predominantes, es vista habitualmente en el contexto de las dermatosis pruriginosas de presumible etiología alérgica, por lo que los estudios histopatológicos y de IF, así como los estudios séricos deben considerarse para el correcto diagnóstico.

### **“Urticaria y Angioedema Inducidos por Fármacos”**

Autores: La Forgia M.P., Demarchi M., Lespada C.

Hospital General de Agudos Dr C Argerich.

#### **Se presentan dos casos clínicos de angioedema o urticaria inducidos por drogas:**

##### **CASO 1: se trata de una paciente de sexo femenino, de 50 años de edad**

que consulta en nuestro servicio por presentar edema en párpado izquierdo de 24 hs de evolución. Como antecedentes personales de relevancia presenta hipertensión arterial esencial severa (170/230) medicada con amlodipina (según refiere en primer consulta), e hipotiroidismo sin controles periódicos ni medicación desde hace 3 meses. Como antecedentes de enfermedad actual refiere edema intermitente de párpado izquierdo desde hace 5 meses, con episodios de aparición y resolución espontánea, de duración variable entre 2 a 5 días. Al examen físico presenta importante edema profundo y difuso, con eritema moderado en párpado superior e inferior derecho. La paciente se presenta asintomática, sin otras lesiones en piel. La rutina de laboratorio y el dosaje del complemento (total y C4) e IgE arrojan valores dentro de los parámetros normales; y el examen oftalmológico (fondo de ojo, agudeza visual) es normal.

**Tras la presunción de posible implicancia de medicación como inductora del cuadro se indica a la paciente corroborar nombre del fármaco antihipertensivo que recibe, confirmandose entonces que además de la amlodipina tomaba benazepril, asociado a la primera bajo un mismo nombre comercial. Con el diagnóstico de angioedema secundario a inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina se realizó la correspondiente interconsulta con cardiología para el cambio por fármaco antihipertensivo de otro grupo. Actualmente se encuentra bajo tratamiento con atenolol y clortalidona desde hace un mes y medio, con controles periódicos en cardiología (al momento del congreso), sin nuevos episodios de angioedema desde entonces.**

**CASO 2: se trata de una paciente de 81 años de edad que concurre a la consulta por presentar ronchas evanescentes. Como antecedentes personales presenta hipertensión arterial medicada con amlodipina, artritis en estudio medicada con nimesulida 200mg (¿tomaba AAS?). Refiere ronchas de aparición y resolución espontánea de menos de 24 horas de duración, con una frecuencia de aparición diaria a semanal desde hace 6 meses; había sido tratada con cetirizina y dieta de exclusión, sin mejoría. Al interrogatorio no se rescatan posibles desencadenantes de urticaria física, por alimentos, contactantes o inhalantes. Al examen físico se constatan ronchas urticarianas (eritemato-edematosas evanescentes) pruriginosas en tronco y miembros superiores, dermatografismo negativo. La rutina de laboratorio reveló una eritrosedimentación aumentada de 80 mm 1ºh, IgE:..., FAN: no reactivo, Test de latex FR y Rosse Ragan negativos, resto de los valores dentro de parámetros normales.**

**Con el diagnóstico presuntivo de urticaria desencadenada por AINES se procedió a la interconsulta con reumatología sugiriendo el cambio de AINE por inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2, lo cual**

finalmente derivó en la indicación de rofecoxib 25 mg/día. La sustitución del fármaco resultó exitosa para la remisión de la urticaria, brindando una solución también para el control del dolor e inflamación articular.

Ambos casos presentados reflejan la importancia del diagnóstico preciso de la implicancia farmacológica en un grupo de pacientes con urticaria o angioedema. Si bien partimos del reconocimiento del agente causal para el correcto diagnóstico se impone luego la indicación de la alternativa para la terapéutica del trastorno subyacente que motivó el requerimiento de la droga implicada. La correcta sustitución del fármaco no solo corrobora en forma retrospectiva el diagnóstico al remitir el cuadro dermatológico, sino que también es fundamental para brindar una solución para el tratamiento de trastornos que pueden implicar mayor gravedad como ser la compensación de HTA severa o tratamiento de la artritis como se ejemplifica en estos casos.