



Actualidades en Alergia, Asma e Inmunología

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

Vol. XIII Nº 4 AÑO 2011

**XI CONGRESO ARGENTINO MULTIDISCIPLINARIO
EN ALERGIA, ASMA E INMUNOLOGIA**

XVIII Encuentro de Grupos de Investigación y Estudio

"El camino de la Inmunoterapia"

Octubre de 2011

Dr. Daniel Berrutti

Dr. Miguel Marina

Editores

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

Asociación de Alergia, Asma e Inmunología “Buenos Aires” 2011

Hidalgo 775 – Buenos Aires – Argentina

Tel/Fax: 00 54 11 4905 1176

[Secretaria @aaiba.org.ar](mailto:Secretaria@aaiba.org.ar)

www.aaiba.org.ar

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

Hecho el depósito que marca la ley 11.723

HECHO EN ARGENTINA – MADE IN ARGENTINA

Presidente:	<i>Dr. Daniel Berrutti</i>
Secretario general:	<i>Dr. Miguel Marina</i>
Tesorera:	<i>Dra. Graciela Kortebani</i>
Secretaria ejecutiva:	<i>Dra. Ana M. Koatz</i>
Comité Ejecutivo:	<i>Dr. Edgardo Bevacqua</i> <i>Dr. Roberto R. Portes</i> <i>Dra. Lidia Tricio</i> <i>Dra. Carmen Lessa</i> <i>Dra. Ingrid Smulevici</i>
Jurado de premios	
Trabajos Libres	<i>Dr. Samuel Azar</i> <i>Dra. Carmen Lessa</i> <i>Dra. Graciela Kosrtebani</i>
Justa del Saber	<i>Dra. Débora Reichbach</i> <i>Dr. Néstor Guisasola</i> <i>Dra. Amalia Pasos</i> <i>Dr. Alberto Libanio</i>

**Asociación de Alergia, Asma e Inmunología
"Buenos Aires"**

Autoridades de AAIBA

Presidente :	<i>Dr. Alberto Tolcachier</i>
Vice Presidente 1º:	<i>Dr. Nestor Guisasola</i>
Vice Presidente 2º:	<i>Dra. Lidia Tricio</i>
Sec. General :	<i>Dra. Graciela Kortebani</i>
Tesorero :	<i>Dra. Ingrid Smulevici</i>
Pro-Tesorero :	<i>Dr. Alberto Libanio</i>
Secretarías	
Actas :	<i>Dra. Amalia Pasos</i>
R. Publicas :	<i>Dra. Alicia Amorosino</i>
Docencia :	<i>Dr. Gabriel Fueyo</i>
Ev. Científicos:	<i>Dra. Carmen Lessa</i>
Interior :	<i>Dr. Claudio Fantini</i>
Biblioteca :	<i>Dra. Maria E. Lacour</i>
Publicaciones:	<i>Dra. Marta Poussif</i>
Prensa y Difusión:	<i>Dr. Daniel Lafonte</i>
Relaciones Institucionales	<i>Dra. Rosa Pozzi</i>

Vocales

Dr. Roberto Festa
Dr. Héctor Sulli
Dr. Adrián Puente
Dra. Patricia Paradiso
Dra. Silvia Correali

Comité Asesor

Dr. Samuel Azar
Dr. Roberto Portes
Dra. Noemi Coe.
Dr. Edgardo Bevacqua.
Dra. Ana Koatz.
Dr. Daniel Berrutti
Dr. Dario Colombaro
Dr. Miguel Marina

INDICE

Introducción al Camino de la inmunoterapia. Dr. Daniel Berrutti	9
INMUNODEFICIENCIAS	
Tratamientos actuales y perspectivas futuras. Dra. Liliana Bezrodnik	12
Simposio sobre Vía aérea superior	
Inmunomodificación con antígenos bacterianos. Dr. Alberto Cicerán	14
Cuando utilizar vacunas bacterianas. Dra. Noemí Coe	21
Manejo de las reinfecciones y exacerbaciones de la patología alérgica. Dra. Ana Koatz	28
Consenso Alergia Alimentaria- Conclusión reuniones previas	
<u>Mesa 1</u> Probióticos y su utilidad en la práctica clínica. Dr. Martín Ruiz	35
<u>Mesa 2</u> Alergia alimentaria y embarazo. Dr. Roberto Festa	41
<u>Mesa 3</u> Manifestaciones clínicas en alergia alimentaria. Dra. Micaela Portnoy	47
<u>Mesa 4</u> Alergia al huevo, clínica, diag. y pronóstico. Dra. Graciela Pereyra	50
<u>Mesa 5</u> Diagnóstico en alergia alimentaria. Dra. Carolina Cabillas	64
<u>Mesa 6</u> Actualización en el diagnóstico de alergia a la leche de vaca. Dra. Cristina Díaz, Dr. Jorge Lavrut	70
<u>Mesa 7</u> ¿Cuáles son los alérgenos más frecuentes en alergia alimentaria infantil y su diferencia con adultos? Dr. Miguel Marina.	73
<u>Mesa 8</u> Síndrome látex fruta. Dra. Lorena Ponzoni	78
Mesa 9. Reacción cruzada entre alimentos. Dr. Víctor Pinilla.	79
<u>Mesa 10</u> Reacciones adversas frente a aditivos alimentarios. Dra. Muriel Cifre.	88
<u>Mesa 11</u> Enfermedad celíaca, actualizaciones y diagnóstico. Dr. Armando Andreone.	93
Reunión Conjunta con ASAT, Tabacología.	
Tabaquismo, la importancia del abordaje interdisciplinario Dra. Cristina Gaitán	104
Luego de la ley anti tabaco ¿qué pasó en el país? Dra. Silvia Jakimczuk	112
Perfil Del paciente fumador: Experiencia en un consultorio de cesación tabáquica. Dr. Darío Colombaro - Lic. Mabel Kurchin - Dra. Okczana Kaczmar	115

MESA REDONDA: Alergia vestida para matar.	
Vestida con disfraz de insecto.	
Dr. Félix Pal	159
Vestida para quirófano como arma mortal.	
Dra. Lidia Tricio	164
 MESA REDONDA: El rincón de la dermato-alergia.	
Prurito en el adulto mayor.	
Dra. Luciana Trinidad Daneri	169
Abordaje micro y macro de las dermatitis por contacto.	
Dra. Marta La Forgia	176
 Ahora vos sos el orador	
Inicio de alimentación sólida en el lactante y prevención de alergia	
Dr. Lidmar Padilla	178
 MESA REDONDA: La importancia de la alimentación adecuada	
Mucosas, lactobacilos e Inmunomodulación.	
Dr. Tomás Herrero	180
Cianobacterias.	
Dr. Ernesto de Titto	186
 MESA REDONDA: ENFERMEDADES AUTOINMUNES: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.	
Enfermedades autoinmunes como manifestaciones de inmunodeficiencias primarias	
Dr. Rubén Paz	188
Tratamientos en Enfermedades Autoinmunes.	
Dra. Gabriela Mora	193
 MESA REDONDA: Singularidades del Asma	
Porque la obesidad agrava al asma?	
Dra. Rosana Morales	198
El asma bronquial lleva al EPOC?	
Dra. Adriana Sosso	200
Tratamiento del asma según niveles de control	
Dra. Cristina Gaitán	202
 Consenso sobre Inmunoterapia	
1- Introducción. Breve reseña histórica, avances en los últimos años	
motivo del consenso. Dr. Miguel Marina	205
2- Mecanismos de acción Eficacia.	
Dr. Edgardo Bevacqua	205
3- Indicaciones, selección del paciente, contraindicaciones, edad	
de comienzo, IT en el embarazo.	
Prof. Dr. Juan Carlos Copioli	210
4- Batería de alérgenos. Boletín oficial de bajas.	

Dr. Humberto Baratta	213
5- Formas de inmunoterapia.	
Dra. Betina Dwek	227
6- Elaboración y fabricación. Normativas.	
Dra. Patricia Aprea	230
7- Mezcla y dosis apropiadas.	
Dr. Ricardo Zwiener	237
8- Inmunoterapia con insectos.	
Dr. Félix Pal	247
9- Manufactura de extractos alérgicos. Forma de presentación en viales.	
Dr. Gustavo Marino	249
10- Aspectos legales.	
Dr. Rodolfo Leveroni	255
 MESA REDONDA: Urticaria, angioedema y farmacodermias, el brote sin alergia	
Urticaria crónica autoinmune, donde estamos?	
Dra. Marta La Forgia	257
 MESA REDONDA Alergia a Drogas.	
Consentimiento, algoritmo.	
Dr. Daniel Berrutti	264
Intolerancia a AINES. COX2 y antiinflamatorios enzimáticos.	
Dr. Claudio Fantini	272
Anestésicos Generales.	
Dra. Lidia Tricio	278
 SIMPOSIO 3: NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	
Test de degranulación y de activación de basófilos. ¿Mito o realidad?	
Dra. Elena Yeyati	287
Utilidad actual de los estudios in vitro.	
Dr. Horacio Quevedo	288
Es útil la determinación con IgE específica?	
Dra. Gabriela Feldhaus	289
 TALLER DE PEDIATRÍA	
<u>Mesa</u> 1) Macrólidos y asma	
Coordinador: Dr. Norberto De Carli	293
<u>Mesa</u> 2.) Corticoides Tópicos Vs. Corticoides más broncodilatadores en el tratamiento del asma.	
Coordinador: Dr Pablo Di Cicco	298
<u>Mesa</u> 5) Identificación del niño con riesgo de asma	
Coordinadora: Dra. María Goytea	302
<u>Mesa</u> 6) De la rinitis al asma	
Coordinadora: Dra. Rocío Loor Bravo	306

<u>Mesa 8)</u> Inmunoterapia y asma	
Coordinador: Dr. Víctor Pinilla	312
 M.R.: Primer encuentro de Psicoimmunología	
El profesional psi participando de la interdisciplina	
Dra. Nora Koszer - Lic. Iina Ledesma	316
PSICOINMUNOLOGÍA Y PNIE	
Medicina Integrativa Mente Cuerpo.	
Sra. Clara Badino	320
Factores psicológicos influyentes sobre el sistema inmune.	
Lic. Raquel Zonis de Zukerfeld	323
Psiconeurobiología de la resiliencia. Autor:	
Dr. Gustavo E. Tafet	327
 MESA REDONDA: Terapéutica práctica	
Corticoides tópicos e inhalados: eficacia y seguridad de su indicación en embarazo, lactancia y 1º infancia.	
Dra. Noemí Coe	337
Nuevos Antihistamínicos	
Dra. Ana M. Koatz	344

Introducción al Camino de la inmunoterapia.

Dr. Daniel Berrutti

Este libro recopila la mayoría de los trabajos expuestos en el XI Congreso Anual Multidisciplinario organizado por AAIBA, “Asociación de Alergia, Asma e Inmunología “Buenos Aires” que permite leer detalladamente los adelantos en Alergia e Inmunología, propuestos por profesionales destacados de la especialidad, que servirá de apoyo científico por mucho tiempo.

Es increíble, pero ya estamos en el final de la cuenta regresiva, llegamos al libro y al congreso.

No todos saben el trabajo que cuesta coordinar voluntades para el planeamiento y gestión final de un evento científico, pero al ver la calidad de los trabajos aportados se palpa la emoción puesta por cada uno de los autores en integrar un libro de la especialidad que será consultado por sus colegas por mucho tiempo.

En un contexto de cambios políticos y económicos constantes, el apoyo de los laboratorios es fundamental para permitir a los profesionales reunirse en un libro que trasciende del congreso y permite la lectura calma y detallada.

Decidir el nombre “El Camino de la Inmunoterapia” no fue por el aniversario de la publicación en 1911 de los Ingleses **Leonhard Noon y John Freeman** en Lancet (1911;1:1572-3) del primer trabajo sobre inmunoterapia usando extractos de polen para tratar la polinosis o fiebre del heno; sino el producto de un camino transitado por muchos antecesores, que como los autores de este libro, fueron en su momento aportando sus conocimientos, al comienzo en base a la observación directa y procedimientos empíricos.

Quizá debiera comenzar comentando la hazaña del mítico rey Mithridates (132- 63 A.C.) quien se hizo famoso por una costumbre que adquirió y que legó su nombre al proceso. Como era consciente que con la política que llevaba podían conspirar contra él y matarlo, y como en su época el método más común era el envenenamiento, decidió comenzar a consumir veneno en muy pequeñas dosis hasta que el cuerpo lo fue tolerando. Así consiguió ser inmune al uso del veneno.

En la Grecia clásica el padre de la medicina, **Hipócrates, exponía perfectamente los síntomas de la alergia** aunque sin llamarla por este nombre.

En 1552 **Cardano** ya había observado la **relación** existente **entre** almohadas de plumas y **dificultades respiratorias**.

En el siglo XVII, **Ramazzini** detalló las **reacciones que sufrían panaderos, cuidadores de animales o personas que trabajaban con vegetales al entrar en contacto con las sustancias que manipulaban**.

En 1819, el médico Ingles **John Bostok**, publico un comunicado en la revista de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres, acerca de un caso de inflamación periódica de la conjuntiva ocular, presentando en este caso, la historia de su propia enfermedad, la cual llamo Fiebre del
Senna.

En 1864, **Salter** describió **la correlación existente entre el asma y la inhalación de ciertas partículas de origen animal y vegetal.**

Desde 1873 hasta 1880, **Charles H. Blackley** diseñó contadores de pólenes, describió las pruebas cutáneas y realizó los primeros ensayos de reto conjuntival, nasal y bronquial.

En 1900 **H. Curtis** trabaja con extractos de polen.

El término **alergia**, apócope de las palabras griegas **allos** (diferente) y **ergon** (reacción) fue acuñado en 1906 por el pediatra austriaco **Clemens Von Pirquet**, **quien también** observó que **ciertas sustancias** presentes en el aire, en los alimentos o en los objetos, eran **capaces de producir una reacción inmunológica adversa** en personas que entraban en contacto con ellas y **definió por primera vez a estas sustancias como alergen**os.

Pero fue en 1911 cuando los Ingleses **L yeonhard Noon y John Freeman** publican el **primer trabajo** sobre inmunoterapia usando extractos de polen para tratar la polinosis o fiebre del heno, que marcan nuevos rumbos en este tratamiento. El trabajo se denominó “La inoculación profiláctica contra la fiebre del heno” y fue publicado en Lancet (1911;1:1572-3)

En 1913 **Weil** introduce el término desensibilización. 1922 **Cook** Introduce el término hiposensibilización. En 1971 **Norman y Lichtenstein** cambian los términos antedichos por el de **Inmunoterapia específica**. Ellos fueron en su momento quienes hicieron su aporte y fijaron hitos en este camino que estamos transitando.

*Desde 1998 la Organización Mundial de la Salud avala a la “**vacunación como tratamiento de las enfermedades alérgicas, ya que ha demostrado ser el único método capaz de modificar la historia natural de la enfermedad y prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones**”, y ocurre con la aparición de múltiples trabajos de medicina basada en la evidencia.*

Debemos trabajar para defender la práctica médica que nos diferencia del resto de las especialidades médicas, tanto la testificación total como la inmunoterapia sufren los avatares de la economía y de la falta de políticas sanitarias que las valoren.

Las normas GMP (buenas normas de producción) que impuso el **ANMAT** para la fabricación y fraccionamiento de los alergenos, deberían continuar con el **trazado** del origen y camino seguido por los mismos. Esto completa la transparencia del procedimiento y lo jerarquiza, para pedir mejores aranceles a los sistemas de medicina prepaga y obras sociales.

*Vale destacar que la **INMUNOTERAPIA ESPECIFICA** actúa sobre las causas de la enfermedad y no sobre los síntomas; modificando el sistema inmunitario del paciente y éste es un gran reto. Además se están investigando productos de segunda generación con mayor seguridad y rapidez, que consiguen un efecto superior en el sistema inmunitario gracias a nuevas formulaciones, y por otra parte la investigación relacionada con inmunoterapia obtenida mediante ingeniería genética.*

En la actualidad se considera a la **alergia una de las plagas más significativas de la sociedad del confort**, por eso es de suma importancia que estemos preparados para afrontar el desafío de su tratamiento.

Expreso nuestro agradecimiento a todos aquellos que con sus aportes y/o trabajos de investigación hayan hecho posible la edición de este libro. Fundamental ha resultado la colaboración de las Instituciones de tan alto prestigio que han participado, y con las que hemos suscrito diferentes convenios.

A todas ellas nuestro agradecimiento.

Por este motivo, una vez más, los invito a leer al producto del XI CONGRESO ARGENTINO MULTIDISCIPLINARIO EN ASMA, ALERGIA E INMUNOLOGÍA – XVII ENCUENTRO DE GRUPOS DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIO, Congreso que hemos dado en llamar **“El camino de la inmunoterapia”**.

Dr. Daniel Berrutti

- Presidente del Congreso Multidisciplinario de Alergia e Inmunología de AAIBA 2011
- Encargado del Grupo de Trabajo en Alergia e Inmunología del Hospital Parmenio Piñero
- Médico Especialista Jerarquizado en Alergia e Inmunología
- Neumotisiólogo
- Subdirector de la Carrera para Médicos Especialista en Alergia e Inmunología de AAIBA/UBA
dberrutti@telecentro.com.ar
dberrutti@aaiba.org.ar

INMUNODEFICIENCIAS

Tratamiento de las Inmunodeficiencias Primarias

Dra. Liliana Bezrodnik

Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP), representa defectos genéticos que pueden afectar la expresión y función de proteínas que envuelven procesos biológicos necesarios para el desarrollo del sistema inmune, función de células efectora, cascada de señalización celular, homeostasis del sistema inmune. Son consideradas dentro de las enfermedades “raras”. (1-2)

En los últimos años el mejor diagnóstico de las mismas ha permitido aumentar el registro de estas enfermedades; es así que algunas de estos síndromes presentan una incidencia de 1/700 RN vivos (Deficiencias Selectivas de Ig A), 1/4000 RN vivos (síndrome de Di Gorge), 1/25000 RN vivos (Inmunodeficiencia común variable). (2-4)

Se han descrito alrededor de 200 IDP asociadas a más de 100 defectos genéticos puntuales; las deficiencias son síndromes monogénicas. El Grupo Europeo de IDP (ESID) en conjunto el Grupo Internacional de Inmunología (IUIS), en el 2005, presentaron una nueva clasificación de las IDP (actualizado en el 2007), de acuerdo al defecto molecular encontrado y relacionado con el compromiso inmune clínico y de laboratorio. Quedando dividido en 8 grupos. (2)

Estas enfermedades han cambiado el pensamiento médico clínico y científico pues representan modelos naturales de caminos inmunopatogénicos, que nos dejan susceptibles a diferentes manifestaciones clínicas: infecciones, alergias, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, linfoproliferativas y cáncer. (3-4)

Varios pacientes con alteraciones claras de su inmunidad, por presentación clínica y de laboratorio, aún no se ha hallado el diagnóstico de certeza. Estos pacientes se encontrarían dentro de los pacientes sin clasificar, esperando en el tiempo poder hallar la o las moléculas comprometidas. (3)

Los pacientes con deficiencias del sistema inmune pueden manifestarse desde las primeras horas de vida, segundo semestre, primera infancia y también en niños mayores, adolescentes o en adultos. (5-8)

Los tratamientos de los pacientes con IDP, pueden ser paliativos o curativos. (5-9)

Los niños con Deficiencia humoral por falta en la cantidad o función de los anticuerpos se tratan con Gammaglobulina de uso endovenoso (GEV), entre 400 a 800 mg/kg/dosis, se puede indicar cada 15 o 30 días, dependiendo de cada paciente. (6,7)

Las Deficiencias selectiva de Ig A pura, no se tratan con Gammaglobulina. Su tratamiento depende de los síntomas.

Las Inmunodeficiencias combinadas primarias representan una “urgencia médica”. El tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea o células de cordón, pero hasta

conseguir el donante se comienza con el tratamiento paliativo con bGEV, profilaxis antibiótica para prevenir posibles infecciones micóticas, parasitarias y si esta Becegeizado se trata con 4 drogas tuberculostáticas. El tratamiento curativo es el TMO o CPC. (10,11)

Enfermedad Granulomatosa crónica, se trata con profilaxis con TMS, Fluconazol e interferón gamma. (11)

Desde hace algunos años se está investigando la posibilidad de emplear terapia génica como una alternativa al TMO para la corrección de defectos monogénicas en células madre hematopoyéticas. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos de terapia génica en varias IDPs con un monitoreo cuidadoso de los pacientes para definir la factibilidad y toxicidad de la estrategia terapéutica. Comparando con el tratamiento convencional, la terapia génica podría ofrecer una opción terapéutica menos tóxica y más específica para el tratamiento de IDPs

Las IDPs, son enfermedades severas, pero con un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, la sobrevida de los pacientes es alta.

Bibliografía

1. Patient-centered screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non immunologists. E Vries for Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). British Society for Immunology. Clinical and Experimental Immunology, 145:204-214, 2006.
2. Primary Immunodeficiency diseases Classification Committee: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. R Geha, Luigi Notarangelo, Jean Laurent Casanova, Jelen Chaperl, Mary Ellen Conley, Alain Fisher, Lennart Hammarstrom, Shigeaki Nonoyam, Hans Ochs, Jannifer Puck, Chaim Roifman, Reinhard Seger and Josiah Wedgwood. J Allergy Clin Immunol, vol 120, nº 4, pp 776-785
3. Human primary immunodeficiency disease: a perspective. Alain Fischer. Nature Immunology, vol 5 nº 1, 23-30. January 2004
4. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. Laszio Maradi and Luigi D Notarangelo. Nature Reviews. Immunology Vol 7, Nov 2007, 851-861.
5. Long Term Follow-Up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. Isabella Quinti, Annarosa soresina, Giuseppe Spadaro, Silvana Martino, Simona Donnanno, Carlo Agostini, Pignata Claudio, Dammacco Franco, Anna Maria Pesce, Federica Borghese, Andrea Guerra, Roberto Rondelli, Alessandro Plebani and Within The IPINET. Journal of Clinical Immunology. Vol 27. Nº 3 May 2007.
6. Common variable immunodeficiency the immune system in chaos. Jagadeesh Byry, Olivier Hermine, David Webster, Ives Levy and Srin Kaveri. Trends in Molecular Medicine vol 11 nº 8 August 2005
7. Update on selected inherited immunodeficiency syndromes. Amy Pailer. Seminars in Dermatology, vol 14, nº1: March 1995 pp 60-65
8. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. A Shoemark, L Ozerovitch, R Wilson. Respiratory Medicine (2007) 101, 1163-1170
9. Chronic Granulomatous Disease in Childhood. Cecelia Barese and Scott Goebel. Current Reviews, 2006, 2, 63-75.
10. New strategies for BMT organ transplantation and regeneration therapy. **Ikehara S**. Hematology. 2003 Apr;8(2):77-81
11. Inmunodeficiencias primarias: informe del Registro Argentino. Grupo de trabajo de Inmunología Pediátrica. Arch. Argent. Pediatría 2001; 99(3)/263
12. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. Alexandra F. Freeman and Steven M Holland. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2009. 9:525-530

Simposio sobre Vía aérea superior

Inmunomodulación con antígenos bacterianos

Dr. Alberto Ciceran*

- Otorrinolaringólogo
- Alergista

Introducción

Desde el nacimiento y durante toda la vida recibimos constantemente un aluvión de sustancias extrañas (Antígenos) que nos atacan y de los cuales nos tenemos que defender. Esta situación se agrava por la contaminación ambiental tanto intradomiciliaria ej. tabaco como extradomiciliaria ej. sustancias de la combustión de motores. Los antígenos se hallan presentes en distintos patógenos como virus y bacterias los cuales originan en la mucosa respiratoria las llamadas IRAs: Infecciones Respiratorias Agudas (2/3 a 3/4 son causadas por virus). Constituyen las principales causas de morbi-mortalidad siendo más vulnerables los menores de 5 años y los mayores de 65 años. Ante esta agresión el organismo pone en funcionamiento el mecanismo de la Inmunidad es decir la capacidad de defensa ante lo extraño y agresivo tratando de obtener la curación de la enfermedad. La inmunidad es de 2 tipos:

1) Inmunidad innata: no adaptativa o inespecífica (ante el antígeno) – carece de memoria – es la primera línea de defensa con respuestas inmediatas: 0-4 hs. - si bien de capacidad limitada contribuye en la respuesta adaptativa.

2) Inmunidad adaptativa: específica– con memoria para proveer protección ante la reinfección – tiene una etapa temprana (4-96 hs) y una etapa tardía (> 96 horas) – más desarrollada y eficaz que la innata.

La Inmunidad de Mucosas comprende 3 líneas defensivas de las cuales la 1ª y la 2da corresponden a la inmunidad innata constituyendo las primeras en actuar ante la agresión mediante una reacción inflamatoria, mientras que la 3ra. pertenece a la inmunidad adquirida:

1) Primera Línea de Defensa: Barrera Epitelial y Proteínas o Moléculas Solubles

La barrera epitelial es una barrera natural que trata de impedir el pasaje de sustancias extrañas acompañada por un conjunto de Proteínas o Moléculas Solubles como Enzimas: Lisosima - Péptidos Antimicrobianos: Defensinas - Oponinas: PCR – Complemento – Citoquinas Antivirales: Interferones

2) Segunda Línea de Defensa: Células:

a) Fagocitos: Neutrófilos y Monocitos/Macrófagos que fagocitan y destruyen los agentes infecciosos que logran atravesar las superficies epiteliales b) Células asesinas naturales (células NK): leucocitos que actúan sobre células tumorales o infectadas con virus.

3) Tercera Línea de Defensa: corresponde a la inmunidad específica (linfocitos B y T que se originan en la Médula Ósea). Mientras que el linfocito B también se diferencia en la médula ósea el linfocito T lo hace en el Timo y cuando éste involuciona se diferencia en la Médula Ósea. Ambos son considerados órganos linfoides primarios a diferencia de los Ganglios Linfáticos, Bazo y MALT (Tejido Linfoides Asociado a las Mucosas) que son órganos linfoides secundarios. Los linfocitos B producen Inmunoglobulinas y los Linfocitos T actúan mediante citoquinas.

La inmunidad sistémica adquirida no protege o lo hace en forma muy insuficiente a las mucosas. Existe una inmunidad adquirida propia de mucosas con cierta independencia de la inmunidad sistémica representada por el MALT que comprende:

1) sitios inductores: son agrupaciones de tejido linfoides no encapsulado situadas en la lámina propia y áreas submucosas del aparato gastro-intestinal (GALT), del pulmón (BALT) y en la encrucijada aero-digestiva (Anillo de Waldeyer) La mucosa gastro-intestinal tiene una superficie de más de 300 m² con 30.000 agregados linfoides principalmente distribuidos en las Placas de Peyer (PPs) del Intestino Delgado que se consideran contienen de 200-300 folículos linfoides cada una, abarcando del 80-85% del total de células inmunes del organismo.

2) sitios efectores: presentan linfocitos no agrupados como la mucosa respiratoria capaces de producir una respuesta de tipo secretora sobre todo de IgAs.

Los patógenos tienen en su superficie los llamados PAMPs (Modelos moleculares Asociados a Patógenos) como glucanos, lipopolisacáridos (LPS), péptidoglicanos, etc que son reconocidos por el sistema inmune innato mediante los PRRs (Receptores de Reconocimiento de PAMPs) que son proteínas transmembrana de APCs (células presentadoras de antígenos como las células dendríticas y los macrófagos). Se han encontrado distintos PRRs como los Toll-like receptors (TLRs), NOD-like receptors, RIG-I-like receptors y C-type lectin receptors. Los más estudiados son los TLRs considerados como familia de receptores de “peaje” (hasta ahora 13 miembros siendo en humanos identificados del 1-10) que deben su nombre a la semejanza que tienen con los receptores toll de los embriones de la mosca drosophila. La familia de TLRs se halla subdividida en 2 subgrupos: 1,2,4,5,6 y 10 reconocen PAMPs en la superficie extracelular mientras que 3,7,8

y 9 los reconocen en organelas intracelulares como endosomas/lisosomas y sistema retículo endotelial. Se puede sistematizar señalando que el TLR2 reconoce Péptidoglicanos de Gram Positivos, el TLR4 LPS de Gram negativos y el TLR9 ADN bacteriano. En general el organismo utiliza varios TLRs para provocar una mejor defensa. Cuando un ligando (PAMPs) impacta al TLR primero actúa un adaptador de proteínas (MyD 88) que activa una quinasa (IRAK) que a su vez se asocia con otra quinasa (TRAF 6) activando el factor de transcripción (NFKb) que pasa al núcleo activando genes específicos que se traducen en la producción de citoquinas como IL1, 6, 12 y TNF-alfa que estimulan la inmunidad innata (Fagocitos – NK). Pero los TLRs no sólo inician la respuesta innata sino también la adquirida, constituyendo un puente entre ambos tipos de inmunidad. La inmunidad innata es crítica para la respuesta inmune específica pues las CDs además de liberar citoquinas reaccionan con los linfocitos T vírgenes y pasan a T activos con capacidad efectora iniciando la respuesta específica. Los TLRs inducen una respuesta inflamatoria inespecífica y también una respuesta inmune específica.

Es importante remarcar que la llegada de los antígenos bacterianos estimulan a las CDs y antes de iniciar la respuesta inmune provocan un proceso llamado “Pre-priming” (cebado previo) que consiste en un aumento tanto de la secreción de citoquinas como de la expresión de moléculas de superficie (Receptores Fc -Receptores Citoquinas - Moléculas HMC - MAD - Moléculas Coestimuladoras) que facilitan una posterior respuesta inmune más potente y eficaz.

Todos estos estudios les han valido a los inmunólogos Bruce Beutler (EEUU), Jules Hoffman (Luxemburgo/Francia) y Ralph Steinman (f) (Canadá) el reciente Premio Nobel de Medicina 2011: los 2 primeros por los TLRs e inmunidad específica y el último por el descubrimiento de las CDs y su relación con la inmunidad innata.-

Las Placas de Peyer actúan en el GALT como Inductores de una Respuesta Inmune. Las células M ubicadas en el epitelio entre los enterocitos sobre un área folicular con predominio de linfocitos B, “muestrean” el contenido intestinal atrapando los antígenos y transfiriéndolos a la zona subepitelial donde son reconocidos (TLRs), captados y procesados por las ACPs. Las principales ACPs son las CDs que al captar los Ags están inactivos y al migrar a los ganglios linfáticos regionales (mesentéricos) pasan a activos y reaccionan con los linfocitos T. Tanto los linfocitos B y T son naives (vírgenes) y provienen de la circulación sanguínea a través de los HEV (vasos de endotelio alto) ya que los sitios inductivos carecen de linfáticos aferentes. En los ganglios se produce una proliferación clonal tanto de T como de B. Desde los ganglios linfáticos mesentéricos linfocitos activos alcanzan la circulación sanguínea a través del conducto torácico y se extravasan en los sitios efectores del MALT ej. mucosa respiratoria: Homing o Ecotaxia: circulación selectiva linfocitaria de mucosa a mucosa. A partir de los linfocitos B que pasan a Células Plasmáticas se forman anticuerpos secretores principalmente IgAs: Inmunidad Específica. La IgA no es bactericida y su principal función es evitar la adherencia de bacterias y virus al epitelio impidiendo la entrada de los mismos al

organismo (Exclusión inmune). Pero también en el tejido efector se estimula la Inmunidad Innata por la liberación de citoquinas sobre todo de los linfocitos T.

Cuando el sistema inmune no cumple adecuadamente con su función aparece la Recurrencia que origina un uso excesivo de ATB que puede llevar a la resistencia bacteriana, mayores costos en atención médica, mayores posibilidades de complicaciones como la Mastoiditis en la Otitis Media Aguda Recurrente y el Absceso Oftálmico en la Rinosinusitis Aguda recurrente o que constituya frecuente desencadenante de exacerbaciones asmáticas/riníticas y del EPOC. La recurrencia es más frecuente antes de los 5 años y después de los 65 años.

En la niñez además de una gran exposición a los patógenos respiratorios encontramos una Inmadurez del Sistema Inmune que abarca tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa. Si tomamos como ej. a las Inmunoglobulinas observamos que los niños tienen una deficiencia fisiológica ante las bacterias y virus relacionada con la Inmadurez hasta los 8-10 años por lo que existe un elevado riesgo de desarrollar infecciones agudas del aparato respiratorio.

En el nacimiento tenemos solamente IgG dadas por la madre, que comienzan a declinar y luego desaparecer entre los 6 meses y el año de edad. Al llegar al año de edad se constata que la IgM se encuentra en el 100% del valor del adulto pero la IgM de origen propio del niño se encuentra en el 20-30% y la IgA sólo en el 10%. A los 8-10 años la IgG alcanza el 100% del valor del adulto pero la IgA sólo llega al 50 % y recién a los 14 años alcanza el 100%.

En el adulto mayor existe un desbalance con predominio de los patógenos sobre el Sistema Inmune debido a diversos factores que afectan la inmunocompetencia como:

- Edad: disminución tanto de la inmunidad innata (barreras físicas, células, proteínas) como de la adquirida (disminución de la función de T y de B)
- Nutrición: deficiencias nutricionales
- Hormonas: disminución de las hormonas sexuales
- Psicosociales: Stress
- Estilos de vida: Tabaquismo, alcohol, drogas
- Medicamentos: Inmunosupresores, quimioterapia, corticoides

Inmunomodulación y profilaxis de las infecciones respiratorias agudas recurrentes

Mejorar la respuesta inmunológica y por consiguiente reducir significativamente los periodos de la enfermedad o bien prevenir la recurrencia ha llevado a buscar la posibilidad de estimular los mecanismos de defensa y la respuesta inmune y con esta finalidad se han utilizado y desarrollado múltiples estrategias.

En la práctica médica ante una disfunción del sistema inmune podemos utilizar como medida profiláctica los **INMUNOMODULADORES INMUNOESTIMULANTES** que definimos como toda “Sustancia, proteína o vector químico que actúa favoreciendo el balance regulatorio y la respuesta final integrada del sistema inmune para prevenir o ayudar a corregir una disfunción del mismo”. Existen distintos tipos como Extractos bacterianos, extractos tímicos, LPS, probióticos, otros.

Los extractos bacterianos pueden ser administrados por vía oral o sublingual, con fácil administración y aceptación del paciente. Pueden ser lisados bacterianos o extractos ribosomales de gérmenes muertos sin virulencia pero con Inmunogenicidad, es decir con capacidad de estimular tanto la Inmunidad Innata como la Adquirida Sistémica y Adquirida Mucosal.

Varios productos se han desarrollado desde la década del 70, comenzándose a comercializar en los 80s y actualmente están registrados y comercializados en más de 60 países alrededor del mundo. Uno de los productos más difundidos es el OM-85 (Broncho-Vaxom®) estandarizado de fracciones bacterianas (3,5/7 mg de liofilizado por cápsula) (niños/adultos) constituido por 8 especies bacterianas (correspondientes a 21 cepas) más comunes en vía aérea en iguales cantidades: Haemophilus influenzae-Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae- Klebsiella pneumoniae- Klebsiella ozaenae -Staphylococcus aureus- Streptococcus pyogenes- Streptococcus viridans- Moraxella (Neisseria) catarrhalis

Teniendo en cuenta todo lo que hemos dicho anteriormente corroborado por diversos trabajos parciales in vitro, in vivo en animales y en el hombre, podemos inferir basándonos en el esquema general del MALT que el Inmunomodulador Bacteriano Oral actúa como los patógenos en el Sitio Inductivo, es decir en las PPs del GALT. Los antígenos con sus PAMPs son captados por las células M ubicadas entre los enterocitos y transferidos a las células dendríticas que para ello tiene los TLRs que son capaces de reconocer tanto a los PAMPs de patógenos vivos como de patógenos lisados. Las CDs luego de captar y procesar los antígenos migran hacia los ganglios mesentéricos donde reaccionan con los linfocitos T y B, que circulan a través de los linfáticos eferentes hacia el conducto torácico y luego hacia la sangre. (HOMING)

Al llegar al Sitio Efecto (Mucosa Respiratoria) los linfocitos T estimulan a los efectores celulares de la Inmunidad Innata (Macrófagos-Neutrófilos-NK) mediante la liberación de citoquinas y los linfocitos B terminan su maduración a células plasmáticas produciendo IgA secretora que se libera a la luz nasal para atacar los antígenos. Por lo tanto los inmunomoduladores bacterianos estimularían tanto la respuesta de la Inmunidad Innata relacionada con el Linfocito T como la respuesta de la Inmunidad Adquirida de tipo secretor relacionada con el Linfocito B.

Inmunomoduladores e Inmunomodificación

Pero además de esta acción en la profilaxis de las infecciones respiratorias se encuentra en terreno de investigación la relación de los Inmunomoduladores Orales con la Alergia. Normalmente existe un balance entre Th1 y Th2 sin predominio de ninguno de los 2 patrones de citoquinas. De esta manera la respuesta inmune Th1-Th2 está balanceada y se reduce el riesgo de alergia/asma.

La regulación funcional de los linfocitos Th y la influencia en el predominio de respuesta Th1 o Th2, está determinada en primer lugar por el papel que desempeñan las células presentadoras de antígenos que actúan sobre el linfocito Th0 (sin perfil de citoquinas definido). Si el Th0 produce IL 4 se convierte en Th1 y si produce IL 10-IFN-gamma se convierte en TH2 existiendo un equilibrio en la producción de estas citoquinas.

Existe además una regulación funcional de los linfocitos Th por la función de células T reguladoras (TREGs) como Tr1 que produce IL-10 y Th3 que produce factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) ejerciendo un papel muy importante en el control de la inflamación ya que regulan la expresión de citoquinas y por ende la activación de Th0 a Th1 y Th2. Por esto al generarse una respuesta inmune antibacteriana tanto por anticuerpos como por células, se produce una respuesta pro-inflamatoria regulada (contrabalanceada) también por mecanismos inmunes que evitan la amplificación descontrolada de la respuesta inmune antiinfecciosa (Inmunoregulación). En el caso de Alergia se produce un desbalance o polarización de la respuesta inmune con predominio de Th2 y por consiguiente de su patrón de citoquinas: IL4-IL5. Un defecto funcional de las TREGs ha sido propuesto como mecanismo patogénico de la Alergia.

Extractos orales bacterianos han demostrado inducir una respuesta inmune Th1 a través del estímulo de células dendríticas. Ej. se ha comprobado la inducción de la expresión en membrana de CD83, CD86, y moléculas HLA II como marcadores de maduración de células dendríticas (CDs) como así también un incremento en los niveles de IL-12 y de IFN gamma. Esto provoca que se intente alcanzar nuevamente el equilibrio entre TH1 y TH2 con disminución del estado alérgico (Inmunomodificación o Inmunodesviación o Re direccionamiento).

Se destaca también que en varios estudios clínicos, también se observó incremento de IgG sérica policlonal y disminución de los niveles de IgE Total, como consecuencia de esta estimulación de la inmunidad innata global. Tal vez dentro de este aumento de IgG haya un aumento de los Ac bloqueadores tipo IgG4.

Conclusiones

Ingerimos en ayunas el inmunomodulador por vía oral y al llegar al intestino los antígenos bacterianos interactúan con el GALT e inician un camino que termina en la estimulación de la inmunidad innata y también de la adaptativa (profilaxis de las infecciones respiratorias agudas recurrentes). Además cabe la posibilidad de la inmunomodificación y la posibilidad del uso de estos inmunomoduladores para ayudar en el tratamiento antialérgico.

Cuando utilizar vacunas bacterianas

Dra. Noemí A. Coe

Especialista en Otorrinolaringología - Especialista en Alergia e Inmunología

Médica especialista en Alergia e Inmunología del Hospital Alemán

Coordinadora docente en el área otorrinolaringología de la carrera de especialista en alergia e Inmunología de AAIBA (unidad académica de la UBA)

Introducción

Las vacunas bacterianas o inmuno-estimulantes bacterianos o lisados bacterianos son activadores policlonales inespecíficos que incrementan la producción de Inmunoglobulinas en especial IgG e IgA, este incremento se traduce en una disminución en la recurrencia de las infecciones bacterianas en sujetos con propensión a ellas. Estimulan los factores celulares y humorales de manera inespecífica. No se generan respuestas de memoria.

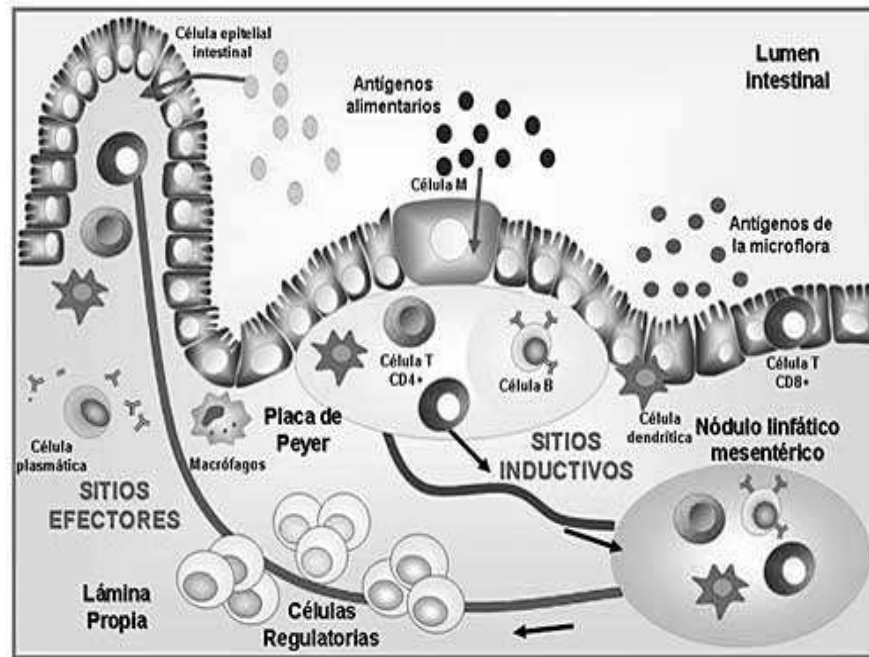
Elaborados con microorganismos especialmente seleccionados que han sido modificados para retener el potencial antigénico suficiente para estimular la respuesta inmune, sin causar infección (OM-85 BV)

El OM-85 BV es un preparado que es ingerido por vía oral, compuesto por: fracciones Inmunogénicas de 8 bacterias comúnmente responsables de las enfermedades respiratorias más comunes: Haemophilus influenza, Diplococcus pneumoniae, Neisseria catarrhalis, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus

El comuesto OM-85 BV una vez que es ingerido por vía oral pasa a la luz intestinal y se pone en contacto con el tejido de las Placas de Peyer

Luego es transferido por las células M en el epitelio hacia las células presentadoras del antígeno (APCs). Éstas lo presentan a los linfocitos y a las células TH2 y B. Los linfocitos TH2 inducen a las células B productoras de IgG e IgM a cambiar su producción local a IgA.

Los anticuerpos del tipo IgAs son producidos sobre las superficies de la mucosas.



En el inicio Inicialmente la estimulación antigénica es a nivel local, sin embargo la respuesta inmune es generalizada en el resto del organismo, por lo tanto debemos hablar de una respuesta inmune secretora y generalizada. Esta estimulación es importante en la prevención de enfermedades respiratorias infecciosas tanto en la vía aérea superior como inferior, en especial en ciertas poblaciones vulnerables como niños y ancianos, o en otras donde la frecuencia de infecciones esté incrementada

Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) altas y bajas

Las infecciones respiratorias altas son las infecciones más frecuentes e incluyen el resfrío común, la faringitis, otitis media, amigdalitis y sinusitis. Mientras el resfrío común y la faringitis son usualmente de origen viral, la otitis media, amigdalitis y sinusitis tienen frecuentemente etiología bacteriana. En general son banales, en cambio cuando está involucrada la vía respiratoria inferior suelen causar serios problemas clínicos, como la bronquitis y la neumonía.

Son prevalentes en los extremos de la vida, los niños más pequeños debido a la inmadurez de su inmunidad, y en ancianos o pacientes con enfermedades como asma o EPOC en quienes la inmunidad está disminuida.

Padecen por lo menos un episodio de IRA al año, el 60% de los niños menores de 1 año, y el 50% de los niños menores de 5 años. Es la principal causa de consulta e internación en los primeros años de vida. Cada año más de 10 millones de niños en los países de medianos o bajos recursos mueren antes de cumplir los 5 años de edad. Siete de cada 10 de estas muertes son debidas a solo 5 enfermedades prevenibles y tratables: neumonía, diarrea, malaria, sarampión y desnutrición, y a menudo a una combinación de estas

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

Como antes mencionamos las IRA son causadas por virus o bacterias, tienen una evolución menor a 15 días y se manifiestan con síntomas tales como: Tos, rinorrea, odinofagia, obstrucción nasal, disfonía o dificultad respiratoria, acompañados o no de fiebre

No solo la población pediátrica está en riesgo, también encontramos un incremento en mayores de 65 años. Representan la primera causa de consulta a los servicios de salud y se encuentran entre las primeras causas de mortalidad. Involucra tanto VAS como VAI y es una de las principales causas de internación en el anciano. Las manifestaciones más comunes que encontramos son: rinosinusitis, faringitis, otitis media aguda, exacerbaciones asmáticas y la EPOC

Infecciones Respiratorias Recurrentes

Se presentan más frecuentemente cuando se debilitan las defensas, causando pérdida constante de días de escuela/trabajo y aumentando el consumo de antibióticos, lo que a su vez lleva al gran riesgo de desarrollar resistencia bacteriana. Se define como infección recurrente cuando se presentan al menos, 3 episodios de IRA/año (fiebre, inflamación local/regional, tos, sibilancias sin afectación severa de la función respiratoria)

Son frecuentes en niños y adultos, siendo la principal causa de ausentismo laboral/escolar en época invernal. Involucra tanto VAS como VAI y es habitual que desencadenen exacerbaciones de asma, rinosinusitis y EPOC

Inmunomoduladores Bacterianos utilizados para reducir el número y severidad de las infecciones respiratorias

Un extenso estudio de Jara-Perez J.V., Berber A. y colaboradores, presentado en Ginebra 2001, en el Simposio Internacional sobre Infecciones Respiratorias en Pediatría, nos describe la Prevención Primaria de IRAs en niñas de un orfanato utilizando un inmunoestimulante bacteriano. (Clinical Therapeutics, 2000; 22: 748-759)

El estudio fue clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, en dos grupos paralelos, en niñas de un orfanatorio de 6 a 13 años de edad (Ciudad de México), Seguimiento de seis meses, los criterios de inclusión fueron pacientes que habían tenido por lo menos 3 IRAs durante los 6 meses previos. Consentimiento informado escrito del tutor legal.

Fueron incluidas 99 niñas en el grupo Broncho-Vaxom® y 100 niñas en el grupo placebo. Ambos grupos fueron homogéneos en términos de los datos demográficos. Durante el estudio, se registraron 143 IRAs en el grupo Broncho-Vaxom® versus 299 en el grupo placebo ($p < 0.001$).

El número de IRAs fue 1.43 ± 0.94 (promedio \pm SD) en el grupo Broncho-Vaxom® versus 2.99 ± 0.81 en el grupo placebo.

Otro estudio de Gutiérrez-Tarango M.D. y Berber A. publicado en Chest, 2001; 119: 1742-1748., donde se comprobaba la Seguridad y Eficacia de dos cursos de Broncho-Vaxom en la prevención de infecciones del aparato respiratorio en niños durante un período de 12 meses. El estudio fue clínico aleatorio, doble ciego, placebo controlado. Los pacientes fueron niños que vivían en el área metropolitana de la ciudad de Chihuahua, México. El seguimiento fue durante un año. Los criterios de inclusión fueron pacientes de 1 a 12 años de edad y que hubieran tenido por lo menos 3 IRAs durante los 6 meses previos.

Se realizó el consentimiento informado escrito de los padres. Fueron seleccionados para ingresar al ensayo 54 niños.

Durante el mismo se registraron 131 IRAs en el grupo Broncho-Vaxom® y 224 IRAs en el grupo placebo. El número de IRAs fue de 5.04 ± 1.99 (promedio \pm SD) en el grupo Broncho-Vaxom® y 8.0 ± 2.55 en el grupo placebo ($p < 0.001$).

Otro estudio más reciente de Cem Hasan Razi, MD, y colaboradores (Ankara Turkey-2010) (Clin Immunol Allergy 2010; 126:763-9.) Donde demuestran que el inmunoestimulante

OM-85 BV previene ataques de sibilancias en niños preescolares. El estudio incluyó a 75 niños de 1 a 6 años, escogidos al azar, con Infecciones respiratorias recurrentes (IRRs).

El método que se utilizó fue randomizado, doble ciego controlado con placebo. La diferencia entre el placebo y el OM-85 BV se observó en la reducción en el número de IRRs (R520).805, P & It.001). Conclusión: en niños de jardín de infantes con dificultad respiratoria debido a IRRs, la administración de BV de OM - 85 reduce significativamente los ataques de sibilancias y la duración de los mismos.

En resumen los Lisados Bacterianos

- Reduce el número de recurrencias de IRAs en niños (resfríos, faringoamigdalitis, sinusitis, OM y bronquitis)
- Es efectivo durante el tratamiento y al menos 3 meses después de finalizado
- Reduce la duración de los episodios, la necesidad de ATB y otra medicación
- Reduce el ausentismo escolar

Perspectivas futuras:

Eficacia en pacientes con Fibrosis quística o bronquitis crónica, eficacia en la prevención de exacerbaciones asmáticas inducidas por IRAs, eficacia en grupos especiales: p. ej. Inmunodeficiencias de IgA, eficacia en la prevención temprana y cura de la OMR, eficacia en la prevención primaria de la atopia, además es necesario ampliar los estudios de fármaco economía

EPOC Posibilidad de intervenir en el tratamiento con Inmunomoduladores bacterianos

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un estado patológico caracterizado por limitación del flujo de aire en las vías aéreas que no es totalmente reversible. Esta limitación es usualmente progresiva y está asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a las partículas o gases nocivos, especialmente el tabaco. La mayor obstrucción está a nivel de la pequeña vía aérea (bronquiolos < 2mm), obstrucción debida a hipersecreción de moco, fibrosis peri alveolar y pérdida de alvéolos.

Exacerbaciones de la EPOC

- Las exacerbaciones de la EPOC son episodios clínicos habituales en su historia natural.
- Empeoramiento sostenido del paciente en su situación basal de disnea, tos y/o expectoración, más allá de la variabilidad diaria, que requiere un cambio del tratamiento habitual.

Incidencia: 1 - 4 episodios/año. La EPOC origina visitas frecuentes al médico de familia, a los servicios de urgencias e ingresos hospitalarios. Hay un franco empeoramiento en el estado de salud y la calidad de vida

Con elevados costos socio sanitarios. Lleva a la muerte en \pm 10% de casos. El 75% de las Exacerbaciones de la EPOC son de causa infecciosa, tres cuartas partes son de etiología bacteriana, un cuarto de etiología viral

En el manejo de la EPOC para la iniciativa GOLD son importantes cuatro ítems

1. Evaluación y seguimiento de la enfermedad
2. Reducción de los factores de riesgo
3. Manejo de EPOC estable: Educación, tratamiento farmacológico, tratamiento No farmacológico
4. Manejo de las exacerbaciones

En el tratamiento farmacológico de la enfermedad se propuso la utilización de Inmunoreguladores para reducir la severidad (y no la frecuencia) de las exacerbaciones del EPOC. (Evidencia B). Algunos trabajos confirman estas evidencias

En 1994 un trabajo de Orcel y colaboradores evaluó el efecto preventivo de OM-85-BV sobre infecciones agudas de VAI. Se estudiaron 354 pacientes residentes en asilos mayores de 65 años con bronquitis crónica.

El estudio fue randomizado, doble ciego, placebo controlado (OM-85 BV 143/ placebo147). La conclusión final fue que la administración de OM-85 BV estuvo asociada a: menos del 28% en el número de infecciones agudas de VAI, 1/3 menos en el uso de ATB y una reducción del 40% en el número de episodios de bronquitis aguda. El tratamiento con OM-85 BV no protegió de neumonías

Otro trabajo de Collet J.-P. y colaboradores, estudió el efecto del OM-85 BV sobre las exacerbaciones agudas y hospitalizaciones en pacientes con EPOC. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997; 1719-24.

Se seleccionaron pacientes con: Historia de grandes fumadores (>20 p/a), Valores de VEF1 entre el 20 y el 70% del valor predictivo y mejoría menor del 15% luego de 200mg de salbutamol inhalado. El tratamiento fue de 3 meses con OM-85 BV (estudio doble ciego, randomizado, placebo controlado).

Se concluyó que el riesgo de presentar al menos un episodio de exacerbación de la EPOC (objetivo primario) fue similar en los dos grupos ($p=0,872$). El grupo de tratamiento activo, tuvo exacerbación de menor severidad y el riesgo de ser hospitalizado fue menor (-29,9%). El tiempo de duración de la hospitalización fue menor en el grupo activo (OM-85: 1,5 días vs placebo: 3,4 días). La disnea fue menos marcada durante las exacerbaciones. Las muertes: con OM-85= 2 vs placebo= 6. Dado que el efecto protector del OM-85 BV estaría mediado a través de la estimulación del sistema inmunológico, le da a este tratamiento una potencialidad interesante como complemento del tratamiento regular de la EPOC.

El estudio de Soler y colaboradores de 2007, informó de 276 pacientes de 22 a 78 años con historia reciente de bronquitis crónica o EPOC leve. Estos pacientes fueron enrolados en el momento de un episodio de bronquitis aguda. El estudio fue randomizado, doble-cego, placebo controlado (OM-85: 119/placebo: 114). Se observó una disminución en el número de las exacerbaciones, menos del 24% al cabo de los 6 meses ($p: 0,03$), con una mayor efectividad en exfumadores: -54% ($p<0,01$). La tolerancia y la seguridad fueron similares al placebo.

En resumen el objetivo del tratamiento con Inmunomoduladores en la EPOC es

- ↓ Niveles de colonización Bacterianas en la VA
- ↓ Severidad de las exacerbaciones
 - ↓ Duración
 - ↓ Necesidad de ATB
 - ↓ Hospitalizaciones
 - ↑ Calidad de vida
- ↓ Frecuencia de las exacerbaciones
- ↓ Mortalidad
- ↓ Progresión

Bibliografía

1. Paupe J - Immunotherapy with an oral bacterial extract o (OM-85 BV) for upper respiratory infections. *Respiration* 1991;58(3-4):150-4
2. Jara-Perez J.V. y Berber A. Prevención Primaria de infecciones agudas del aparato respiratorio en niños utilizando un inmunoestimulante bacteriano: un ensayo clínico doble ciego, placebo control. *Clinical Therapeutics*, 2000; 22: 748-759.
3. Gutiérrez-Tarango M.D. y Berber A. Seguridad y Eficacia de dos cursos de Broncho-Vaxom en la prevención de infecciones del aparato respiratorio en niños durante un período de 12 meses. *Chest*, 2001; 119: 1742-1748.
4. Cem Hasan Razi, MD,a Koray Harmancı, MD,a Ayhan Abacı, MD,b Osman O' zdemir, MD,b S The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children-, Ankara Turkey- 2010
5. Kim Y, Han KS, Imm JY, Oh S, You S, Park S, Kim SH Inhibitory effects of *Lactobacillus acidophilus* lysates on the cytotoxic activity of shiga-like toxin 2 produced from *Escherichia coli* O157:H7 *Lett Appl Microbiol*. 2006 Nov; 43(5):502-7.
6. Targowski T, Jahnz-Rozyk K, Plusa T, Niedzialkowski P, Rozynska R. [Influence of Broncho-Vaxom treatment on serum concentration of metalloproteinase-9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease]-*Pol Merkur Lekarski*. 2005 Nov; 19(113):630-3.
7. Huber M, Mossmann H, Bessler WG. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV. *Eur J Med Res*. 2005 May 20; 10(5):209-17.
8. Claudia Steurer-Stey, MD; Lucas M. Bachmann, MD, PhD; Johann Steurer, MD and Martin R. Tramèr, MD, DPhil- Oral Purified Bacterial Extracts in Chronic Bronchitis and COPD* (*Chest*. 2004;126:1645-1655.) Systematic Review
9. L. M. Bowman and P. G. Holt*- Selective Enhancement of Systemic Th1 Immunity in Immunologically Immature Rats with an Orally Administered Bacterial Extract- *Infection and Immunity*, June 2001, p. 3719-3727, Vol. 69, No. 6
10. M Rotha, L H Blockb- Distinct effects of Broncho-Vaxom (OM-85 BV) on gp130 binding cytokines- *Thorax* 2000;55:678-684 (August)
11. Orcel et al *ERJ*, 1994- Evaluar el efecto preventivo de OM-85-BV sobre infecciones agudas de VAI. *Eur Respir. J*.1994-7,446-452
12. Collet J.-P. et al. Efectos de un agente inmunoestimulante sobre las exacerbaciones agudas y hospitalizaciones en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997;1719-24
13. Soler et al- PREVENTION OF EXACERBATIONS IN CHRONIC BRONCHITIS AND COPD WITH OM-85: *Respiration* 2007

Manejo de las re-infecciones y exacerbaciones de la patología alérgica

Dra. Ana M. Koatz

- Especialista en Alergia e Inmunología
- Directora de la Carrera de Médicos Especialistas en Alergia e Inmunología
- Ex Presidente de AAIBA

En los países en desarrollo, las infecciones respiratorias agudas (IRA) son la principal causa de morbilidad y llevan al 50% de las consultas médicas, el 30% de las ausencias laborales y el 75% de las prescripciones de antibióticos.

Como consecuencia de lo dicho y teniendo en cuenta los estudios y trabajos que habíamos realizado sobre inmunidad de mucosas e inmunomodulación, considerando el nivel de re-infecciones bacterianas que sufren nuestros pacientes, convencidos que las mismas colaboran a deteriorar su patología de base y a aumentar el número de exacerbaciones, decidimos encarar un trabajo prospectivo y retrospectivo, aleatorizado doble ciego/placebo llevado a cabo durante los años 2009/2010.

Estudiamos la recurrencia de infecciones respiratorias en grupos de pacientes con Rinitis alérgica, Asma y/o EPOC pre y pos tratamiento con vacunas de lisados bacterianos utilizadas como inmunomoduladores de la respuesta inmune.

Los pacientes fueron estudiados desde el 2008, con lo cual fue un seguimiento (realizado junto a los Dres. Noemí Coe y Alberto Cicerán) de 3 años de los mismos pacientes incluidos en el trabajo en cuestión.

La intención era mejorar la calidad de vida de los pacientes con las patologías mencionadas evitando las re-infecciones, a tiempo de estudiar si existía mejoría de las enfermedades de base, así como disminución de las exacerbaciones de las mismas.

Teniendo en cuenta el rol que juega en todo lo dicho la inmunidad de mucosas decidimos comprobar su participación determinando la variabilidad de la IgA específica.

Durante el año 2009 se estudiaron los mismos pacientes controlados en 2008 que presentaron infecciones recurrentes y a los cuales no se les indicó vacunas durante esos años.

- 29 pacientes de ambos sexos que padecían Rinitis alérgica,
 - 27 pacientes de ambos sexos con EPOC
 - 28 pacientes con asma y sin rinitis manifiesta
- Total de 84 pacientes

A todos ellos se los estudió mediante

- Historia clínica
- Prick test.
- Dosaje de IgE sérica específica
- Dosaje IgA sérica
- Dosaje IgA en fluido de secreción nasal

Durante el año 2010 reciben la vacuna de lisado bacteriano aleatoriamente y doble ciego, para lo cual se forman 2 grupos de 42 pacientes cada uno.

Se realizan a todos los mismos estudios que se habían hecho previo al tratamiento con el lisado bacteriano.

Con respecto al lisado bacteriano cabe mencionar que actúa como inmunoestimulante o inmunomodulador produciendo un estado de inmunidad no específica expresada como un aumento en la resistencia a las infecciones.

El *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* son los patógenos bacterianos más comunes responsables de las infecciones del tracto respiratorio tanto en individuos sanos como en aquellos con enfermedades crónicas del pulmón.³⁹ Según Mulks y colaboradores⁴⁰, analizando 36 cepas de *Streptococcus pneumoniae* y 62 de *Haemophilus influenzae* se hallaron valores de IgA proteasa de 100 y 98% respectivamente

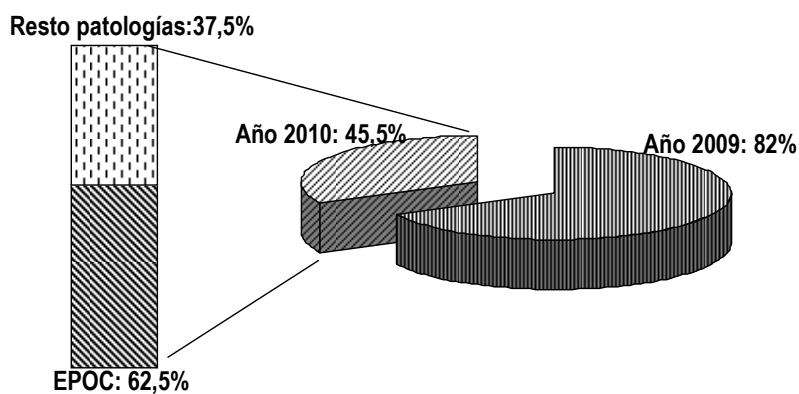
Decidimos elegir el OM-85 BV compuesto por fracciones inmunogénicas de 8 especies de bacterias y 21 cepas comúnmente responsables de enfermedades respiratorias

- *Haemophilus influenzae*
- *Diplococcus pneumoniae*
- *Moraxella (Neisseria) catarrhalis*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella ozaenae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus viridans*
- *Staphylococcus aureus*

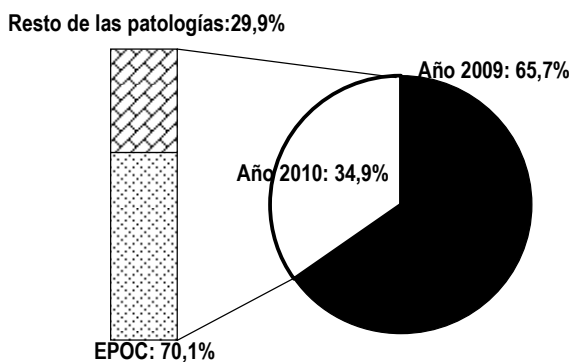
Los resultados obtenidos fueron alentadores, lo que nos llevó a continuar el trabajo durante el 2011, realizando un doble-doble ciego.

Resultados 2009/2010

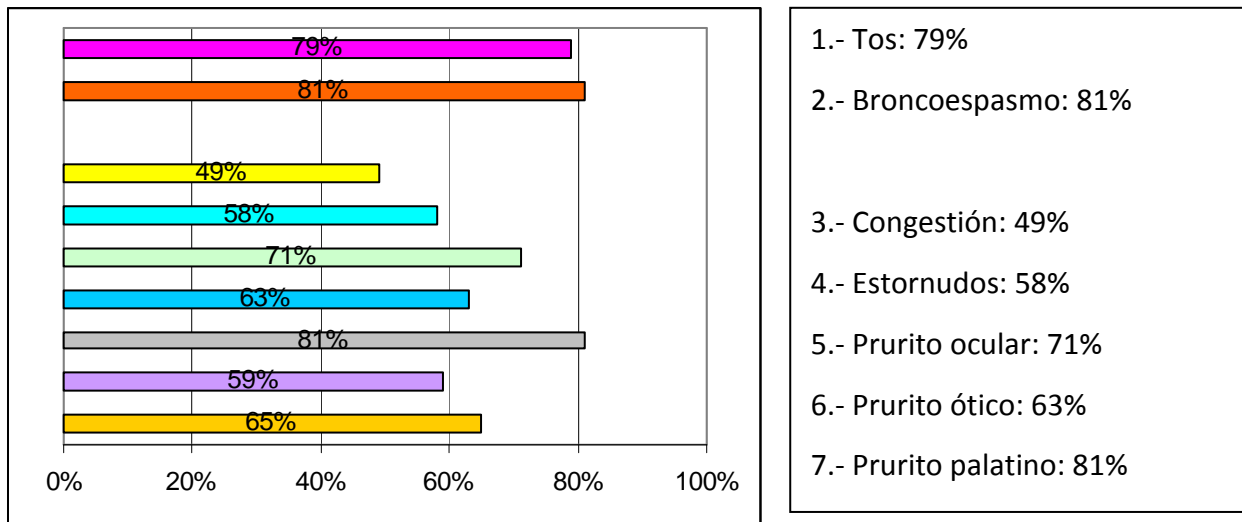
1.- Reducción significativa de las infecciones de los pacientes tratados con lisado bacteriano (OM-85 BV) ($p < 0.05$)



2.- Disminución de exacerbaciones de la patología de base en pacientes tratados con lisado bacteriano (OM-85 BV) ($p < 0.05$)



3.- Reducción de la sintomatología de la patología de base en pacientes tratados con lisado bacteriano (OM-85 BV) ($p < 0.01$)



Inmunoglobulina A (IgA)

La cantidad de IgA secretoria (IgAs) es cerca del 10% del total de proteínas medida halladas en el fluido de lavado nasal y parotídeo y cerca del 5% de las proteínas en el Lavado bronco alveolar (LBA)

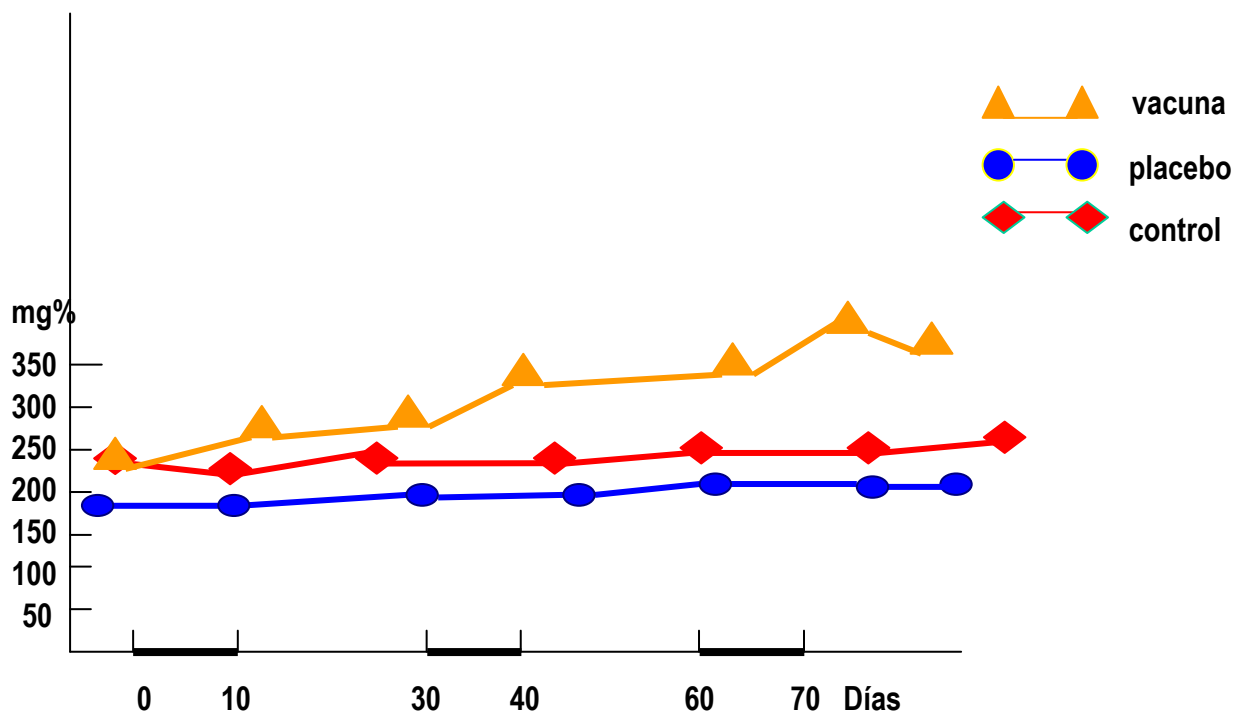
La IgAs está presente en altas concentraciones en las vías aéreas superiores pero disminuye su concentración relativa en las porciones distales del pulmón.. La molécula de IgAs, si bien posee una resistencia intrínseca a la degradación proteolítica, posiblemente conferida por el componente secretor, que le otorga una configuración terciaria, se han observado gran cantidad de bacterias patógenas comunes con capacidad para elaborar proteasas anti IgA y destruirla. Esto explica por qué ciertas bacterias, colonizan vías aéreas de sujetos con bronquitis crónica

Valores normales en adultos sanos 217 ± 75 mg%

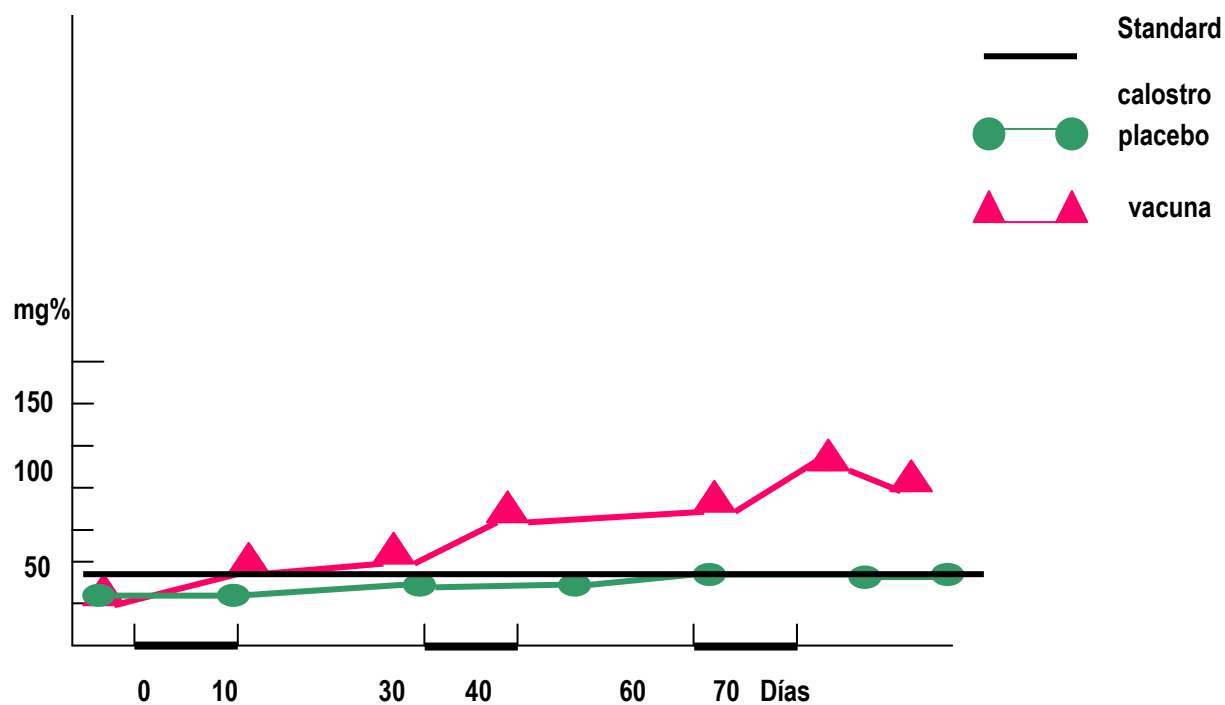
Para la IgA en fluido de secreción nasal se tomó como patrón la IgA del calostro que es de 40mg%

IgA sérica en grupo de pacientes que no recibieron lisado bacteriano fue de 190 ± 84 mg%

IgA sérica en grupo de pacientes que recibieron lisado bacteriano (OM 85 BV) fue de 296 ± 63 mg% ($p < 0.001$)



Con respecto a las variaciones de la IgA en fluido de secreción nasal, como se puede ver en el gráfico siguiente, siguió un camino similar a la IgA sérica



Conclusión 1

El aumento de la IgA en el grupo que recibió vacuna se produjo en pulsos que acompañaron las 3 etapas del tratamiento

Conclusión 2

Los pacientes bajo tratamiento con los lisados bacterianos tuvieron un riesgo menor de contraer enfermedades del tracto respiratorio que los que recibieron placebo, 8.9% contra 17.9% con un riesgo relativo de 0.52.

Conclusión 3

En los pacientes tratados con la vacuna a lisado de bacterias disminuyó significativamente el N° de infecciones recurrentes

Conclusión 4

En los pacientes tratados con OM 85 BV disminuyó significativamente el N° de exacerbaciones.

Conclusión final

Las vacunas bacterianas OM 85 BV inducen respuesta local en las mucosas disminuyendo el transporte de las bacterias y por tanto reduciendo el riesgo de infección.

Bibliografía

- 1.- Nicolle, P. Life, work and personality of Alexander Besredka. *Ann.Sclavo*. 14, 497-504. 1972.
- 2.- O'Neill, E.J., Sundstedt, A., Mazza, G., Nicolson, K.S., Ponsford, M., Saurer, L., Streeter, H., Anderton, S. y Wraith, D.C. Natural and Induced Regulatory T Cells. *Ann.N.Y.Acad.Sci*. 1029, 180-192. 2004.
- 3.- Helvoort, J.M. van, Samsom, J.N., Chantry, D., Jansen, W., Schadee-Eestermans, I., Thepen, T., Mebius, R.E. y Kraal, G. Preferential expression of IgG2b in nose draining cervical lymph nodes and its putative role in mucosal tolerance induction. *Allergy*. 59, 1211-1218. 2004.
- 4.- Li, W., Chou, S.T., Wang, C., Kuhr, C.S. y Perkins, J.D. Role of the liver in peripheral tolerance: induction through oral antigen feeding. *Am.J.Transplant*. 4, 1574-1582. 2004.
- 5.- Brandtzaeg, P.E. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Ann.N.Y.Acad.Sci*. 964, 13-45. 2002.
- 6.- Vega-Lopez, M.A., Telemo, E., Bailey, M., Stevens, K. y Stokes, C.R. Immune cell distribution in the small intestine of the pig: immunohistological evidence for an organized compartmentalization in the lamina propria. *Vet.Immunol.Immunopathol*. 37, 49-60. 1993.

- 7.- Allez, M. y Mayer, L. Regulatory T cells: peace keepers in the gut. *Inflamm.Bowel.Dis.* 10, 666-676. 2004.
- 8.- Vega-Lopez, M.A., Arenas-Contreras, G., Bailey, M., Gonzalez-Pozos, S., Stokes, C.R., Ortega, M.G. y Mondragon-Flores, R. Development of intraepithelial cells in the porcine small intestine. *Dev.Immunol.* 8, 147-158. 2001.
- 9.- Kaneko, M., Mizunuma, T., Takimoto, H. y Kumazawa, Y. Development of TCR alpha beta CD8 alpha alpha intestinal intraepithelial lymphocytes is promoted by interleukin-15-producing epithelial cells constitutively stimulated by gramnegative bacteria via TLR4. *Biol.Pharm.Bull.* 27, 883-889. 2004.
- 10.- Bernardin, F., Magierowska, M., Dandekar, S., Van Rompay, K.K. y Delwart, E.L. Number of CD4+ and CD8+ T-cell CDR3 clonotypes expanding during acute infection of macaques with simian immunodeficiency virus. *Virology.* 322, 105-117. 2004.

Consenso Alergia Alimentaria.

Mesa 1: PROBIOTICOS Y SU UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLINICA

Dr. Martin Ruiz

- Pediatra Neonatólogo
- Especialista en Alergia e Inmunología

En la flora clónica se encuentra varias cepas de bacterias que cumplen funciones muy importantes como bifidobacterias y lactobacilos que impiden el crecimiento de otras que son nocivas.

Su origen es externo y comienza en el momento del nacimiento y se establece una simbiosis entre esta flora, el huésped y su sistema inmune que reconoce que bacteria es patógena y cual no

Flora Gastrointestinal Normal

Según algunos autores la flora gastro-intestinal normal de la boca e intestino contiene *L. Acidophilus* en mayores cantidades, asimismo *Lactobacilo Rhamnosus*, *Lactobacilus Salivarius*. Uno de los lactobacilos más abundantes del tracto gastrointestinal es el *L. Plantarum*, *L. Rhamnosus* y *L. Paracasei* encontrado en personas sanas en estudios recientes en 52%, 26% y 17% respectivamente de la mucosa oral y rectal.

Esta flora es regulada por el sistema inmune de las mucosas pues es él el que reconoce que bacterias son patógenas

La estabilidad de esta flora comienza desde el nacimiento se consolida al año de vida y se mantiene así hasta la vejez, en el transcurso de la vida muchas onzas pueden alterar esta estabilidad, virus, bacterias, medicamentos, enfermedades inflamatorias del intestino grueso, etc

En los adultos la flora intestinal varía notablemente ya que dependen de varios factores como la alimentación, los genes, el medio que habita, tratamientos con antibióticos, estrés, medicamentos, infecciones, edad, clima, intervenciones quirúrgicas en estómago o intestino, enfermedades hepáticas, renales, cáncer.

Tener una flora estable y bien equilibrada es una garantía de buena salud ya que evita la colonización y sobre desarrollo de microorganismos patógenos mediante varios mecanismos como la competencia y la síntesis de bacteriocinas, bacteriófagos. El desequilibrio de la flora puede prevenirse con la administración de cultivos microbianos vivos, estos cultivos se llaman Probióticos.

En 1965 Lilly y Stillwell utilizaron por primera vez el término de Probióticos, para nombrar a los productos de la fermentación gástrica. Esta palabra se deriva de dos vocablos, del latín -pro- que significa por o en favor de, y del griego -bios- que quiere decir vida.

Una posibilidad es ingerir estas bacterias que son microorganismos vivos que se encuentran en el intestino de toda persona sana y potenciar así la flora intestinal del paciente que padecen estas enfermedades estas bacterias se las denomina **PROBIOTICOS**

Otra posibilidad es el uso de ingredientes alimentarios (hidratos de carbono no digeribles) que estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas y se los llama **PREBIOTICOS**

Los dos prebióticos más estudiados son los fructo-oligosacáridos o FOS conocidos como ***oligofructosa e inulina***

Son carbohidratos presentes en vegetales como ajo, cebolla, puerro, espárrago, alcachofas, raíz de achicoria, tomates, plátanos, etc. Si se analizan los hábitos de alimentación de la población general, se estima que la cantidad que se consume de FOS es de unos 800 miligramos al día, cuando los expertos recomiendan ingerir entre 2 y 6 gramos.

DEFINICIONES

Los probióticos y los prebióticos se los consideran ALIMENTOS FUNCIONALES que son aquellos que poseen un componente sea nutriente o no, que mejora alguna función del organismo o sea que tiene mas que el efecto de su valor nutricional.

Los alimentos funcionales, que son definidos por los especialistas como aquellos “capaces de aportar sustancias con funciones fisiológicas definidas, brindando beneficios para la salud de quien los consume”.

Para que un alimento pueda ser considerado funcional, debe demostrar que posee un efecto benéfico sobre una o varias funciones específicas del organismo, más allá de los efectos nutricionales habituales, que mejora el estado de salud y de bienestar, o bien que reduce el riesgo de una enfermedad. Esto significa que estos alimentos deben contener, necesariamente, alguno de los llamados componentes o ingredientes funcionales, entre los cuales pueden mencionarse como ejemplos:

□ Vitaminas: son compuestos orgánicos nutricionalmente esenciales para el organismo, ya que regulan procesos metabólicos y no pueden ser sintetizadas por el cuerpo. Las más conocidas son A, C, D y B.

□ Antioxidantes: son componentes de los alimentos. Se encuentran en frutas y verduras y previenen el ataque de los radicales libres hacia las células. Ej.: vitaminas A (carotenos), C y E, selenio y coenzima Q 10.

□ Minerales: calcio, hierro, fósforo, magnesio, selenio, boro, cromo, cobre, níquel y zinc.

□ Fibras dietarias: son partes de frutas, vegetales, granos, nueces y legumbres que no pueden ser digeridas por los seres humanos. Mejoran la absorción de nutrientes, favorecen el tránsito gastrointestinal y pueden ayudar a reducir el riesgo de enfermedad de las enfermedades cardiovasculares, y otras

Las fibras se clasifican en insolubles (proceden de vegetales y frutas, como los oligosacáridos) y solubles (proceden de cereales, harinas, semillas y otros alimentos, como el salvado de avena).

Entre los productos que podrían considerarse como funcionales, por contener éstos u otros componentes, pueden mencionarse los lácteos enriquecidos con vitaminas, minerales, fito esteroides u omega 3, y las barras de cereales con vitaminas y/o fibras. También, los yogures con probióticos -es decir, con microorganismos vivos que, al ser ingeridos en cantidades suficientes, ejercen un efecto positivo en la flora intestinal, como el *Lactobacillus acidophilus*-, y los llamados alimentos ricos en fibras o prebióticos (sustancias no digeribles que pueden ser fermentadas por la flora bacteriana intestinal, y provocan un efecto favorable sobre ella)

Otra definición de probióticos "Aquellos microorganismos vivos, principalmente bacterias y levaduras, que son agregados como suplemento en la dieta y que afectan en forma beneficiosa al desarrollo de la flora microbiana en el intestino".

Y en 1998 el ILSI (International Life Science Institute, de la Unión Europea) en Bruselas definió a los Probióticos como microorganismos vivos, que cuando son ingeridos en cantidades suficientes, tienen efectos beneficiosos sobre la salud, lo que va más allá de los efectos nutricionales convencionales. Afectan beneficiosamente a una o varias funciones del organismo. Proporcionan un mejor estado de salud y bienestar y/o reducen el riesgo de enfermedad. Pueden ser funcionales para la población en general o para grupos particulares de la misma. Hay que mencionar que, para ser considerada como Prebiótica, una bacteria tiene que sobrevivir el medio fuertemente ácido del estómago y colonizar el intestino delgado y grueso...

La OMS define a los probióticos como "microorganismos vivos que cuando son ingeridos en dosis adecuadas confieren un efecto benéfico al huésped"

Pero para ello deben seguir ciertos requisitos:

- 1) caracterización in Vitro
- 2) deberá contener como mínimo: $\geq 1 \times 10^7$ bifidobacterias viables por gramo o ml
- 3) resistencia gástrica
- 4) resistencia a la bilis
- 5) adhesión al mucus o células (opcional)
- 6) resistencia a la lisozima (opcional)

- 7) capacidad de usar prebióticos (opcional)
- 8) ensayo in Vitro y en vivo que demuestren la capacidad de ser un probióticos
- 9) debe ser segura (no debe tener riesgo para la salud)

Los probióticos y los prebióticos son utilizados en la industria alimentaria principalmente como yogures, leches fermentadas, quesos y otros productos lácteos el término “**simbiótico**”, que se refiere a una asociación de probióticos y prebióticos.

LEGISLACION NORMATIVAS ROTULADOS

Con respecto a la legislación sobre como evaluar y controlar estos productos Japón es el pionero en establecer un MARCO NORMATIVO para los probióticos dándole un sello llamado FOSHU definiendo así al alimento que aparte del aspecto nutricional aporta un efecto beneficioso para la salud al agregarle algún componente (probióticos, prebióticos) o impida la aparición de alergias al retirar de su componente alguna proteína generadora de alergia

Si algún fabricante quiere obtener el sello FOSHU debe cumplir su producto ciertas condiciones

- 1) debe probar científicamente que su adiciones o supresiones sean reales para solicitar la posibilidad de publicitar tal beneficio
- 2) las pruebas tiene que ser con el producto final y no con unos de sus componentes aislados y debe demostrar que es beneficioso para la salud como parte de una dieta habitual
- 3) debe ser presentado en forma de alimentó y no como comprimido o capsulas

Luego en Europa se crea la FUFOSSE que es coordinada por EL ILSI (International Life Sciences Institute) que ya en 1999 emite las primeras normas sobre alimentos funcionales, en 2006 emite sus normativas la Comisión Europea número 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y propiedades saludables de algunos alimentos vigente a partir del 2007 donde piden fundamentos científicos de tales afirmaciones

También Brasil por intermedio de ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria) emite resoluciones sobre registros de estos alimentos y sus ingredientes y sobretodo sobre los rotulados en etiquetas y la seguridad de los mismos (año 1999)

Por ejemplo un producto bien rotulado debe decir:

Ingredientes: Leche descremada, Proteína Láctea, Fermentos Lácticos (streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrückii Subs. bulgaricus. Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium ps) polidextrosa, Caseinato de Calcio, Edulcorantes no Calóricos (aspartame, acesulfame de potasio), salsa de melocotón (agua, pulpa de melocotón,

emulsificante (carregenina), saborizantes artificiales, colorante Natural (anato) Conservantes (benzoato de sodio, Sorbato de Potasio)). Felincetonúricos: Contiene Fenilalanina.

O también:

“Alimento de bajo contenido calórico, Este alimento no ayuda a adelgazar o a reducir el peso corporal, excepto cuando hace parte de una dieta en la cual la ingestión total de calorías se controle”.

Acá en Argentina se reunieron a partir del 2006 a pedido de la CONAL (Comisión Nacional De Alimentos) para evaluar estos productos y poder agregarlos al CODIGO ALIMENTARIO NACIONAL a los representantes de la UBA, UNL , CERELA, el CIL, y la CAFADYA y evaluaron diferentes protocolos sobre probióticos y sobre alimentos que los contienen.

El ANMAT saco una resolución en el 2005 la 4980 y la modifico en el 2009 la numero 1631/2009 donde indica claramente las condiciones sobre el etiquetado y la publicidad sobre probióticos, prebióticos y simbióticos

Estos alimentos pueden ser beneficiosos si se acompañan de una dieta y vida sana.

MICROORGANISMOS PROBIOTICOS

- Lactobacillus acidophilus
- Lactobacillus casei var. Shirota
- Lactobacillus fermentum
- Lactobacillus casei
- Lactobacillus crispatus
- Lactobacillus reuteri
- Lactobacillus rhamnosus
- Lactobacillus plantarum
- Lactobacillus bulgaricus
- Lactobacillus cellobiosus
- Lactobacillus curvatus
- Lactobacillus lactis cremoris
- Lactobacillus GG
- Bifidobacterias
- Bifidobacterium longum
- Bifidobacteria adolescentis
- Bifidobacteria animalis
- Bifidobacteria infantis
- Bifidobacteria bifidum
- Streptococcus salivaris
- Streptococcus faecium
- Streptococcus diacetylactis
- Streptococcus intermedius
- Saccharomyces boulardii
- **Algunas bacterias probióticas y los efectos reportados.**

Lactobacillus Acidophilus LC1: Mejora el sistema inmune, se adhiere a las células intestinales, equilibra la flora intestinal.

L. Acidophilus NCF01748 : Reduce enzimas fecales, previene la diarrea generada por radioterapia, tratamiento contra el estreñimiento.

L. Rhamnosus GG: Previene la diarrea ligada al uso de antibióticos, tratamiento y prevención de la diarrea de Rotavirus, tratamiento de diarrea generada por Clostridium Difficile, alivia el Colon Irritable o enfermedad de Crohn, Antagonista de bacterias carcinogénicas.

L. Casei Shirota: Previene alteraciones intestinales, equilibra bacterias intestinales, reduce las enzimas fecales, inhibe cáncer vesicular superficial.

L. gasseri: Reduce las enzimas fecales.

Bifidobacterim Bifidus: Tratamiento de la diarrea de Rotavirus, equilibra la microflora intestinal, tratamiento de diarrea viral.

Saccaromyces Boulardii: Previene la diarrea del viajero, tratamiento y prevención de la diarrea Clostridium Difficile.

Por si solos no mejoran la salud, no son remedios, no curan enfermedades ni previene por si solos alteraciones ni enfermedades pueden ser útiles en determinadas circunstancias como en deportistas de elite, obesidad, alteraciones digestivas y diabetes

No por agregarles vitaminas a una solución azucarada es mas saludable pues se esto estimula el consumo de azúcar podría resultar nocivo para la salud

Así, se debe ser muy precavido con la publicidad que recomienda el consumo de un determinado alimento, asociándolo con la posibilidad de curación. Tampoco debe relacionarse la cantidad que se consume con la posibilidad de beneficios para la salud pues, en ocasiones, el consumo excesivo puede ser sumamente perjudicial

Por todo ello, la mejor forma que tiene el consumidor para defender sus derechos es consultar al médico o al nutricionista, quien le proporcionará los consejos adecuados en la materia. De este modo, evitará sufrir perjuicios económicos o, más graves aún, problemas en la salud que pueden ocasionar graves consecuencias.

Mesa 2 ALERGIA ALIMENTARIA Y EMBARAZO

Dr. Roberto Festa

- Alergista e Inmunólogo (UBA)
- Director Médico CEAL
- Perito Alergólogo CSJN

CONSIDERACIONES GENERALES

El embarazo es un estado fisiológico especial en la mujer. En los casos que la futura madre ya padezca Alergia Alimentaria (A.A), puede llevar a trastornos patológicos que la afecten si persiste en ingerir los alimentos a los que es hipersensible. Por otra parte el embrión-feto además de la carga genética, la cual en la mayoría de los estudios informan una mayor preponderancia materna que paterna, se expone a una sensibilización que aumenta las probabilidades _estando en el entorno materno_ de tener signo sintomatología desde recién nacido hasta avanzada la niñez, Período etario donde más se manifiesta esta patología. La Circulación Materno-Fetal (CMF) contribuye en parte a dicha sensibilización. La reactividad se produce a través del Tipo I y en menor medida los Tipos III—IV de la típica clasificación de Gell y Coombs. Cuando se dijo que la CMF contribuía en parte, se debe a que el feto produce IgE en su propio tejido hepático y en el líquido amniótico.

La madre transfiere todos los anticuerpos (Igs) excepto la IgE. Esta cuando aparece en sangre de cordón, es formada exclusivamente por el feto.

FACTORES CO-EXISTENTES EN EL DESARROLLO DE LA A.A

- 1) Barrera Inmunológica Alterada
- 2) Hiperpermeabilidad Epitelio-Mucoso Intestinal
- 3) Factores Inmunológicos Propiamente Dichos

ASOCIACIÓN A.A – EMBARAZO

Los **riesgos** pueden ser Manifiestos o Potenciales e involucran tanto a la madre como al feto. Siendo mayores en la madre con A.A.

Los alimentos más predisponentes a padecer A.A. son: Leche, Huevo (Clara), Pescados (Mariscos) y Maní.

FACTORES QUE PREDISPONEN A PADECER UNA A.A

En el individuo no atópico existen linfocitos TH (T-moduladores) En condiciones normales existe un equilibrio entre la célula precursora de linfocitos TH1 y TH2, aunque si existe un predominio de TH1 las sustancias segregadas serán Citoquinas e interleuquinas IL2:que produce una Hipersensibilidad retardada. El IFN.γ: tiene acción antiviral. Es el que proporciona inmunidad en el recién nacido. **El IFN.γ aumenta en individuos predispuestos a padecer alergias.** Los niños alérgicos son más propensos a padecer enfermedades infecciosas. Los niños con padres atópicos **tienen más posibilidades de padecer una [alergia](#).** Muchas más son las posibilidades si los dos tienen la misma sintomatología. El riesgo de sensibilización aumenta.-

CAUSAS

Hiperpermeabilidad asociada a una vasodilatación local. La mayor penetración de Ag. puede acompañarse de mayor absorción de [histamina](#) de los alimentos. En los primeros meses de vida.

La mayor permeabilidad que tienen estos niños a las macromoléculas se debe a:

- 1-Inmadurez de los sistemas de [digestión](#) de macromoléculas.
- 2-Mejor adherencia de macromoléculas a la pared intestinal.
- 3-Maduración lenta de los enterocitos (menor capacidad enzimática)
- 4-Infecciones digestivas frecuentes.
- 5-Déficit de IgA secretora (IgAs). Las IgA aseguran los mecanismos de defensa y tolerancia en la luz intestinal. Las deficiencias de IgA se acompañan de malabsorción, [infección](#) intestinal, micosis repetidas.

Los ítems expuestos confieren una **facilidad a realizar alergias alimentarias.-**

En las alergias digestivas se encuentran frecuentemente bajos niveles de IgAs.

El [calostro](#) contiene gran cantidad de IgA. Las IgA del recién nacido **no** parecen muy eficientes.

El déficit de IgA es más marcado en el niño atópico, la facilidad de fabricar IgE es propia de los atópicos. Los individuos con manifestaciones respiratorias **no** tienen mayor riesgo de desarrollar alergia.

Existe un paso de alérgenos a través de la placenta y leche materna. Algunos niños pueden nacer alérgicos. Se conocen accidentes alérgicos post-ingestión por primera vez de un alimento

ALERGÉENOS ALIMENTARIOS

Estas sustancias pueden encontrarse en diversos alimentos. **La alergia a la proteína de la [leche](#) de vaca (APLV) es el alimento que causa más alergias en los niños.** Proteínas alergénicas contenidas en la leche: **β -lactoglobulina** (muy alergénica): es la principal proteína causal de alergia a la leche de vaca, en menor proporción la α -lactoalbúmina, y la caseína.-

REACCIONES ALÉRGICAS CRUZADAS

Cuando se es alérgico a algo, se debe pensar en el origen exacto (animal, árbol, leche) puesto que posiblemente existan reacciones cruzadas con los productos de la misma familia y derivados. **Pueden existir reacciones cruzadas con el huevo y otras leches.** [Huevo](#): En la clara se encuentra la ovoalbúmina (74% de las proteínas) y el ovomucoide. **El 60% de los alérgicos al pescado lo son a todas la variedades de pescado.-**

Los cereales azucarados (tipo desayuno): pueden producir hipersensibilidad alimentaria.

Leche de vaca: será también alérgico a la leche de cabra, yegua.

Huevo: será alérgico al huevo de gallina, de oca, pavo, paloma.

PREVENCION DE LA A.A

Las personas identificadas como **individuos de riesgo** para padecer A.A deben tomar ciertos recaudos. Si existen antecedentes familiares de A.A, en el recién nacido se le puede extraer sangre del cordón umbilical. Si tiene una elevado concentración de IgE entonces es un **recién nacido con riesgo** de padecer patología alérgica. Valoración de linfocitos TH1 y TH2 (se buscan alteraciones de la población linfocitaria).

Si TH2 están aumentados será un gran productor de IgE y fácilmente será alérgico. La mejor prevención en el recién nacido es la [lactancia materna](#). **La leche materna no produce hipersensibilidad.-**

Otros factores que pueden incidir:

1-Ausencia de estimulación antigénica a través de la membrana digestiva.

- 2-El papel antiinfeccioso por ausencia de modificaciones del pH gástrico.
- 3-Escaso aporte de IgAs.
- 4-El ácido araquidónico quizás proteja frente a la inflamación.

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS A LA MADRE ALÉRGICA

Si bien el recién nacido **no** puede ser alérgico a la [leche materna](#), si lo puede ser a las **trazas de [alergenos](#) que puedan aparecer en la leche materna y que provienen de la alimentación de la madre.** En la leche materna pueden aparecer **restos** de [leche](#) de vaca, [huevo](#), trigo, cítricos, cacao, cuando la madre es alérgica.-

RESTRICCIONES ALIMENTARIAS DURANTE EL ÚLTIMO TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Huevos y productos elaborados con huevo. [Frutos secos](#). Disminuir la cantidad de leche y derivados a menos de 400 g / día. Hay muy poca β -lactoglobulina en la leche materna pero proviene de la leche de vaca ingerida por la madre. El niño normal se acostumbra a esta cantidad de leche de vaca pero el niño alérgico desarrolla la alergia. La [lactancia materna](#) como **prevención** a la A.A debe llevarse a cabo entre **4 y 6 meses**.-

Con la lactancia materna **no** se evitará la alergia pero si **retardará la aparición de su sintomatología por lo que la gravedad disminuirá** por la menor susceptibilidad del bebé ya mayor. La disminución de aportes **no** disminuye los síntomas a partir de los 18 meses pero si en los primeros meses

LACTANCIA ARTIFICIAL

En caso de que el niño sea alérgico a la leche de vaca y no esté tomando [leche materna](#) sino [biberón](#) entonces existen las siguientes opciones:

- **Derivados de [proteínas](#) de soja.** Van bien cuando no ha tenido manifestaciones alérgicas. Y que no demuestre hipersensibilidad a la misma.
- **Hidrolizado de caseína y proteínas de soja.**
- **Hidrolizado de proteínas de lactosuero ultrafiltradas con modificación enzimática por tripsina.**

Los derivados hipoalergénicos tipo H.A.

Son hidrolizados de proteínas con modificación enzimática por tripsina y calentamiento a 135 °C. Estos productos H.A. **no** van bien porque existen restos de globulinas.

Dieta semi-elemental: compuesta de péptidos (cadenas de [aminoácidos](#)) de cadena corta suplementada con [vitaminas](#). Son muy caras.

Dieta elemental: compuesta de aminoácidos y suplementada con vitaminas. Son muy caras pero van bien en caso de haber tenido ya manifestaciones alérgicas. La alimentación complementaria, en el caso de niños con riesgo alérgico, **no debe iniciarse antes de los 5 meses**.

Leche: mantener las leches de fórmula alternativa (la que se tenía durante la [lactancia](#) exclusiva).

Huevos: no deben darse antes de los 18 meses. En la clara de [huevo](#) están las [proteínas](#) que producen las reacciones alérgicas pero no se pueden separar totalmente de la yema (ni en el huevo duro). Puede encontrarse estas proteínas alergénicas en algunas vacunas, como la triple vírica.

Cereales con [gluten](#) (pesquisar celiacía) a partir de los 12 meses.

A menudo la [alergia](#) alimentaria tiene un carácter transitorio si se lleva a cabo una dieta con exclusión absoluta de [alergenos](#) como los de la leche de vaca, pescados, frutas. Pero difícilmente se podrán volver a tolerar los frutos secos, el huevo y aquellos alimentos que tienen reacción cruzada con el látex.-

EVITACIÓN DE LA A.A

La [alergia](#) se debe intentar de evitar, para ello se utilizan diferentes opciones o combinaciones, a saber:

- 1-Identificación del recién nacido de riesgo.
- 2-Manipulaciones dietéticas de la madre y del recién nacido.
- 3-Reducción de la presión alérgica.
- 4-Reducción de la exposición a irritantes inespecíficos.
- 5- Evitar alimentos ricos en histamina.

Se considera el límite de tolerancia de [histamina](#) en 1.75mg/Kg Especialmente en alimentos fermentados. (Quesos fermentados, bebidas fermentadas [vino](#), cerveza_ conservas en general, tomate, espinacas) entre otros.

CRITERIO A SEGUIR EN LA EMBARZADA CON AA

Prevención a través de Educación Sanitaria

Conducta Profesional Interdisciplinaria

Nexo: Médico de Familia - Internista - Pediatra - Tocoginecólogo – Alergólogo

CONCLUSIONES

Los datos epidemiológicos sobre la A.A varían ampliamente, La tendencia sobre los reportes de casos va in crescendo.

El sub o sobrediagnóstico debería tenerse en cuenta para tener una idea cabal de su incidencia real. En la lactancia y la niñez es cuando se presenta más frecuentemente. Durante el embarazo y por todo lo relatado, se debe estar alerta para evitar el riesgo de sensibilización intraútero, con el propósito de intentar que las manifestaciones clínicas de la A.A, si es que se presentan en el niño, sean atenuadas. De ahí las precauciones que se deben tomar en el embarazo respecto a la A.A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Universidad de Barcelona. 2009 (Mezclado)
2. Middleton E, et al, eds . Allergy , Principles and Practice. 4th ed. St Louis, MO: CV Mosby 1993.
3. Salvini F, et al. Probiotics , prebiotics and child health: where are we going? Jornal of International Medical. Research 2004 Mar;32:97-108.
4. Yazdanbakhsh M, et al, Allergy , parasites, and the hygiene hypothesis. Science 2002, 296:490-4.
5. BISCHOFF – et al - Quantitative assessment of intestinal eosinophils and mast cells in inflammatory bowel disease. Histopathology 1996; 28:1-13
6. Nickel, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. J Allergy Clin Immunol 1997;99:613-7
7. American journal of clinical nutrition. Vol. 85 N° 2, 530 – 537 -2007
8. Global Allergy and Asthma European Network - GA²LEN
9. GSF, National Research Center for Environment and Health Germany. 2008
10. Acta bioquim. Clin. Latinoam. V 43 n 1 La Plata. Enero / Marzo 2009
11. Obstetrics & Gynecology – James R. Scout. September 2011. Vol. 118- N° 3
12. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists.
13. Center for Disease Control and Prevention. Vol. 60 N° 26. Julio 8 2011.
14. American Academy of Allergy Asthma & Immunology. Food Allergy .2011

Mesa 3 Manifestaciones Clínicas en Alergia Alimentaria

Dra. Micaela Paula Portnoy

- Medica Pediatra
- Inmunóloga Infantil

La alergia alimentaria es una hipersensibilidad a los alimentos debido a su ingesta, inhalación o contacto. Puede producirse de forma inmediata o diferida.

Varía entre los distintos pacientes y entre episodios en el mismo individuo.

De causa inmunológica, puede ser mediada o no mediada por la IgE.

Prevalece en niños y en pacientes atópicos. Hasta un 10% en menores de 3 años y un 6 % asociado a asma.

Hay predisposición genética.

Es una reacción adversa a alimentos o aditivos si hubiere implicado algún mecanismo inmunológico.

Principalmente se encuentran implicadas las proteínas.

La edad, cantidad y calidad del alimento deben tenerse en cuenta siempre.

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

Pueden manifestarse en uno o varios órganos a la vez.

Insinúa el inicio de la “Marcha Alérgica”: Alergia a la Proteína de la Leche de vaca (APLV), luego Dermatitis Atópica (DA), Rinitis Alérgica (RA) y Asma (AB).

En niños, se establece una tolerancia generalmente alrededor de los 3 años de vida. Su persistencia más allá de esa edad indica un mal pronóstico, presumiendo que se asociará y/o desencadenará otras reacciones alérgicas.

La mayoría de los casos se inician con la lactancia artificial, predominando los síntomas gastrointestinales, antes de la primera hora de la ingesta, casi inmediatos. Generalmente se asocian a signo-sintomatología dermatológica y en menos oportunidades, respiratorios.

Clasificación de las Reacciones Adversas a Alimentos

-**TÓXICAS** (elementos químicos, virales, bacterianos, etc.)

-**NO TÓXICAS**: -Farmacológicas (quesos que contienen histamina y tiramina)

-Enzimáticas (intolerancia a la lactosa por déficit de lactasa)

-Irritantes (alimentos especiados y picantes)

-Otras (reacciones de aversión)

-**ALÉRGICAS** (mecanismo inmunológico comprobado): dependen de la frecuencia de la ingesta, mediados o no mediados por IgE, debe descartarse reacción a Aditivos Alimentarios (colorantes, conservantes, etc).

Manifestaciones Clínicas Habituales

DIGESTIVAS: estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea, dolor y distensión abdominal.

DERMATOLÓGICAS: urticaria y/o angioedema, Empeoramiento de la DA (20% en niños y 10% en adultos).

RESPIRATORIAS: rinitis, asma.

MIXTAS: gastritis, esofagitis, gastroenteritis eosinofílica, colitis y/o proctitis eosinofílica.

ANAFILAXIA: cuadro más grave, pudiendo comprometer la vida del paciente, con urticaria, angioedema, hipotensión y shock.

SINDROME DE ALERGIA ORAL (SAO): prurito con/ sin angioedema en labio, lengua, paladar, orofaringe posterior (urticaria de contacto).

ANAFILAXIA INDUCIDA POR EJERCICIO ASOCIADA CON ALIMENTOS: presencia 2 horas antes o después de ejercicio-ingesta de: urticaria confluyente, aumento de temperatura corporal, prurito, eritema, anafilaxia. Prevalencia 2:1 mujeres.

SINDROME POLEN - ALIMENTO: prurito oral, edema faríngeo-laríngeo, disnea, exantema, síntomas gastrointestinales, sialorrea, anafilaxia. Debe sospecharse especialmente ante ingesta de rosáceas, apiáceas u otras y reactividad cruzada con pólenes de árboles, gramíneas o malezas.

ENFERMEDAD CELÍACA: catalogada como intolerancia, de mecanismo autoinmune no clásico, ya que con la eliminación del gluten de la dieta, los anticuerpos desaparecen y el daño tisular persiste.

ENTEROPATIA SENSIBLE A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA: vómitos y diarrea de inicio brusco que afecta principalmente a niños pequeños y es autolimitada.

ALERGIA POR LECHE DE VACA Y REFLUJO GASTROESOFAGICO: se inicia en el primer año de vida y generalmente revierte al segundo.

Hay varios **cuadros clínicos controversiales**, como síndrome febril prolongado, síndrome nefrótico, cefalea, hiperactividad, artralgias, vasculitis, plaquetopenia.

Bibliografía

1. Sicherer SH. Food allergy. Lancet 2002; 360 (9334): 701-10.
2. Sampson HA. Update on food allergy. J. Allergy Clin Immunol 2004; 113 (5): 805-19.
3. Sampson HA. Clinical practice. Peanut allergy. NEJEM 2002; 346 (17): 1294-9.
4. Nowak- Wegrzyn A, Sampson HA. Reacciones adversas a alimentos. Med Clin N Am 90 (2006): 97-127.
5. Lebrero E. Alergia a alimentos. Medicine 2001; 8 (36): 1889-1896.
6. Frick O. Allergy and asthma. Practical diagnosis and management 2008. Food Allergy. 215-220.
7. Crespo JF. Food allergy in adulthood. Allergy 2003; 58 (2): 98-113.
8. Adkinson NF, Middleton Allergy principles and practice. 2003.
9. American College of Allergy, Asthma and Immunology Food Allergy: a practice parameter and allergy, asthma and immunology 2006 (3): 51-68.
10. Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies.
11. Comité de Alergia a alimentos de la Academia Europea de Alergia.
12. Komei Ito. Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test. Allergology international, 2009. 58.
13. Barroso Espadero. Diagnóstico y manejo de alergias comunes a alimentos: una revisión sistemática. Evid Pediatr 2010.
14. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States. NIAID.
15. Lee BW. Academy of medicine, Syngapore- Ministry of health clinical practice guidelines: Management of food allergy. Singapore Med J 2010. 51 (7): 599.

Mesa 4 Alergia al huevo, clínica, diagnóstico y pronóstico.

Dra: GRACIELA. B. PEREYRA

Medica especialista en Pediatría,
Medica especialista en Neumonología
Medica especialista en Alergia e inmunología.

La alergia al huevo, siguiendo la clasificación propuesta por la EAACI es una reacción adversa en relación con la ingestión de huevo en cuya fisiopatogenia está implicado un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad inmediata, tipo I, **mediado por IgE**

El consumo de huevos de aves, constituye una fuente importante de proteínas y está integrado como uno de los alimentos básicos en nuestra dieta desde el primer año de vida, estas características hacen que el huevo sea uno de los alimentos que con mas frecuencia produce alergia en el niño pequeño en nuestro país.

EPIDEMIOLOGÍA

El huevo es una de las causa mas frecuente de alergia alimentaria en niños. Suele aparecer antes de los dos años de vida y desaparece en los primeros 6 años en un 55% de los casos.

Si bien los estudios de prevalencia son variables, algunos realizados en la población europea muestran que van desde el 8 % en un estudio de Kjellman, al 58% entre niños alérgicos a la leche de vaca.

En una serie de estudios, la leche y el huevo fueron los alergenos que con mayor frecuencia se encontraron implicados en los pacientes con **dermatitis atópica y síntomas digestivos**, además se encontró **que 37% de los alérgicos al huevo presentaban patología respiratoria asociada por inhalantes**.

Respecto a la prevalencia según grupos de edad, la mayoría de las sensibilizaciones a las proteínas de huevo, **76%, se producen antes de los 5 años, un 12% entre los 5 y 10 años y otro 12% entre los 10 y 15 años**, en este ultimo grupo, la frecuencia de alergia al huevo fue del 20% y junto con la alergia a la leche y los frutos secos ocupa el primer puesto de las alergias alimentarias.

NATURALEZA DEL ANTÍGENO:

En general, los niños alérgicos al huevo reaccionan principalmente a **la ingesta de la clara**. Aunque la yema de huevo tiene diversas proteínas, la clara de huevo contiene los alergenos mayores. Los alergenos principales son: **ovoalbúmina, ovomucoide, ovotransferrina y lisozima**. La **ovoalbumina** (Gal d 2) representa más **del 50% de las proteínas de la clara**, el **ovomucoide** (Gal d 1), constituye el **10%** y es el [alergeno](#) más potente. El uso de extractos comerciales de ovoalbúmina contaminados con ovomucoide ha llevado a sobrestimar la ovoalbúmina como alergeno principal de la clara de huevo.

La ovotransferrina (Gal d 3) representa el **12% del total proteico de la clara**, **La lisozima** (Gal d 4) tiene una frecuencia de [sensibilización](#) en alérgicos al huevo **del 32%**. Se usa como aditivo en numerosos alimentos y fármacos por sus propiedades bactericidas.

Además de éstas, se han identificado otras proteínas, algunas con carácter antigénico: ovomucina, ovoflavoproteína, avidina, ovoinhibidor, etc. Las proteínas de la yema también pueden ser alergénicas (apovitelinas, fosvitinas, livetinas).

REACCIONES CRUZADAS

En el síndrome ave-huevo, que presentan un grupo de pacientes sensibilizados al huevo a través de proteínas de origen aviar (plumas, excrementos y suero de aves), predomina la sensibilización a la yema. **El alérgeno responsable de esta reactividad cruzada es una alfa-livetina.** Este patrón de sensibilización es poco frecuente en niños. Los pacientes afectados del síndrome ave-huevo tienen mayor frecuencia de síntomas digestivos y respiratorios tras la ingesta de huevo que los afectados de alergia a proteínas de huevo aisladas.

Existe reacción cruzada entre proteínas de la clara y de la yema, y entre huevos de diversas aves (gallina, pavo, pato, gaviota).

En los alérgicos a la clara con frecuencia se observan en las pruebas cutáneas sensibilizaciones a la carne de pollo con buena tolerancia de su ingestión, siendo la reacción cruzada con relevancia clínica entre huevo y carne de pollo menor del 5 %.

OTRAS VIAS DE SENSIBILIZACIÓN. PASAJE A TRAVÉS DE LA LECHE MATERNA

La sensibilización a la clara del huevo, al igual que a la leche, se produce precozmente, incluso en niños que reciben sólo lactancia materna. Es probable que la sensibilización se produzca por el paso de pequeñas dosis de [antígeno](#) a través de la leche materna. Los lactantes sensibilizados al huevo por esta vía pueden reaccionar tras su primera introducción en la dieta.

CLINICA:

La hipersensibilidad al huevo puede presentarse con todos los tipos de manifestaciones clínicas de la reacción IgE mediada, **con sintomatología variable:**

En la mayoría de los casos la clínica se inicia tras la primera toma de clara de huevo, siendo frecuente que hayan tolerado previamente la yema cocida, los síntomas suelen aparecer a los pocos minutos de la ingesta, casi siempre antes de transcurrida una hora. **Los cuadros dermatológicos agudos y los gastrointestinales forman la gran mayoría de las reacciones clínicas patológicas tras la ingesta.**

- **Reacciones cutáneas : Eritema, Urticaria , Angioedema**

Las manifestaciones dermatológicas agudas consisten en **eritema**, **urticaria** y **angioedema** en clara relación con la ingesta de huevo. El inicio de los síntomas puede ser muy rápido, pocos minutos después de ingerir el alérgeno responsable. En un estudio efectuado por Caffarelli y cols, se observó que el 93% de las pruebas de provocación positivas a huevo lo fueron de forma inmediata, a pesar de que el niño no hubiese ingerido huevo previamente, este inicio fue en los primeros 20 minutos después de la ingesta de huevo y el 53% de los niños

efectuaron síntomas cutáneos: **prurito**, eritema, urticaria y angioedema por orden de frecuencia. El huevo, como otros alimentos, no suele estar implicado en la urticaria crónica.

- **Reacciones gastrointestinales: Dolor abdominal ,Nauseas ,Vómitos ,Diarrea**

Las manifestaciones gastrointestinales agudas se desarrollan habitualmente entre pocos minutos y dos horas de la ingesta del alimento responsable y consisten en náuseas, dolor abdominal, vómitos y/o diarrea. También se han referido pacientes con síndrome de alergia oral debido a hipersensibilidad a huevo.

- **Reacciones respiratorias: Rinoconjuntivitis, Edema laríngeo , Asma**

Los síntomas respiratorios aislados son raros, casi siempre ocurren acompañando a síntomas cutáneos ó digestivos. En individuos muy susceptibles se han notificado reacciones asmáticas por inhalación de vapor u olor del huevo durante la cocción. Los síntomas respiratorios tras la ingesta de huevo son más frecuentes en pacientes con sensibilización a proteínas aviarias (síndrome ave-huevo).

- **Reacciones generalizadas: Anafilaxia**

Se han publicado casos de anafilaxia tras la ingesta de pequeñas cantidades de huevo crudo, habiendo tolerado previamente huevo cocido. Los factores que se asocian a reacciones graves incluyen asma concomitante, historia de reacciones previas graves y demora en iniciar la terapéutica correcta.

DIAGNÓSTICO:

La historia clínica orienta acerca de la sospecha de reacción con huevo y de su posible mecanismo. En las reacciones IgE mediadas las pruebas cutáneas (técnica de Prick) y la determinación de IgE sérica (por diversos métodos RAST, CAP, fluorimétricos,...), demuestran la presencia de anticuerpos IgE específicos, pero es la prueba de provocación la que confirma la reactividad clínica actual.

1. HISTORIA CLÍNICA Y ANAMNESIS;

Para el diagnóstico clínico es esencial elaborar una anamnesis detallada Se recogerán los antecedentes familiares y personales de atopia con especial interés en la presencia o no de dermatitis atópica.

La anamnesis debe completarse con una exploración física detallada en la que se prestará especial atención a la presencia de manifestaciones cutáneas de eczema o sequedad.

2. PRUEBAS CUTANEAS

La técnica de puntura o prick es la prueba de elección para demostrar la **sensibilización a alimentos**. En general es altamente reproducible y si se utilizan extractos de calidad es un excelente medio de excluir alergia IgE mediada. El prick debe realizarse con la técnica apropiada, considerándose positiva la pápula ≥ 3 mm sobre el control negativo. Siempre se usarán los correspondientes controles de positividad (histamina a 10mg/ml) y de negatividad (solución glicerosalina).

Los extractos comerciales disponibles suelen ser glicerinados y no están debidamente estandarizados. Algunos están etiquetados en unidades P/V, y otros en mg/ml. Las concentraciones utilizadas también son diferentes. En algunos estudios se han utilizado extractos de huevo entero a concentraciones de 1/10 o 1/20 P/V, en otros, extractos comerciales de clara y yema de huevo a concentración de 10 mg/ml.

Otros autores han utilizado proteínas purificadas de huevo como la ovalbúmina, ovomucoide, ovotransferrina, lisozima, aunque se comprueba que la purificación no es total y todas ellas pueden tener contaminación de las otras proteínas. En un trabajo, además de extractos de clara a 10mg/ml y de yema 1/20 P/V se han utilizado en el prick las proteínas purificadas ovalbúmina y ovomucoide a concentración de 10mg/ml obteniéndose la mayor rentabilidad diagnóstica con la clara de huevo seguida de la ovalbúmina. La yema del huevo, se considera en general menos alergénica que la clara pero contiene las livetinas, habiéndose identificado a la alfa livetina con la seroalbumina del pollo; en los niños es poco frecuente que produzca patología.

Validez diagnóstica del prick en alergia a huevo frente a la provocación:

En casi todos los trabajos se encuentra que el prick tiene una alta sensibilidad: 73-100% y un alto valor predictivo negativo: 86-91%. Su especificidad suele ser mas baja: 53- 71%, así como su valor predictivo positivo (VPP): 61%. En estudios con alta prevalencia se han encontrado valores predictivos positivos altos: 85-92% . En alergia a huevo como en general en el diagnóstico de alergia a alimentos, **la negatividad de las pruebas cutáneas excluye reactividad clínica en la mayoría de los casos por su alto valor predictivo negativo.** Si se utilizan extractos de calidad y a la concentración adecuada el prick es también un buen predictor de alergia a huevo.

Las pruebas cutáneas intradérmicas no suelen usarse por ser menos específicas.

3. PRUEBAS IN VITRO:

La demostración de anticuerpos IgE específicos en suero, mediante técnica de RAST o CAP, es otro modo de demostrar la presencia de sensibilización. En general la mayoría de los estudios que comparan el RAST con el prick coinciden en la **menor sensibilidad y mayor especificidad del RAST con respecto al prick**. En un estudio en el que se comparaba el prick y el RAST frente a la prueba de provocación se vió que el RAST tenía menor sensibilidad que el prick, **pero cuando se consideró un valor del RAST de clase 3 o superior, se encontraron sensibilidades semejantes.** El CAP tiene mayor sensibilidad que el RAST y se considera muy útil para correlacionar presencia de reactividad clínica con niveles mas elevados de sensibilización.

La medida de los niveles de IgE específica mediante CAP nos permite identificar a una serie de pacientes que tienen una alta probabilidad de experimentar una provocación positiva evitándonos su realización. Se ha encontrado en sensibilizados a huevo y con dermatitis atópica que con valores de CAP a clara iguales o mayores a 6 KU/L la probabilidad de que la prueba de provocación fuera positiva era mayor del 95% y mayor del 90% con un CAP a clara mayor o igual a 2 KU/L. Con valores por debajo de 0.6 KU/L la probabilidad de tolerancia era mayor del 90%. En otro estudio de niños alérgicos a huevo menores de 2 años, para un CAP a clara de huevo mayor o igual a 0.35 KU/L el VPP fue del 94%. El punto de corte mas bajo encontrado en este estudio podría estar en relación con la edad de los pacientes, media de 16 meses frente a 5.2 años del estudio anterior donde además todos los niños tenían dermatitis atópica que podrían explicar los niveles mas altos de IgE.

El test de liberación de histamina por los basófilos: No se utiliza en la práctica habitual reservándose su uso para fines de investigación..

4. PRUEBAS DE PROVOCACIÓN:

La prueba de provocación oral controlada es el método para confirmar la relación entre la ingestión del alimento y su reactividad clínica. Sólo se confirman **aproximadamente el 50% de las historias** con sospecha de alergia a alimentos, cuando se utiliza la prueba de provocación doble ciego.

En el diagnóstico de alergia a huevo del **niño menor de 2 años puede realizarse la provocación abierta** por el tipo de manifestaciones fácilmente objetivables y por el escaso componente subjetivo debido a la edad de los pacientes. Se realizará estando el paciente en ayunas y de una manera gradual, comenzando por una cantidad de alimento inferior a la que produjo síntomas y doblándola progresivamente hasta que se alcance una cantidad equivalente a media clara de huevo como dosis única o aparezcan síntomas. En las reacciones inmediatas el intervalo de administración del alimento puede ser de 15 a 90 minutos. Pero si la reacción referida es más tardía este intervalo se prolongará. El paciente debe ser seguido durante 2 horas tras la provocación en el caso de reacciones inmediatas. **La provocación se considerará positiva cuando aparezcan síntomas objetivos (cutáneos, gastrointestinales o respiratorios) en un período de 2 horas.** No se consideran valorables los síntomas subjetivos como dolor abdominal, náuseas o prurito. En ese caso debe pasarse a la realización de la provocación doble ciego.

Mediante prueba de provocación se ha visto que el huevo cocido es menos alérgico que el crudo. En algunos estudios se ha utilizado huevo entero en la provocación. En otros se ha llevado a cabo la provocación abierta comenzando por clara cocida y si resultaba negativa se pasaba a la clara cruda. En función de la sintomatología inicial presentada puede modificarse la cantidad e intervalo de administración del huevo.

Contraindicaciones a su realización son los cuadros graves de anafilaxia y/o edema de glotis. **No sería necesario llevarla a cabo en niños menores de 2 años con síntomas inmediatos, cutáneos, digestivos y/o respiratorios que hubieran ocurrido en las 2 primeras horas tras la ingestión de huevo y con pruebas cutáneas positivas con clara de huevo y CAP para clara de huevo mayor o igual a 0.35KU/L, aunque estaría indicado realizarla si el prick y el CAP fueran los dos negativos o discordantes.**

TRATAMIENTO:

TRATAMIENTO ETIOLOGICO:

Dieta estricta de eliminación y tratamiento farmacológico con antihistaminicos de ultima generación cuando hay síntomas.

Debemos prestar atención a ciertas proteínas que se utilizan como aditivos en los alimentos, y que pueden desencadenar síntomas al pasar inadvertidos. La lisozima del huevo se utiliza en algunos fármacos y en numerosos alimentos como agente bactericida, para prevenir el desarrollo de bacterias anaerobias del tipo del *Clostridium tyrobutyricum*.

No suele existir reactividad clínica cruzada entre el huevo y la carne de pollo, por lo que no es necesario evitar esta fuente proteica en la mayoría de los casos. En los alérgicos a plumas habrá que comprobar la tolerancia al huevo y, recíprocamente, los alérgicos al huevo tendrán que tener precaución con la exposición a los Ag aviarios.

• DIETA DE ELIMINACIÓN-PROVOCACIÓN:

Debe realizarse en pacientes con **síntomas crónicos como dermatitis atópica, gastrointestinales tardíos o asma**, tratando de ver el papel que puede jugar la sensibilización a huevo en el determinismo del cuadro.

Se hará un periodo de eliminación del huevo de la dieta de 2 semanas de duración. Si no hay mejoría en este tiempo es poco probable que el huevo tenga que ver con la sintomatología. Si se observa mejoría a continuación se realizará provocación abierta. Si es negativa se excluye la alergia. Si es positiva debería confirmarse con una provocación doble ciego.

No todos los alérgicos al huevo alcanzan la tolerancia con el tiempo, en algunos casos tiende a persistir durante años **y cuanto más tiempo se mantiene la sensibilización sintomática, es menor la probabilidad de que se adquiera en el futuro.**

Los estudios publicados acerca de la evolución natural de la alergia al huevo indican que solo el 24 % de los pacientes perdieron la reactividad clínica después de 1-2 años de dieta de exclusión, entre 32 y 44 % a los tres años y tras un periodo de seguimiento medio de 4 años alcanzaron la tolerancia (con una edad media de 6 años) el 55 %, siendo un índice de mal pronóstico la persistencia de la reactividad clínica a los 9 años de edad.

Las pruebas cutáneas pueden persistir positivas en el 50 % de los tolerantes, pero su negatividad es un buen indicador de tolerancia.

Es posible que los valores séricos de IgE específica al inicio del estudio, sobre todo frente a ovomucoide, tengan un valor pronóstico puesto que los que se vuelven tolerantes presentan al principio del cuadro clínico niveles de IgE séricos significativamente más bajos que los niños con sensibilización clínica persistente.

A lo largo de la evolución, si la IgE específica es superior a RAST-clase 2, la prueba de provocación será casi con toda seguridad positiva. Sampson et al, en los pacientes alérgicos al huevo con clínica de dermatitis atópica, recomiendan esperar a una caída de los niveles séricos de IgE específica a valores de 2 KU/l para realizar la reprovocación. En los pacientes sin dermatitis atópica los valores de IgE específica superiores a 1.20 KU/l indican una alta probabilidad de resultado positivo en la prueba de provocación.

Sobre la base de los datos actuales la recomendación es la monitorización de las pruebas cutáneas e IgE específica frente a las proteínas del huevo cada año y realizar una prueba de provocación para comprobar la adquisición de tolerancia en los casos en que se hayan negativizado las pruebas cutáneas o la IgE específica sea menor de 2 KU/l en pacientes con clínica de dermatitis atópica o menor de 1.20 KU/l en pacientes sin dermatitis atópica.

No existe en la actualidad ningún parámetro clínico ni serológico suficientemente sensible y específico que nos permita conocer el momento en que se instaura la tolerancia.

- **TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA**

Se ha intentado de forma experimental con otros alimentos, pero los resultados no han sido muy alentadores. Solo se ha encontrado un trabajo de hiposensibilización oral obteniendo resultados satisfactorios.

- **PRONOSTICO:**

El desarrollo de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un índice predictivo de riesgo de enfermedad atópica, sugiriendo diversos estudios que la reactividad inmunológica al huevo puede ser en la actualidad el principal y más precoz marcador serológico de riesgo de una posterior sensibilización a alérgenos inhalantes y del desarrollo de patología alérgica respiratoria .

Los lactantes sensibilizados al huevo por vía de la lactancia materna, pueden reaccionar tras su primera introducción en la dieta . Además, parece ser peor el pronóstico de estos niños, como indica un estudio publicado sobre su evolución a largo plazo, en el que solo el 24% habían desarrollado tolerancia a la edad de 14 años.

A esta edad, la combinación de una historia familiar positiva (antecedentes de enfermedad atópica en al menos un familiar de primer grado) e IgE específica a clara de huevo mayor de 2 KU/l es un marcador de futura sensibilización a alérgenos inhalantes con una alta especificidad (99%) y valor predictivo positivo (78 %) y si la sensibilización es persistente (mas de un año) existe un riesgo elevado de desarrollo de asma (67%) y rinitis (50%) a los 5 años de edad.

Además la reacción clínica multisistémica con angioedema y síntomas respiratorios es índice de mal pronóstico para alcanzar la tolerancia.

VACUNAS Y ALERGIA AL HUEVO:

Las vacunas actuales que potencialmente pueden llevar derivados de huevo son las vacunas de la rubeola, sarampión, parotiditis, triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis), gripe y la vacuna de la fiebre amarilla. Anteriormente también la antitífica y antirrábica. Las reacciones anafilácticas a los componentes de las vacunas son raras. Incluso a veces es difícil diferenciar entre una reacción por antígenos vacunales, por alguno de los componentes de la vacuna (neomicina, sorbitol y, fundamentalmente, la gelatina) o una reacción concomitante.

- **La vacuna triple vírica (sarampión, rubeola, parotiditis) que se obtiene mediante cultivo en tejido de fibroblastos de embrión de pollo, no contiene cantidades significativas de proteínas de huevo. Los niños con alergia al huevo, incluso los altamente sensibilizados, tienen un riesgo muy bajo de presentar reacciones anafilácticas con estas vacunas, aunque también se han descrito. Las pruebas cutáneas con preparaciones diluidas de la vacuna no parecen ser predictivas de una posible reacción alérgica tras su administración. El Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría en 1997, propone la administración rutinaria de la vacuna sin pruebas cutáneas previas, recomendando que a estos pacientes se les observe por un período de 90 minutos tras la vacunación y con un equipo adecuado para el tratamiento de la anafilaxia.**

Se comercializa actualmente una vacuna triple vírica cultivada en células diploides humanas, y aún siendo remota la posibilidad de reacción anafiláctica, esta sería una alternativa de vacuna preparada sin huevo, pudiendo ser la opción a emplear en los niños alérgicos al huevo.

- La **vacuna de la gripe** (influenza) se prepara en embrión de pollo, objetivándose que tras el proceso comercial, estas vacunas contienen pequeñas cantidades (1 a 7 mg/ml) de proteína de huevo. El Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría recientemente recomendaba que los pacientes con reacciones anafilácticas o reacciones muy graves tras ingesta de huevo no deben recibir este tipo de vacuna, hasta no haber sido testados previamente mediante pruebas cutáneas con un preparado diluido de la vacuna. Si las pruebas realizadas son positivas, la vacuna no debe ser administrada. En aquellas situaciones clínicas en que sea necesaria y si las pruebas son negativas, la vacuna puede ser administrada bajo control médico. De todas formas, estos niños no deberían recibir generalmente la vacuna contra la gripe a causa del riesgo de reacción, y dada la probabilidad de que tengan que ser vacunados cada año.
- La **vacuna para la fiebre amarilla** se prepara también en embrión de pollo. En todos los pacientes que vayan a vacunarse de la fiebre amarilla se debe realizar una anamnesis sobre la existencia de reacciones adversas con dosis previas de ésta u otras vacunas, y si son alérgicos al huevo.

Se recomienda que se lleven a cabo previamente las pruebas cutáneas con la vacuna de la fiebre amarilla sólo en aquellos pacientes con historia de síntomas anafilácticos sistémicos tras la ingesta de huevo. Si es necesaria la inmunización, se administran en múltiples dosis graduales de la vacuna, de forma cuidadosa en un centro médico y por personal experimentado en el tratamiento de la anafilaxia.

Como prevención en los niños de alto riesgo, la realización de una prueba cutánea al huevo previa a su introducción en la dieta, puede ser predictiva y prevenir una reacción adversa.

- **BIBLIOGRAFIA:**

- Brujinzell-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindsvlev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food (Position paper). *Allergy* 1995; 50:623-35.
- Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM: Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:39-43.
- Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin D. Food hypersensitivity in children: Clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10:33-8
- Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 717-28.
- García MC, Boyano T, Martín M, Martín E, Díaz JM, Ojeda JA. Actitud terapeutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol* 1996; 24(suppl 19): 31-5.
- Food allergy. European Allergy White Paper. Braine-l'Alleud: The UCB Institute of Allergy, 1997:28-30
- Bishop JM, Hill J, Hosking S. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990; 116:862-7.
- Björkstén B. Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases. *Allergy* 1994; 49: 400-7.
- Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1173-9.
- Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, Komada K, Torii S, Goto M, Wakamatsu T. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 171-6.
- Bernhisel JB, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1047-59.
- Frémont S, Kanny G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Prevalence of lysozyme sensitization in an egg-allergic population. *Allergy* 1997; 52:224-8.
- Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. Egg yolk alfa-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:932-42.
- Añibarro B, García-Ara MC, Ojeda JA. Bird-egg syndrome in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:628-30.
- Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white, VI: occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy* 1983; 38: 399-412.
- Shimojo N, Katsuki T, Coligan JE, Nishimura Y, Sasazuki T, Tsunoo H, Sakamaki T, Kohno Y, Niimi H. Identification of the disease-related T cell epitope of ovalbumin and epitope-targeted T cell inactivation in egg allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105:155-61.

- Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane I, Rossi C. Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific **IgE** antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:1215-20.
- Sampson H.A. Immediate reactions to foods in infants and children. En: Metcalfe D.D., Sampson H.A., Simon R.A. eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Cambridge: Blackwell Science; 1997. pp. 169-182.
- Volonakis M, Katsarou-Katsari, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992; 69: 469-79.
- Eingenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BD, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101:e8.
- Lever R, McDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomized controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9:13-9.
- Escribano MM, Serrano P, Muñoz-Bellido FJ, de la Calle A, Conde J. Oral allergy syndrome to bird meat associated with egg intolerance. *Allergy* 1998; 53:903-4.
- Liccardi G, D'Amato G. Oral allergy syndrome in a subject with a highly relevant monosensitization to egg. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:931-2.
- Añibarro B, García-Ara MC, Martín M, Boyano T, Diaz JM, Ojeda JA. Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensibilization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 213-6.
- Yocum MW, Khan DA, Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:16-23.
- Pumphrey RSH, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1364-70
- Yamada K, Urisu A, Kakami H, Koyama R, Tokuda R, Wada E, Kondo Y, Ando H, Morita Y, Torii S. IgE-binding activity to enzyme-digested ovomucoid distinguishes between patients with contact urticaria to egg with and without overt symptoms on ingestion. *Allergy* 2000; 55: 565-9.
- Dreborg S. Skin test in the diagnosis of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6 (Suppl 8) : 38-43.
- Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82: 718-26.
- Nogard A, Bindslev-Jense C. Egg and milk allergy in adults. *Allergy* 1992; 47: 503-509.
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-51.
- Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007; 62:758-65.
- De Boissieu D, Dupont C. Natural course of sensitization to hen's egg in children not previously exposed to egg ingestion. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38:113-7.
- Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1540-6.
- Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Az-Pena JM, Munoz FM, Garcia SG, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1464-9.

- Court J, Ng LM. Danger of egg white treatment for nappy rash. *Arch Dis Child* 1984; 59:908. Eigenmann PA. Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:587–8.
- Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1018–9.
- Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C et al. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1220–6.
- Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1272–4.
- Ando H, Moverare R, Kondo Y et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:583–8.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:891–6.
- Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:268–73.
- Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:196–201.
- Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:173–9.
- Wright T, Meyer R. Milk and eggs. In: Skypalal, Venter C, eds. *Food hypersensitivity*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009; 117–35.
- Vance GH, Grimshaw KE, Briggs R et al. Serum ovalbumin-specific immunoglobulin G responses during pregnancy reflect maternal intake of dietary egg and relate to the development of allergy in early infancy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1855–61.
- Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of maternal egg consumption on breast milk ovalbumin concentration. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1186–91.
- Boyano MT, García Ara MC, Martín Esteban M, Martín Muñoz F, Díaz Pena JM, Ojeda JA. Alergia a huevo. III Validación de los test diagnósticos. *Allergol Immunopathol* 1999;27: 115.
- Yunginger JW. Food Antigens. En: Metcalfe D.D., Sampson H.A., Simon R.A. eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Cambridge: Blackwell Science; 1997. pp. 49-65.
- Mandallaz MM, de Weck AL, Dahinden CA. Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk livetins in IgE mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87: 143-50.
- Roger A, Pena M, Botey J, Eseverri JL, Marin A. The prick test and specific IgE (RAST and MAST-CLA) compared with the oral challenge test with milk, eggs and nuts. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994; 4: 178-181.
- Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-8.
- Sampson HA, Albergo MD. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clinical Immunology* 1984; 74: 26-33.
- Menardo J, Bousquet J, Rodiere M, . Skin test reactivity in infancy . *J Allergy Clin Immunol* 1985; 74: 646-51.

- Bousquet J, Chané P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP System : A new automated specific IgE assay . J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 1039-43.
- Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica G, Romagnani S, Tursi A, Zanussi C. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. J Allergy Clin Immunol 1995; 96:580-7
- Personell and equipment to treat systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. Position statement. J Allergy Clin Immunol 1986;77: 271-3.
- Bock SA, Sampson HA, Atkins FJ, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure : a manual. J Allergy Clin Immunol 1988; 82; 986-97.
- Sampson. HA. Immunologically mediated food allergy : The importance of food challenge procedures. Ann Allergy 1988; 60: 262-9.
- Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1983; 71: 473-480.
- Moneret-Vautrin DA, Grilliat JP. Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires. Paris: Masson; 1983. pp 91-107.
- García MC, Boyano T, Martín M, Martín E, Díaz JM, Ojeda JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. Allergol Immunopathol 1996; 24 (Supl 1): 31-5.
- Sampson HA, Sacnlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. J Pediatr 1989; 115: 23-7.
- Ford RP, Taylor b. Natural history of egg hypersensitivity. Arch Dis Child 1982; 57: 649-52.
- Boyano MT, Martin M, Pascual C, Ojeda JA. Alergia a alimentos en el niño. II. Factores pronóstico y evolución a largo plazo. An Esp Pediatr 1987; 26: 241-5
- Cant A, Marsden RA, Kilshaw PJ. Egg and cow's milk hypersensitivity in exclusively breast fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. Br Med J 1985; 291: 932-5.
- Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food. Arch Dis Child 1983; 58:253-6
- Cantani A, Ragno V, Businco L. Natural history of IgE-mediated food allergy in fully breast-fed babies. Pediatr Allergy Immunol 1992; 2: 131-4.
- Bock AS. Natural history of severe reactions to foods in young children. J Pediatr 1985; 107: 676-80.
- Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Diaz JM, Martin M. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. Allergy Proc 1994; 15: 73-6.
- Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. Clin Allergy 1987; 17: 571-8.
- Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. J Pediatr 1996; 128: 834-40.
- Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2007; 120:1413-7.

- Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:387–91.
- Urisu A, Ando H, Morita Y et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:171–6.
- Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007; 62:758–65.
- Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:977–83.
- Escudero C, Quirce S, Fernandez-Nieto M, Miguel J, Cuesta J, Sastre J. Egg white proteins as inhalant allergens associated with baker's asthma. *Allergy* 2003; 58:616–20.
- Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmänn I, Wahn U. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 613-7.
- Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmänn I, MAS Study Group. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 61-7.
- Smith LJ, Muñoz-Furlong A. The management of food allergy. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. En: Metcalfe D.D., Sampson H.A., Simon R.A. eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Cambridge: Blackwell Science; 1997. pp 431-44.
- Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 13-9
- Liccardi G, Szépfalusi Z, Noschese P, Nentwich I, D'Amato M, D'Amato G. Allergy to chicken meat without sensitization to egg proteins: A case report. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 577-9
- Maat-Bleeker F, Van Dijk AG, Berrens L. Allergy to egg yolk possibly induced by sensitization to bird serum antigens. *Ann Allergy* 1985; 54: 245-8.
- Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, Kraft D, Ebner H. Egg yolk a -livetín (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 932-42.
- Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998: 101:33-7.
- Bruijnzeel-Koomen C, Otolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Voutrin D, Wütrich B. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
- Shaikh WA. Cetirizine: effective treatment for food (egg) allergy. *Allergy* 1996; 51: 275-6.
- Ansótegui IJ, Errigo E, Bellegrandi S, Paganelli R. Treatment of food allergy with low-dose vaccination. En: Wütrich B, Otolani C eds. *Highlights in Food Allergy. Monogr Allergy*. Basel: Karger; 1996. pp 241-5.
- Casimir G, Cuvelier Ph, Allard S, Duchateau J. Life-threatening fish allergy successfully treated with immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 103-5.

- Patriarca C, Romano A, Venuti A, Schiavino D, Di Rienzo V, Nucera E, Pellegrino S. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol* 1984; 12: 275-81.
- Miller JR, Orgel HA, Meltzer EO. The safety of egg-containing vaccines for egg-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 568-73
- Kelso JM. The gelatin story. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 200-2.
- Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 867-72.
- Nicklas RA et al. Avian based vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (supl): S491-2.
- James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1262-6.
- Bruno G, Giampietro PG, Grandolfo ME, Milita O, Businco L. Safety of measles immunisation in children with IgE-mediated egg allergy. *Lancet* 1990; 335: 739.
- Kemp A, Van Aspersen P, Mukhi A. Measles immunization in children with clinical reactions to egg protein. *Am J Dis Child* 1990; 144: 33-5.
- Puvvada L, Silverman B, Basset C, Chiaramonte LT. Systemic reactions to measles-mumps-rubella vaccine skin testing. *Pediatrics* 1993; 91: 835-6.
- Baxter DN. Measles immunisation in children with history of egg allergy. *Vaccine* 1996; 14: 131-4.
- James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE, Schwartz HJ, Sampson HA, Windom HH, Machtiger SB, Lensing S. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133: 624-8.
- Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 1994; 309: 223-5.
- Siegrist CA. Vaccination strategies for children with specific medical conditions: a paediatrician's viewpoint. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 899-904.
- Peters G, editor. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics Publications: 1997. p. 32-3.
- Mosimann B, Stoll B, Francillon C, Pécoud A. Yellow fever vaccine and egg allergy [letter] *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:1064.
- Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001; 138:306–10.
- Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000364.
- Carroll W, Burkimsher R. Is there any evidence for influenza vaccination in children with asthma? *Arch Dis Child* 2007; 92:644–5.
- Mosimann B, Stoll B, Francillon C, Pecoud A. Yellow fever vaccine and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:1064.

MESA 5 - DIAGNÓSTICO DE ALERGIA POR ALIMENTOS

Dra. Carolina Cabillas.

Medica Pediatra

Especialista en Alergia e Inmunología

Introducción

El primer desafío que tiene un médico frente a la consulta por alergia por alimentos es la disyuntiva sobre suspender o no el alimento sospechoso.

Esta determinación puede ser importante para el paciente, tanto a nivel social como nutricional. Estas implicancias, tendrán mayor importancia en caso de tratarse de un niño, en el que adoptar medidas de este tipo pueden tener un efecto directo sobre la calidad de su crecimiento y desarrollo.

¿Por qué hacer un diagnóstico preciso de alergia por alimentos?

- Elevada prevalencia.
- Elevada percepción pública.
- Mucha confusión en público y médicos.
- Alteraciones en la actividad diaria.
- Modificaciones en hábitos alimentarios.

Se calcula que el 6 % de los niños menores de 3 años y el 3 % de la población general padece una verdadera alergia alimentaria.

Además el público en general tiene una elevada percepción sobre la alergia alimentaria y hace recaer en los alimentos la responsabilidad sobre cualquier síntoma clínico.

Existe una gran confusión sobre las verdaderas alergias alimentarias de aquellas provocadas por fenómenos tóxicos o intolerancias de origen enzimáticas.

De esta manera, frente a la posible sospecha de una alergia alimentaria, es necesario conocer las medidas terapéuticas adecuadas minimizando las implicancias nutricionales y sociales que estas acarreen.

Reacciones por alimentos

Intolerancia alimentaria : es una reacción adversa a un alimento no relacionado a mecanismo inmunológico. (metabolismo del individuo o característica del alimento).

Alergia a alimentos:

- Mediado por Ig E (urticaria , angioedema).
- Mixto Ig E – celular (dermatitis atópica)
- No mediado por Ig E (Enterocolitis)

Métodos de diagnóstico en alergia alimentaria

1. Historia clínica.
2. Diario dietético.
3. Dieta de eliminación y desafío abierto.
4. Hemograma y Determinación de Ig E total.
5. Determinación de Ig E específica.
6. Testificación cutánea.
7. Test del parche.
8. Desencadenante doble ciego placebo controlada.
9. Biopsia (casos específicos).

HISTORIA CLÍNICA

Poco confiable (sólo el 40 % de las historias clínicas positivas se correlacionan con una prueba doble ciego placebo controlada positiva.), percepción errónea, depende del alimento y síntomas, el interrogatorio debe ser dirigido.

Aún con historia clínica convincente es conveniente realizar algún estudio confirmatorio para sustentar una estrategia de evitación.

La verdadera evitación alimentaria es un proceso muy dificultoso.

DIARIO DIETÉTICO

Complicado de realizar, requiere gran dedicación, igual tiene una interesante utilidad en el diagnóstico a los aditivos de los alimentos.

Elementos que se encuentran en diversos alimentos y que, a veces, evaden la sospecha diagnóstica.

DIETA DE ELIMINACIÓN

Extensamente utilizada en la práctica diaria. En muchas ocasiones son muy extensas, en calidad y tiempo. Puede tener implicancias en hábitos y nutrición.

Pese a todo tiene gran utilidad diagnóstica. Pero cuánto tiempo??? Depende.....I

Por ej : en la proctocolitis alérgica por leche de vaca tiene un efecto inmediato.

En asma inducido por alimentos puede ser prolongada hasta lograr un efecto clínico evidente.

Tienen utilidad en ciertas patologías :

- Proctocolitis inducida por alimentos.
- Enterocolitis inducida por alimentos.
- Enteropatía inducida por alimentos.
- Urticaria crónica.
- Alergia a aditivos de los alimentos (una dieta casera, sin productos manufacturados puede descartar o confirmar el diagnóstico).

Se debe confirmar con otra modalidad diagnóstica pero al menos indica una sospecha.

HEMOGRAMA E IGE TOTAL

Inespecífica, orientadora.

Eosinofilia elevada. Ig E elevada son indicadores de posibles alergias alimentarias en dermatitis atópica mal controlada, asma de difícil control, rinoconjuntivitis alérgica que no responden a tratamientos.

IGE ESPECÍFICA.

Específica para el alérgeno estudiado.

Sólo tienen la capacidad de detectar el Anticuerpo específico.

Cuando es positivo tiene alta correlación con la testificación cutánea y con el desencadenante.

Es la primera medida estrictamente dirigida al diagnóstico etiológico en el laboratorio.

CAP (Método que detecta Ac IgE específica contra un alérgeno determinado pero este Ac debe ser circulante).

Los puntos de corte no son los mismos para todos los alimentos, es económicamente cara , no todos los laboratorios cuentan con los reactivos necesarios, y no sustituye a la prueba cutánea ni a la desencadenante.

Es útil en el diagnóstico de:

- Anafilaxia.
- Urticaria aguda y crónica.
- Dermatitis atópica.

TESTIFICACIÓN CUTÁNEA

Es la herramienta de mayor uso por el alergista y constituye el paradigma en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Es barata, rápida, cómoda, útil cualquier alimento puede ser testificado (incluso alimentos frescos).

Descubre IgE específica unida a las células. La histopatología de la prueba cutánea tiene dos fases, inmediata y tardía. La fase inmediata se caracteriza por la unión del alérgeno a investigar a las moléculas de IgE en la superficie de mastocitos con la liberación de histamina y triptasa y otras sustancias neuroquinina A y sustancia P. La histamina es capaz de estimular la liberación de sustancia P desde las terminaciones axonales provocando un feedback positivo en la liberación de histamina a través de mecanismo inespecíficos.

La liberación de mediadores actúan sobre vasos sanguíneos provocando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular generando la pápula y eritema que caracteriza la positividad de este tipo de reacciones.

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

Las primeras células que llegan al sitio de la reacción se activan produciendo lactoferrina, IL 8 y RANTES que actúan incrementando el flujo de células al sitio de la reacción. Los eosinófilos y los linfocitos son los principales tipos celulares que se acumulan y activan en el sitio de la reacción y liberan histamina, calicreína, tromboxano B2, prostaglandina D2, leucotrieno C4, PAF e IL 5. Esta reacción se mantiene en el tiempo hasta 12-16 horas de realizada la prueba.

Es útil en:

- Sme alergia polen / alimento.
- Anafilaxia gastrointestinal.
- Esofagitis eosinofílica alérgica.
- Gastroenteritis eosinofílica alérgica.
- Urticaria aguda y crónica.
- Dermatitis atópica.
- Rinoconjuntivitis alérgica.
- Asma bronquial.

TEST DEL PARCHE

Es útil en patología mediada por células o mecanismos mixto (Dermatitis de contacto o atópica). Se utiliza con alimentos.

El parche se coloca durante 48 a 96 horas y busca reproducir la lesión sobre piel sana. Se aplica en el espacio vertebro escapular.

DESENCADENANTE PLACEBO DOBLE CIEGO CONTROLADA

- Gold standard en el diagnóstico. Busca reproducir los síntomas clínicos.
- Puede realizarse con cualquier alimento.
- Utilidad diagnóstica y de seguimiento.
- Contraindicada en anafilaxia.

Primero se debe realizar una dieta de eliminación previa con mejoría clínica.

Antes de cada administración de placebo o alimento se debe realizar la medición de los signos vitales y de pico flujo.

Durante la prueba se debe llevar un control clínico estricto.

Una vez terminada, si fue negativa, se debe observar ambulatoriamente por 48 horas.

Estas pruebas tienen un riesgo relativo, deben ser realizadas en un ambiente controlado para atender emergencias.

Útil para el diagnóstico de:

- Sme de alergia oral.
- Anafilaxia gastrointestinal.
- Esofagitis eosinofílica alérgica.
- Gastroenteritis eosinofílica alérgica.
- Proctocolitis inducida por alimentos.
- Urticaria aguda y crónica.
- Dermatitis atópica.
- Rinoconjuntivitis alérgica.
- Asma.

BIOPSIA EN ALERGIA POR ALIMENTOS

Diagnóstico de certeza, su uso está relegada a las condiciones en las que la aproximación diagnóstica de otra manera es imposible.

Útil en patología con perfil mixto.

Utilidad relativa en:

- Esofagitis eosinofílica alérgica.
- Enterocolitis eosinofílica alérgica.
- Proctocolitis inducida por alimentos.

Tiene indicación absoluta en las hipersensibilidades por alimentos.

- Enfermedad celíaca.
- Dermatitis herpetiforme.
- Sme de Heiner.

Conclusiones

Finalmente existen múltiples maneras de diagnosticar una alergia alimentaria.

Deben ser acordes a la fisiopatología de la enfermedad.

La interpretación debe ser realizada sobre la orientación clínica del diagnóstico del paciente. Debe ser un trabajo interdisciplinario con gastroenterólogos y anatomopatólogos.

En definitiva un correcto diagnóstico de alergia alimentaria es una necesidad en un paciente que presenta sintomatología compatible. Un diagnóstico equivocado puede llevar a cambios innecesarios en sus hábitos alimentarios y a modificaciones nutricionales sin fundamento que pueden provocar alteraciones a nivel social y médico.

Mesa 6 Diagnóstico en alergia a la proteína a la leche de vaca (APLV)

Dra. Cristina Diaz.

Dr. Jorge Lavrut

De acuerdo a el DRACMA. el diagnóstico de APLV comienza con la sospecha clínica y finaliza con el desafío oral progresivo y controlado, realizado bajo la supervisión del especialista.

Teniendo en cuenta que epidemiologicamente la percepción de alergia alimentaria es muy superior al diagnostico confirmado por desafio, es extremadamente importante confeccionar una historia clínica detallada, para confirmar médicamente la sospecha y eliminar otros posibles diagnósticos diferenciales.

Los principales síntomas de APLV son cutáneos, respiratorios y gastrointestinales.

Como herramientas diagnosticas contamos con:

- Un periodo de eliminación de la leche de la dieta, seguido de una introducción abierta.
- El uso de un diario de síntomas.
- Pruebas cutaneas, prick-test (PT) y pacht-test (PAT).
- Dosaje de AC. Ig E específicos en suero
- Desafío oral progresivo controlado.

Los principales aspectos de la **Historia Clínica** son importantes

- Edad de comienzo
- Naturaleza de los síntomas
- Frecuencia de la administración
- Tiempo transcurrido entre la ingestión y la aparición de los síntomas.
- Cantidad necesaria para producir síntomas.
- Método de preparación de la leche.
- Reproducibilidad de los síntomas.
- Intervalo desde la última reacción.
- Factores externos (ejercicio, stress).
- Diario de alimentación.
- Registros de crecimiento.
- Características de la alimentación inicial.
- Efectos de dietas de eliminación (soja, formulas, dieta materna).
- Intervenciones terapéuticas.

Es importante tener en cuenta los siguientes aspectos:

- ✓ La **APLV** es mas frecuente en niños pequeños, especialmente en aquellos con Dermatitis Atópica.
- ✓ Cuando un niño con **APLV** presenta “nuevas” o “múltiples” alergias alimentarias, lo más común es que exista una ingestión “oculta” de leche de vaca.
- ✓ Excepto las manifestaciones gastrointestinales, la mayoría de los síntomas aparecen minutos a horas después de la ingestión.
- ✓ Son poco frecuentes los síntomas subjetivos, como única manifestación de APLV.
- ✓ Es muy frecuente la confusión con Intolerancia a la Lactosa.

Puede ser de utilidad realizar un periodo de eliminación, seguido de una reintroducción abierta, no se recomienda cuando los síntomas iniciales fueron severos. **Sin embargo esto no elimina la necesidad de un desafío formal.**

Otra herramienta posible es el uso de un “**diario dietario**”, este método no suele ser muy efectivo ya que requiere la adherencia al mismo y esta modificado por la subjetividad, además **retrasa el diagnostico**.-

A) Los tests de sensibilización PT, PAT, y el dosaje de Ig E específica en sangre, pueden confirmar la presencia de AC. Específicos para la leche o alguna de sus fracciones, pero **por si solos no confirman el diagnostico de APLV**. Debido a la existencia de niños sensibilizados que no presentan síntomas y también de pacientes sintomáticos con pruebas negativas. Esto no significa una sorpresa, ya que es sabida la heterogeneidad de los mecanismos involucrados en la **APLV**.

B) El gold estándar en el diagnostico es la provocación bajo un protocolo **DBPCFC**. Sin embargo en niños pequeños un **desafío abierto** es considerado suficiente para el diagnostico, cuando se demuestran síntomas objetivos. Si aparecen síntomas **subjetivos** es necesario un **DBPCFC**.

EXPERIENCIA EN EL DIAGNOSTICO DE APLV EN LA UNIDAD DE ALERGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS

DR. PEDRO DE ELIZALDE

Basándonos en los lineamientos propuestos por el Dracma, utilizamos el siguiente procedimiento: Ante la consulta por sospecha a **APLV**, ya sea espontánea o por derivación, (de: pediatría, gastroenterología, dermatología y/o neumonología), realizamos un prick test con alergenitos comercializados de Leche entera, alfa-lacto albúmina, Beta-lacto globulina, caseína, soja, clara y yema de huevo, junto a testigo positivo (histamina) y testigo negativo (solución fisiológica).

Solicitamos **Ig E total y específica** para los mismos alergenitos.

Iniciamos prueba de provocación oral abierta progresiva y controlada, indicando **dieta de eliminación**, la que consiste:

- a) **En lactantes con pecho exclusivo:** dieta de eliminación materna con suplementación de Ca.
- b) **En aquellos alimentados con formula o con alimentación mixta** formula de aminoácidos libres.

Esto se realiza **durante 3 a 4 semanas**, con controles semanales para constatar la desaparición o persistencia de los síntomas.

A la **cuarta semana** se inicia desafío abierto progresivo y controlado.

El paciente es internado en hospital de día, con una vía intermitente, medicación disponible para tratar una posible reacción alérgica grave.

Se realizan controles de Frecuencia Cardíaca, Frecuencia Respiratoria, Tensión Arterial, Saturación de Oxígeno y registro de signos o síntomas.

Comienza el desafío dando a beber 20 CC de la leche de vaca adecuada a la edad del paciente.

Cada 20 minutos se duplica la dosis hasta llegar a 220 CC en total.

Previo al aumento de la dosis se realizan los controles y se verifica la aparición o no de síntomas. Una vez llegado a la toma total, permanece dos horas más en control, en el hospital de día. Siguiendo en su domicilio con la ingestión de la misma leche.

Se controla a las 24 y 48 hs siguientes y posteriormente una vez por semana hasta cumplir las 3 a 4 semanas del desafío.

En cualquier momento que aparezcan **síntomas se suspende el desafío y se confirma el diagnóstico**. Si en el periodo de 4 semanas **no** se repiten los síntomas iniciales se **descarta el diagnóstico de APLV**.

Mesa 7 Cuáles son los alérgenos más frecuentes en alergia alimentaria infantil y su diferencia con adultos

Dr. Miguel Alberto Marina

- Medico especialista consultor en Alergia e Inmunología.
- Jefe de la Unidad de Alergia. Hospital Presidente Perón. Avellaneda. Pcia. de Buenos Aires.
- Ex – Presidente de AAIBA drmigueldmarina@hotmail.com

Colaboradores:

Dr. Nicolás Ferrara: dr_nicolas_ferrara@yahoo.com.ar
Dra Verónica Carbone: vecarbone@yahoo.com.ar
Dra. Gisela Haberkorn: giselahaberkorn@yahoo.com.ar
Dr. Victor Farinango: vicmanx3@hotmail.com
Dr. Ricardo Caldara: rcaldara@fibertel.com.ar
Dr. Martin Quiroga Salcedo: drmartinquiroga@hotmail.com
Dr. Daniel Anchundia Reyes: danre_2010@hotmail.com

Resumen:

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

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

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

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

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

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

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

LA ALERGIA ALIMENTARIA puede ser mediada por:

- 1) mecanismos IgE dependientes
- 2) Mecanismos IgE independientes

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

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

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

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

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

IgE-----i-----no IgE

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

Fisiopatología:

Hay una hipersensibilidad a un antígeno alimentario ingerido en un paciente con predisposición genética o interrupción de la tolerancia oral en su tracto

gastrointestinal. Hay aumento de la IgE específica del alimento en cuestión, que se une con una elevada afinidad a los receptores Fc ϵ de los mastocitos y basófilos y los receptores de baja afinidad Fc ϵ de los macrófagos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y plaquetas. Esta unión libera histamina, prostaglandinas (PGE₂ y PGF₂ α) - responsable de las diarreas- y leucotrienes, provocando vasodilatación, espasmo del músculo liso e hipersecreción mucosa, dando lugar a los síntomas de hipersensibilidad inmediata.

El mastocito activado puede liberar citoquinas que intervienen en la respuesta tardía mediada por IgE. La ingesta repetida de un alérgeno alimentario específico estimula las células mononucleares para segregar el factor liberador de Histamina (HRF). Esta alteración está relacionada con la hiperirritabilidad cutánea de la dermatitis atópica del niño por alergia alimentaria.-

Incidencia:

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

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

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

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

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

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

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

Estudios realizados tanto en niños como en adultos indican que la reactividad sintomática a los alérgenos alimentarios a menudo se van perdiendo a través del tiempo, excepto para el maní, nueces y mariscos. Los alimentos están compuestos por proteínas, carbohidratos y lípidos. Los principales alérgenos alimentarios son glucoproteínas hidrosolubles con PM 10.000-60.000D. y son estables (no pierden su poder alérgico) al calor, ácidos y proteasas.

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

ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA (APLV)

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

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

ALERGIA AL HUEVO:

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

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

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

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

Diagnóstico:

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

Tratamiento:

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

Bibliografía:

- Adelman, Casale y Corren: “Alergia e Inmunología (Marban 2005, España)
- “Proceedings of the Nutrition Society” (2006, 65,412-417)
- “Epidemiological Factors in food allergy Immunopathogenesis” (Barranquilla, Colombia 2009, 25 (2): 258-279)
- JAMA2010: 303(18): 1848-1856.
- Lack G. Clinical Practice Food Allergy. New England Journal Medical, 2008: 359-125-126
- Gershwin,Naguwa, “Alergia e Inmunología (2006) Madrid España. 229-249

Mesa 8 SINDROME ALERGIA LATEX-FRUTA.

Dra. Lorena Ponzoni

Dr. Andrés Arraga

Descrito a principios de la década del '90 con un caso de alergia asociada al látex y banana; luego se sucedieron varios casos más y hacia 1994 se propuso la existencia del síndrome látex frutas.

La preocupación de este síndrome, estriba en el aumento de la alergia al latex y la gravedad de reacciones cruzadas con frutas; dado que el 50% de los pacientes que padecen esta alergia tienen reacciones graves (anafilaxia)

FRECUENCIA RELATIVA Y MANIFESTACIONES CLINICAS:

Entre los alimentos más frecuentes se encuentran: La palta, la banana, el kiwi y la castaña. Menos significativas son la papa y los mariscos.

En cuanto a las manifestaciones clínicas el 50% de los pacientes tienen urticaria y/o angioedema o síndrome de alergia oral. Pero lo llamativo es que el otro 50% padece anafilaxia, es decir (urticaria y/o angioedema mas compromiso vascular con hipotensión y/o con componente respiratorio con trastornos del sensorio). Esto hace tan peculiar este síndrome.

ALERGENOS RESPONSABLES:

1-proheveina o hev-b-6.01 (alérgeno mayoritario del látex) de 20 kda y sobre todo su dominio – n-terminal que es la heveina hev-b6.02 de 4,7 kda. Se trata de una proteína fijadora de quitina.

2-hev-b7 (patatina) responsable de la reacción cruzada látex patata.

3-las quitinasas de clase 1, que degradan quitina y organismos que infectan las plantas(proteínas de defensa) estas quitinasas de clase uno tienen dominio de heveina n-terminal(hev-b-6.02) .

Las quitinasas de clase 1 se inactivan por calor y es por este motivo que el síndrome látex-frutas se producen por alimentos no cocidos(crudos).

Las quitinasas de clase 2 no tienen dominio de heveina n-terminal.

El oxido de etileno se utiliza para madurar las frutas y es un potente estimulador de las quitinasas. El aumento de este síndrome se debe a la mayor de utilización de oxido de etileno y el aumento de la utilización del látex.

REFERENCIAS:

1. A.Pelaez Hernandez tratado de alergología 2007; 927(cap.80).
2. Kevin j.Kelly. Alergia al latex; 259(cap.16).

Mesa 9. REACCIONES CRUZADAS EN ALERGIA ALIMENTARIA

Luces y Sombras del Pasado y del Presente. Update 2011

Dr. Víctor Pinilla

INTRODUCCIÓN

Reactividad cruzada (RC) se produce cuando una inmune adaptativa respuesta a un antígeno en particular hace que la reactividad a otros antígenos que están estructuralmente relacionados con el inductor. Cross Reactivity representa una ventaja en la defensa contra las infecciones, sino que ha efectos negativos en algunos trastornos inmunológicos, la más notable de las cuales son las enfermedades autoinmunes y enfermedades alérgicas, en que tanto en el diagnóstico y el tratamiento puede verse afectado. La reacción antígeno-anticuerpo se basa en la distribución espacial complementariedad de los epítomos con el idiotipo. epítomos, que se componen de fragmentos de 5-7 aminoácidos se puede lineales o conformacionales, aunque estos últimos son más frecuentes y variable. El concepto de homología

se basa en el hecho de que la similitud de las secuencias observadas entre las moléculas surge de su origen común. Por lo tanto, comparten la misma función, por lo que debe conservar el mismo plegamiento global. En consecuencia, los aspectos que son esenciales para la estabilidad de la básico (de doble cadena β hélices, hélices α , β -hojas plegadas, y puentes de disulfuro) deben ser conservadas, y esto es posible con similitud de secuencia del 35%. Por el contrario, los lazos externos que están más expuestos y más inmunoglobulina casa (Ig) E epítomos están más abiertos a los cambios evolutivos. Las directrices de la OMS para la la predicción de la alergenidad de especificar que una proteína puede ser considera una reacción cruzada con un alergeno, si comparten al menos 35% de similitud de secuencias en un fragmento de 80 aminoácidos o identidad completa con un péptido de 6-8 aminoácidos de una alergeno. Sin embargo, dado que para los mastocitos y basófilos se active, es necesario que los anticuerpos IgE unidos a los receptores de estas células para reconocer más de dos epítomos con alta afinidad, Cross Reactivity entre la IgE y las células efectoras es poco probable si la similitud secuencial es inferior al 70%. Por lo tanto, CR es un fenómeno inmunológico que manifestación clínica, cuando esto ocurre, es la asociación de 2 o más alergias. La clínica y epidemiológica observaciones en las que las descripciones de los diferentes síndromes se examinan a continuación se basan permiten CR establecer entre las especies. Por lo tanto, los síndromes de CR hanse ha descrito entre las especies filogenéticamente cercanos, en la que parece que cuanto más corta la distancia taxonómica, mayor es la probabilidad de la RC. Sin embargo, CR también ha se han descrito entre especies filogenéticamente distantes. En estos casos, los alergenos responsables suelen ser Proteínas Homólogas pertenecientes a familias especificaciones de c moléculas. Con frecuencia, la reacción es causada por proteínas que se conservan muy bien desde un punto de la evolución de ver y que, dada su presencia generalizada, se han denominado ANALLERGENS. Por lo tanto, hay que tener en cuenta no sólo sólo la clasificación taxonómica de los organismos, sino también el clasificación molecular de los alergenos, ya que ambos desempeñan un papel clave papel en los sdme. de CR.

Garcia BE, Lizaso MT publica en el *J Investig Allergol Clin Immunol*;21(3):162-70 su posición referente en el síndrome de reactividad cruzada en la alergia alimentaria cuyo mecanismo subyacente está entre aquellos vinculados taxonomicamente o no. Según un trabajo de Hartz C, Lauer I, del Mar San Miguel Moncin M, Cistero-Bahima A, Foetisch K, Lidholm J, Vieths S, Scheurer S. publicado en por el *Int Arch Allergy Immunol* ;153 (4):335-46 llevaron a reveer

en zona Mediterránea la capacidad de unión de la IgE en los casos de reactividad cruzada y la potencia biológica de proteínas no específicas alergénicas que transfieren lípidos de melocotón, cereza y avellana entre ellos. Mostrando una sensibilización primaria a Pru p 3 y serológicas de reactividad cruzada con alimentos nsLTP en comparación con un Cor 8, *Rasaceae* nsLTPs mostró una fuerte capacidad de unión de IgE y su potencia indicando un patrón de epítopo diferente.

Otro enfoque en el síndrome de reactividad cruzada en alergia alimentaria lo expone el grupo de trabajo español del complejo Hospitalario de Navarra en Pamplona encabezado por García, MT Lizaso que lo dan a conocer éste año en el *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; Vol 21 (3): 162-170. El fenómeno inmunológico por el que se da la reactividad cruzada tiene consecuencias para el diagnóstico y tratamiento, siendo menester recalcar que hay un mecanismo subyacente cuando dichos alimentos están relacionados taxonómicamente o no.

Julie Wang quien trabaja en la División de Alergia e Inmunología, del Departamento de Pediatría, de la Escuela de Medicina del Monte Sinai en Estados Unidos concluye en su trabajo publicado *Curr Allergy Asthma Rep* 2010 July ; 10(4): 271–277. doi:10.1007/s11882-010-0116-0., que en dicho país la alergia alimentaria afectan en un 6% de los niños y entre el 3-4% de los adultos. Si bien hay varios estudios que han evaluado la alergia alimentaria, hay poca información sobre las mismas en su relación prevalencia a alergias alimentarias cuando son múltiples. Estimaciones de prevalencia de personas alérgicas a los alimentos múltiples es difícil de determinar porque los pacientes pueden evitar los alimentos adicionales para las preocupaciones relacionadas con la reactividad cruzada, pruebas positivas, o con antecedentes o reacios a introducir los alimentos que se sabe son alérgenos comunes. El diagnóstico se basa en una historia clínica exacta, IgE selectiva. Es importante entender las limitaciones de las pruebas disponibles y el papel que juega la reactividad cruzada entre los alérgenos. La evitación del alérgeno en grupos relacionados taxonómicamente o no en cuestión y el acceso a los medicamentos de emergencia son la piedra angular de la gestión en el manejo de ésta patología. Es de considerar también el trabajo multidisciplinario dado que la dieta, la prevención puede traer consecuencias nutricionales, de desarrollo pondoestatural y psicosociales.

En un trabajo multicéntrico, realizada en el Hospital de Niños de Boston, la Escuela de Medicina de Harvard, y la Universidad de Northwestern encabezado por Lisa M. Stutius y colaboradores en una visión retrospectiva fueron evaluados con Skin Prick Test a coco y sésamo, trataron de relacionar al coco, sésamo y las nueces en los niños en el que observan que aquellos niños sensibilizados con alergia al maní o frutos secos eran más propensos a ser más sensibles al sésamo pero no al coco. Los niños con historia clínica de alergia a las nueces de los árboles y cacahuetes llevaban más probabilidades de tener alergia al sésamo. **La HIPÓTESIS de la HIGIENE** ronda en el ámbito alérgico-inmunológico donde la excesiva y desmesurada limpieza lleva a la inhibición de el patrón TH1 liberando su accionar al linfocito TH2 para el desarrollo de la alergia y consecuentemente al sendero que se lo hace marchar al niño desde sus comienzos. Esto se pone de manifiesto por los estímulos inmunológicos desde muy temprano van a jugar un rol interactivo con los receptores Toll like llevando a un fenotipo tolerante. Penders y colaboradores en un trabajo llamado Koala, publicado en el año 2007 en *Gut*;56:661-667, expone su posición sobre los nacimientos por cesárea donde se altera el cronograma de la colonización bacteriana y por ende alta incidencia de trastornos atópicos en la descendencia.

Bager P y colaboradores en el *Clin Exp Allergy* del 2008 ;38:634-640, expone en un metaanálisis si los partos por cesáreas aumentaban el riesgo de atopía y/o alergia alimentaria

Opuestamente, Host A et al. Review Up-date. Pediatric Allergy Immunol 2008;19:1-4, sostiene que no hay evidencias que sean concluyentes en que si la dieta de exclusión indicada durante el embarazo y la lactancia ejerzan un efecto protector.

Estudios pioneros en ésta tematica marcaron un ícono y a la vez un horizonte donde aparece ya desde el año 1983 publicado en el Ann Allergy 51:296-299 por Businco y colaboradores como así también por su parte Lovegrove JA y colaboradores en I Br J Nutr 1994;71:223-238 que la dieta libre de maní,leche de vaca, huevo y pescado tanto en el embarazo como en la lactancia marca un efecto protector para prevenir la alergia alimentaria y la aparición del eccema.

Como contrapartida sobre lo investigado al presente Kramer MS,Kakuma R.Cochrane Database Syst. Rev.2006;(3): CD000133 refiere dar indicaciones a la embarazada para evitar los antígenos de las dietas en las madres de alto riesgo no reduce la posibilidad de enfermedades atópicas en los niños, dando concomitantemente la posibilidad de alterar la nutrición materno-fetal,pero coincide que esto reduce la aparición del eccema durante la lactancia. Por lo que se aprecia es que se necesitan más estudios sobre ésta temática.

Parte de los estudios vinculan la alergia alimentaria con el eccema. Y otro tanto en menor cuantía da la relación entre la alergia alimentaria y ésta nueva hipótesis que está ganando adeptos.

Según Cingi C,Demirbas D,Songu M un artículo publicado Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267 (9):1327-35 provee información sobre la relación de la rinitis con la alergia alimentaria. Mediada por reacciones IgE y celulares no dependiente IgE. Refiere 1-2% en los adultos y el 8% en niños menores de 6 años. Alergia alimentaria inducida por reacciones alimentarias causa de variedad de síntomas afectando la piel,tracto gastrointestinal y respiratorio. La rinitis no es un síntoma común,siempre acompañada de asma,urticaria,síndrome de alergia oral,y gastrointestinales.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata son de comienzo rápido y dentro de las primeras horas cuando realizamos el desafío a un alimento sospechoso y la gama de reacciones son digestivos o cardiovasculares estimado en un porcentaje menor del 30 se cree que la población en gral. presenta algún tipo de reacción a algún alimento en el transcurso de su vida. Si bien es conocido que la IgE es la que media y participa en la gestión de las reacciones a alimentos, dentro del contexto alérgico no es mayoritariamente su porcentaje. Cabe remarcar que aquellos niños con su impronta atópica y en piel como la descrita en dermatitis son los más vulnerables para el desarrollo de la alergia alimentaria e incluso se le suma a los inhalantes como factor de riesgo.

HIPÓTESIS CONTEMPORÁNEAS

VITAMINA D

Actúa sobre el linfocito T ,acorde al fenotipo Th1 o Th2. El exceso vitamínico favorecería la alergia mientras que su déficit daría lo inverso.Wjst M , Clin Mol Allergy 2005;3:7 refiere en su trabajo que la menor incorporación de éste suplemento Vitamínico en la dieta habría menos alergia. Pero para prevenir el raquitismo y haciendo uso de ésta vitamina incrementó los casos de alergia según la descripción que realizó hace unos años Lack G. que lo describe en su trabajo publicado como Epidemiologic risk for food allergy. JACI 2008;121:1331-1336

Milner JD et al. Pediatrics 2004;114:27-32 trabajando la citada hipótesis observó, allá por el 2004 que. El grupo de lactantes a los cuales se le suministraba en forma diaria vitamina D, aumentaba su alergia a alimentos.

HIPÓTESIS de las GRASAS

En la dieta el menor consumo de grasa animal y como contrapuesto la mayor incorporación de aceite vegetal conduzo al incremento de alergia. Ácidos grasos Poliinsaturados E 6 Ácido Linoleico que lleva a la producción de PGE2, éstos últimos reducen la producción de IFN por parte de los linfocitos, dando un aumento de IgE por los linfocitos B. y menor de E 3 Eicosapentanoico inhiben la producción de PGE2. Queriendosele atribuir al asma, eccema y rinitis alérgica. Hasta el presente ésta teoría necesita de mayor sustento observacional, experimental, etc.

HIPÓTESIS de los ANTIOXIDANTES

Según Lack G. en su extensor trabajo descripto en el Epidemiologic risk for food allergy. JACI 2008;121:1331-1336 ,considera que la vitamina C y B caroteno podrían tener efecto antiinflamatorio protector sobre el asma. De aquí que dietas mediterráneas sean vinculadas con menor índice de rinitis y asma.

J Investig Allergol Clin Immunol 2011;Vol.21(3):162-170

ALERGIA a las LEGUMBRES

La Reactividad Cruzada entre las diferentes especies de leguminosas es muy frecuente en pacientes alérgicos a un tipo de legumbre, Estados Unidos, (cacahuete o soja) no superó el 5%, España alergias infantiles a las leguminosas es lentejas (seguido de garbanzos), el 82% . asociaciones más frecuentes fueron: lentejas y guisantes (73%), las lentejas y los garbanzos (69%), el garbanzo y guisante (60%), arveja y maní (57%), y lentejas y el maní (50%). Más del 90% de los niños toleran grano verde. proteínas homólogas de almacenamiento presentes en las semillas de leguminosas y otras familias de plantas (frutos secos, sésamo y mostaza) Proteínas de almacenamiento se clasifica en edalbúminas (albúminas 2S o conglutins) y globulinas, que son a su vez dividida en globulinas 7S (vicilins) y globulinas 11S (glycines y legumins). Además, la proteína de transferencia de lípidos (LTP) se ha descrito en lentejas (Len c 3) y el maní (Ara h 9)

PLANTA de POLEN SÍNDROMES de ALIMENTOS

La alergia a Apiaceae (umbelíferas), el apio y sobre todo zanahoria (pero también de eneldo, hinojo, perejil, cilantro, y anís), se ha descrito en tres tipos de pacientes de acuerdo para su sensibilización a los pólenes. Los pacientes sensibilizados sólo a abedul: birch-apiaceae síndrome. Esto se ve principalmente en el centro de Europa. La cuadro clínico típico es el síndrome de alergia oral (SAO), que ocurre cuando los alimentos se ingieren crudos. La alergia a Apiaceae es secundaria a la polinosis y es debido a la presencia en estos los alimentos de proteínas que son homólogas a Bet v 1 (Api g 1 y Dau c 1) y con menor frecuencia a profi Lins. Pacientes sensibilizados a artemisa: artemisia apio, especias-síndrome que son alérgica a la Artemisia sin alergia concomitante a la de abedul, presentan reacciones sistémicas con frecuencia después de la ingestión de estos productos, tanto en crudo y cuando se cocinan. Proteínas homólogas de Arte v 60 kDa son sospechosos de ser responsable de esta Reactividad Cruzada .Pacientes sensibilizados al abedul y artemisa: abedul, apio- artemisia, especias síndrome la sensibilización a Artemisia polen y a los alimentos de la familia de las Compuestas (Lechuga y semillas oder sunfl), miel, maní, nueces, Rosaceae, tomate, y Brassica es decir, a una serie de alimentos que son taxonómicamente relacionadas. Los síntomas clínicos siguientes ingestión puede variar en la OEA con la anafilaxia, y la sensibilización. La relación entre los pólenes y la alergia alimentaria y el síndrome de alergia oral con el polen de los alimentos, se ve reflejada en

otra investigación de Katelaris CH que aparece publicada en el Curr Opin Allergy Immunol del 2010;10 (3):246-251 en el que la detección in vitro de éstos pacientes alérgicos con grandes paneles de alérgenos, va a cambiar la precisión diagnóstica que va dar como resultado en su mejor manejo.

SÍNDROME LÁTEX-FRUTA

Síndrome látex-fruta es la asociación de alergia al látex y alergia a los alimentos de origen vegetal, que afecta hasta un 50% de látex alérgica los paciente. Los alimentos más frecuentemente implicados son el plátano(28%), aguacate (28%), castaño (24%) y kiwi (20%). Con estos alimentos, los síntomas clínicos suelen ser graves, como es el caso con otros alimentos con menor frecuencia en relación con látex (fig, papaya,y el tomate), mientras que con la patata de las reacciones descritas son generalmente locales y de baja intensidad. La alergia al látex por lo general precede a la alergia a los alimentos, aunque esto no siempre es así. Con frecuencia, el espectro de las alergias a los alimentos aumenta con el tiempo. La base molecular más importante del látex-fruta. El síndrome es la homología entre el heveína (Hev b 6.02) del látex con la heveína como dominio N-terminal de la quitinasas de clase I de las plantas quitinasas de clase I de las plantas.(70% de identidad), aunque algunos determinantes de la arte catalítica de estas quitinasa. También puede contribuir a la Cross Reactivity de látex (con la posible quitinasa de clase I Hev b 11). Otros alergenicos que se han homólogos en los alimentos vegetales y por lo tanto son posibles causas de CR son Hev b 1 (homólogo de la papaína), Hev b 2 (glucanasas de plantas), Hev b 4),(glucosidasa plan Hev b 5 (proteína de kiwi ácido),Hev b 6 rábano prohevein) Hev b 6.03 (ganar patata y el tomate Hev b 5 (proteína de kiwi ácido),Hev b 6 rábano prohevein) Hev b 6.03 (ganar patata y el tomate las proteínas y las lectinas de plantas), Hev b 7 (papa patatina),Hev b 8. (profi Lins), Hev b 9 (enolases), (Mn superóxido superóxido). Hev b 12 planta LTP), y hevamine (clase III quitinasas vegetales).

SINDROME por LTPs

LTP son proteínas vegetales de defensa que están altamente conservadas y está presente en todos los órganos de la planta, incluyendo frutas, en cuyo la epidermis se encuentran en altas concentraciones. LTP son térmicamente estables y resistentes a la digestión péptica, como una resultado de lo cual se comportan como alergenicos total, sensibilizantes por ingestión y, a menudo causando reacciones sistémicas. Son los principales alergenicos de los frutos de la familia de las rosáceas. De acuerdo con la base de datos Allergome, junto con la LTP Rosaceae (Pru p 3 de melocotones, Pru ar 3 de albaricoque, Pru av 3 de la cereza, Pru d 3 de ciruela, Pru du 3 de almendra, un Fra 3 de fresa, Mal d 3 de la manzana, Pyr c 3 de pera y Rub i 3 de frambuesa), alérgenicos LTP han sido identificados en otras frutas (Ley 10 de c kiwi, Vit v 1 de la uva, Cit s 3 de naranja, Cit r 3 de mandarina, Cit l 3 de limón, Mus a 3 de plátano, Mor n 3 de mora, Pun 3 g de la granada), nueces (Jug r 3 de nogal, Cor a 8 de la avellana, Cas s 8 de la castaña, Hel un 3 de la semilla sunfl ODER), legumbres (Ara h 9 de maní, Len c 3 de lentejas, Pha v 3 de la judía blanca), otras semillas (Sin un 3 de mostaza), verduras (Lyc e 3 de tomate, Lac s de una lechuga, Aspa o una base de espárragos, Api g 2 de apio, todos los c 3 de cebolla, Dau c 3 de zanahoria, mascotas c 3 de el perejil, el Cro s 3 de azafrán, Bra o 3 de brócoli, Bra r 3 de nabo), y los cereales (Hor v 14 de la cebada, el Tri de 14 de el trigo, el Tri s 14 de espelta, Zea m 14 a partir del maíz, y Ory s 14 de arroz), así como el polen (Ole e 7, Par j 1 y 2, Par o 1, Arte v 3, Amb a 6, Pla a 3) y el látex (Hev b 12). Cross Reactivity ha sido observado con varios de estos alergenicos, aunque con frecuencia sin manifestaciones clínicas.

El principal desencadenante de sensibilización para la mayoría de los pacientes alérgicos de LTP parece ser melocotón, ya que suele ser la comida en producir síntomas, rara vez es

tolerada normalmente, e IgE los niveles son generalmente más altos para Pru p 3 que para otros LTP . Sin embargo, se pueden distinguir diferentes tipos de pacientes en relación con el número de LTP reconocidos por su IgE. Por un lado, tenemos a aquellos que sólo reconocen: 1.-LTP de la familia de las rosáceas, a menudo, sólo la Prunoideae subfamilia o incluso que a partir de los melocotones. 2.-En el otro extremo, que muchos pacientes con IgE reconoce una amplia gama de la LTP se mencionó anteriormente, no todos con la clínica tan significativa más allá de numerosos resultados positivos en las pruebas diagnósticas. Sin embargo, los pacientes en esta categoría informar sobre los síntomas clínicos en relación con muchos alimentos que no melocotón, entre los cuales el más común son de nogal y otros frutos secos. Estos pacientes también reconocen LTP a partir del polen de Artemisia y Platanus (Art. 3 y v Pla a 3), por lo que, en pacientes que son alérgicos al melocotón con la sensibilización a Pru p 3, los que también están sensibilizadas con el Art. 3 v parecen reconocer una amplia gama de alimentos LTP .

Del mismo modo, pacientes con alergia a la castaña y la sensibilización a Cas s 8 son sensibilizados a Artemisia . De la misma manera, los pacientes alérgicos a la lechuga con la sensibilización a Lac s 1 están sensibilizados a Platanus polen . Aunque la ruta exacta de la sensibilización en estos casos no está claro, la sensibilización a LTP de Artemisia y Platanus probablemente debería ser considerado como un marcador más que como un inductor. Pacientes sensibilizados a varios LTP experimentan reacciones que suelen ser graves con un mayor número de los alimentos y, con mucha frecuencia, el número de alimentos involucrados aumenta progresivamente. El riesgo futuro respecto a los alimentos a cual son sensibles, pero todavía tolerar no es predecible sobre la base de la similitud de las secuencias en la LTP, ya que, mientras que en los pacientes alérgicos al melocotón de la alergia concomitante a las nueces es mucho más frecuente de alergia a la pera, el porcentaje de similitud en sus secuencias de LTP es un 80% entre melocotón y pera, y el 18% entre el durazno y nogal. En consecuencia, estos pacientes constituyen un grupo de alto riesgo que tiene dificultades para manejar. Por tanto, es esencial que ser instruido acerca de los factores que pueden aliviar o agravar las manifestaciones clínicas de una alergia alimentaria latente y sobre auto-administración de adrenalina para el tratamiento de la anafilaxia.

ALERGIA a los FRUTOS SECOS

Aunque los frutos secos son un grupo no taxonomico de los alimentos, Cross Reactivity entre los diferentes frutos secos es frecuente. Entre 28% y 49% de los pacientes alérgicos al maní se ha demostrado que reacciona a otro reactividad clínica a más de una especie de caparazón duro se ve en un tercio de los pacientes y es más frecuente entre los frutos secos de la misma familia taxonómica, por ejemplo, el pistacho y anacardos y nueces y pacanas. Aunque la responsabilidad de cada alérgeno en Costa Rica no ha se definió, los alergenosen potencialmente responsables de la Cross Reactivity entre las semillas de diferentes proteínas de reserva, LTP, Lins Profi, homólogos de Bet v 1, y el oleosinas. Por otra parte, en la región mediterránea, una frecuente clínicos se ha observado la asociación entre la alergia al Frutas rosáceas y la alergia a los frutos secos. En estos casos, la base inmunológica probable es la sensibilización a LTP.

ALERGIA a MARISCOS

La alergia a Shellfi SH son un grupo heterogéneo y no taxonomica de invertebrados marinos como crustáceos y moluscos. Los alergenosen más frecuentemente implicados en las alergias. Dos clases taxonómicas son los tropomiosinas, que son proteínas estructurales en las células eucariotas Tropomiosinas presente en las células musculares de los invertebrados son clave para comprensión de la Cross Reactivity existentes entre las especies de la misma clase de shellfi sh (crustáceos, bivalvos, gasterópodos y cefalópodos), entre los crustáceos y

moluscos, y en tales invertebrados diversos como crustáceos, moluscos, ácaros, insectos y nematodos. La tropomiosina es por lo tanto una capacidad panalérgica de sensibilización, tanto por ingestión e inhalación. Cross Reactivity entre tropomiosinas de especies de la misma clase de shellfish es la norma. El riesgo de reacción con una segunda especie es de 75% en los pacientes alérgicos a una especie de crustáceos. El Cross Reactivity observada entre Los ácaros (Der p 10) y shellfish también es frecuente, sobre todo con crustáceos y, en menor medida, con los moluscos y los insectos. Además, otros aún alérgenos identificados podría estar implicado en la República Checa entre los ácaros y crustáceos y los caracoles. También ha habido informes de alergias selectiva especies de shellfish mierda en la que los factores desencadenantes son otros alérgenos que tropomiosinas.

LA ALERGIA a los HUEVOS

CR entre los huevos de diferentes especies de aves CR entre las proteínas de diferentes especies de aves es frecuente, aunque las implicaciones clínicas no han sido estudiado de forma sistemática. La alergia a los huevos de pato y ocasiones alergia al huevo de gallina se ha descrito como excepcionales. Por lo tanto, una vez que el diagnóstico de la alergia a los huevos de un ave se ha hecho, otros huevos deben evitar, al menos hasta que la tolerancia ha sido probado en condiciones controladas.

ALERGIA a la LECHE

Cross Reactivity entre las proteínas de leche de diferentes mamíferos entre las proteínas de la leche (α -lactoalbúminas, β -lactoglobulina, y caseínas) de vaca, búfalo, ovino y caprino está muy extendida, como se ha demostrado en estudios in vitro y el desafío pruebas. Así, el 92% de los pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca mostraron una reacción a la leche de cabra. En contraste, sólo el 4% de los niños con alergia a la leche de vaca mostró reactividad clínica a la leche de yegua. Leche de Burra y la leche de camella, también parecen ser menos alérgica que la leche de vaca. Sin embargo, a partir de una punto de vista práctico, una vez que el diagnóstico de alergia a la leche de un mamífero se ha establecido, la leche de otros los mamíferos se debe evitar por lo menos hasta que la tolerancia puede ser prueba bajo condiciones controladas, con buena tolerancia se más común para la leche de équidos. Sin embargo, hay han sido los informes de la alergia a la leche de oveja y cabra sin alergia a las proteínas de la leche de vaca. CR entre la leche de vaca y ternera Entre 10% y 20% de los niños alérgicos a la leche de vaca también son alérgicos a la ternera, por el contrario, el 93% de los niños alérgicos de carne de ternera también son alérgicos a la leche. La base molecular de este sdme es la alergia a la albúmina sérica bovina, que es al menos parcialmente termolábiles. Teniendo en cuenta que la alergenidad a la albúmina sérica bovina se reduce por calentamiento, el probabilidad de las reacciones clínicas es menor si la carne está bien cocido. En la práctica, el consumo de carne de vaca debe sólo se limita en la vaca de leche alérgica pacientes con antecedentes de síntomas clínicos de la ternera. La Academia Americana de Pediatría recomienda retrasar la administración de leche de vaca hasta el año de vida, huevo hasta los 2 años, maní, huevos y pescados hasta los 3 años (AAP. Food sensitivity. Pediatric Nutrition Handbook; 2004:593-607), por su parte Murano A y colaboradores en su ponencia ante la EACCI sostiene la necesidad de retrasar la introducción de alimentos sólidos a partir de los 6 meses (Part III. Pediatric Allergy Immunol 2004;15:291-307)

LA ALERGIA a las CARNES

Los alérgenos mejor caracterizada en las carnes son las **albúminas** de vaca y pollo) y las (Igs) INMUNG, aunque se han recibido informes ocasionales que incluyeron los alérgenos otros (**Actina, miosina, tropomiosina y α -parvalbúmina**) En la base de la sensibilización a estos alérgenos, es posible establecer tres modelos de CR o cosensitization: a) CR entre las

carnes de especies relacionadas. Los pacientes con alergias a la carne de un mamífero puede mostrar reacciones a la carne de otros mamíferos y las personas con alergia a la carne de aves de corral pueden mostrar reacciones a la carne de aves de otros. b) CR entre las carnes y otros alimentos de origen animal (Leche y huevo). Como se mencionó anteriormente, entre el 10% y 20% de los niños alérgicos a la leche también son alérgicos a la carne de bovino origen y el 93% de los pacientes alérgicos a la carne de origen bovino se también alérgicos a la leche. Los pacientes alérgicos a la carne de aves de corral con frecuencia presentan el síndrome de huevo de aves. c) CR entre la carne y la caspa de los animales. Albúminas de mamíferos se encuentran en los tejidos animales y varias secreciones como la carne, la piel y la leche y se conservan bastante bien en diferentes especies de mamíferos. La coexistencia de ambas las circunstancias llevan a los fenómenos CR, tales como gato-cerdo. El síndrome (alergia a la carne de cerdo en los pacientes con problemas respiratorios alergia a la albúmina del gato Fel d 2), la alergia a la carne de cordero con la sensibilización a los gatos, o alergia a la carne de caballo asociados con alergia respiratoria al hámster o un gato. Un cuarto tipo de CR con carnes no tiene la sensibilización frente a un alérgeno proteína como sustrato molecular, sino más bien un factor determinante de glúcidos, la galactosa- α -1,3-galactosa que está presente en las proteínas de mamíferos no primates. Estos hidratos de carbono también han sido considerados responsables de anafilaxia inducida por el cetuximab, un anticuerpo quimérico (humano / ratón) anticuerpo monoclonal que se usa para tratar el cáncer colorrectal metastásico cáncer y cáncer de cabeza y cuello. Este agente también contiene galactosa- α -1,3-galactosa y se ha propuesto como un reactivo para la detección de este tipo de sensibilización, ya que la piel pruebas con extractos de carne suelen ser negativos. El más notable clínico característico es la aparición tardía de los síntomas, que son a menudo graves. Por otra parte, la distribución geográfica de anafilaxia por la carne se superpone con la de las más frecuentes reacciones anafilácticas al cetuximab. Un estudio de las reacciones a cetuximab encontró que, en algunas áreas, hasta el 18% de los tratados.

CONCLUSIONES

Establecer la alergia por un lado, la reactividad cruzada por el otro, los antecedentes, los datos clínicos, los exámenes complementarios de los que se disponen y de los que se pueden llegar a hacer en nuestro ámbito laboral, nos enfrenta a posturas controversiales sobre lo que se sabe, lo que se estudió y lo que se puede o lo que se debe aplicar pero lo cierto es que ante la diversidad de patología en nuestra consulta diaria investigar si corresponde a un niño en su marcha alérgica respiratoria de sibilancias, rinitis, eccema, urticaria, estamos frente una patología única, genuina de algún órgano o sistema o si es el resultado de una mezcla del bagaje genético, dieta, la combinación de ambos y si la higiene con su hipótesis participa en la génesis del niño que tenemos frente en el consultorio. Hay un estudio de Zutavern A et al, publicado en el Pediatrics 2008;121:44-52 en el que relaciona la introducción de alimentos sólidos y la aparición de enfermedades atópicas asma, rinitis, eccema y sensibilización a inhalantes.

En un enfoque multidisciplinario donde participan Pediatras, Médicos de familia, Generalistas y con la colaboración del Obstetra en remarcar el conocimiento de la historia familiar, antecedentes y cuadro clínico de la madre y del niño, la intervención temprana radica en: Evitar el hábito tabáquico y alimentos potencialmente alérgicos durante la gestación y lactancia. Romper el viejo mito en la introducción temprana "para que se vaya acostumbrando según el precepto familiar rehusando de introducir precozmente aquellos alimentos que son reconocidos por su alergenidad, y también el uso de la mamadera y que sin lugar a duda va a repercutir en diferentes órganos y sistemas en los cuales va a ser el target en su marcha atópica que está signada por su carga genética y factores medioambientales entre ellos la alimentación en su primer año de vida. El conocimiento en el

reconocimiento y manejo básico de la dermatitis atópica. Por lo que sería ideal contemplar el uso de ser necesario de fórmulas hidrolizadas en aquellos lactantes que deben prescindir de la lactancia materna o se les debe complementar para satisfacer su demanda alimentaria o social por madres que trabajan o cursan alguna enfermedad que les impide amamantarlos. Y en consonancia con las recomendaciones de la Academia Americana y Europea de Pediatría sería menester demorar la introducción de sólidos hasta los seis meses incluso aquellos rotulados como menos alergénicos. Así también hacen énfasis de evitar las dietas de eliminación de alimentos esenciales durante el embarazo para el normal desarrollo del feto en la gestación.

Hace varias décadas, los campesinos que me trajeron al mundo, me legaron la **gratitud** como un sublime tesoro.

Según un viejo adagio popular "los amigos se hacen en la infancia o en el dolor".

Además de colegas, el destino hizo que encontrara en cada uno de Uds., una familia, porque me dieron su corazón, iluminando el mío cuando intentó apagarse.

Para Daniel, Verónica y su esposo Héctor, Ana, Darío, Enrique,

Agradeciendo desde el alma, vivirán en mi espíritu por el resto de mis días.

Dr. Víctor Hugo Pinilla

Mesa 10 Reacciones adversas frente a aditivos alimentarios

Dra Laura Muriel Cifré

- Médica pediatra ex residente de la Policlínica Bancaria 1998/2002.
- Especialista en alergia e inmunología clínica U.B.A ex alumna de AAIBA
- Actual médica Alergista de la ciudad de Dolores Pcia. de Bs As.

La industria alimentaria sigue en crecimiento, el aumento de la producción, acompañado de las largas distancias que recorren los alimentos y las exigencias respecto a la fecha de vencimiento, demandó recursos que aseguren un producto final apto. Tanto sea desde el punto de vista de la seguridad y calidad (bacteriológica , química, y organolépticamente adecuada y estandarizada). El uso de aditivos contribuye para este fin.

Se define como aditivo, según el código alimentario argentino C.A.A, Mercosur, cualquier ingrediente agregado a los alimentos intencionalmente, sin el propósito de nutrir, con el objeto de modificar las características físicas, químicas, biológicas o sensoriales durante la manufactura, procesado, preparación, tratamiento, envasado, almacenado, transporte o manufacturación. No incluye contaminantes o sustancias nutritivas que se incorporan a los alimentos para mantener y mejorar sus propiedades nutritivas.

Los aditivos solo pueden ser agregados a los alimentos que específicamente se indican en el Código Alimentario Argentino y únicamente los autorizados en el mismo.

La cantidad de un aditivo autorizado agregado a un producto alimenticio será siempre la mínima necesaria para lograr el efecto lícito deseado. Los valores están estipulados con suficiente margen de garantía para reducir al mínimo todo peligro para la salud en todos los grupos de consumidores. Respetando dichos valores no habría posibilidades de provocar reacciones adversas para la salud.

La administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) recuerda a la población en general la importancia de leer en detalle los rótulos de los alimentos que consumen y conocer así los ingredientes y aditivos con los cuales han sido elaborados.

En ningún caso deben agregarse para engañar al consumidor o encubrir errores de elaboración ni disminuir en exceso el valor nutritivo de un alimento.

En la rotulación de todo producto alimenticio, adicionado de aditivos de uso permitido, deberá hacerse constar su presencia, formando parte de la lista de ingredientes. Esta declaración constará de:

- a) Función principal o fundamental del aditivo en el alimento.
- b) Su nombre completo, o su número INS(*) o ambos.

(*) (Sistema Internacional de Numeración, CODEX ALIMENTARIUS FAO/OMS)

La codificación Europea designa a los aditivos por la letra E seguida por las cifras de centenas que indica el tipo de función fundamental que realiza el aditivo.

CLASIFICACIÓN:

Clasificación de los aditivos según su función		
Grupos	Tipos	Definición
1) Evitan alteraciones químicas o biológicas	a-Conservadores b-Antioxidantes y sinérgicos de antioxidantes	a-Impiden o retardan la alteración de los alimentos microbiológica o enzimáticamente b-Retardan la alteración por oxidación
2) Modifican características organolépticas	a-Colorantes b-Aromatizantes/saborizantes c-Resaltadores de sabor d-Edulcorantes artificiales	a-Confieren, intensifican o restauran el color b-Capaces de dar o reforzar el aroma, sabor o ambos c-Intensifican el sabor d-Sustancias distintas al azúcar que aportan sabor dulce
3) Mejoran el aspecto y características físicas	a-Estabilizantes b-Espumantes c-Emulsionantes d-Espesantes e-Gelificantes f-Antiespumante g-Humectantes h-Antihumectante i-Mejoradores de harinas j-Leudantes químicos k-Glaseantes l-Antiapelmazante m-Agente de firmeza o texturizados	a-Mantienen una dispersión uniforme de dos o más sustancias inmiscibles b-Posibilitan la formación o mantención de una dispersión uniforme de una fase gaseosa en una líquida o sólida c-Mantienen uniforme la mezcla de dos o más sustancias inmiscibles d-Aumenta la viscosidad del alimento e-Aportan textura a partir de la formación de espuma f-Previenen o reducen la formación de espuma g-Protegen al alimento de la pérdida de humedad ambiente h-Disminuyen la humedad relativa y/o facilita la dispersión del polvo i-Mejoran la actividad tecnológica de las harinas j-Liberan gas k-Dan apariencia brillante en la superficie l-Reducen las características higroscópicas de los alimentos, disminuye la tendencia de las partículas a adherirse una con las otras m-Mantienen los tejidos vegetales firme o interactúan con las pectinas
4) Mejoradores o correctivos	a-Reguladores de acidez b-Acidificante c-Gasificante	a-Alteran o controlan la acidez o alcalinidad de los alimentos b-Aumentan la acidez, aporta gusto ácido c-Producción de gas CO ₂

El hecho de que los aditivos alimentarios puedan provocar efectos secundarios ha sido un tema de controversia, y aunque se ha demostrado que los aditivos alimentarios muy raramente provocan verdaderas reacciones alérgicas (inmunológicas) existen algunos más frecuentemente asociados, a las mismas entre los que se encuentran los que se describen a continuación:

Aditivos que evitan alteraciones químicas o biológicas

CONSERVANTES:

Dentro de los procesos de conservación se distinguen dos grupos:

- Conservación por procedimientos físicos.
- Conservación por procedimientos químicos.

Los físicos incluyen la esterilización, la pasteurización, la refrigeración, la congelación la deshidratación y el ahumado son sistemas naturales e inocuos sobre los cuales no nos referiremos en este texto.

Muchos productos deben ser adicionados con conservadores químicos que en general refuerzan los físicos, y sobre estos recae nuestro interés.

Sulfitos:

Son utilizados en alimentos bebidas y medicamentos que comparadas con la cantidad utilizada en los alimentos, los productos farmacéuticos contienen cantidades de sulfitos muy pequeñas

Estos compuestos tienen uso como conservantes (antimicrobiana) son útiles como agentes esterilizantes para envases de alimentos y equipos de fermentación, también se les atribuye una capacidad antioxidante aunque no permitido en USA por la FDA. Se los utiliza también como acondicionadores de masa para la elaboración de galletas bizcochos pizzas congeladas y tortas.

Son utilizados también en el control del oscurecimiento enzimático, en champiñones frescos, guacamol, papas peladas, manzanas cortadas y camarones y en la inhibición del oscurecimiento no enzimático en vinos, frutos secos, hortalizas, vinagre zumo de uva blanca papas deshidratadas y coco.

En la producción de cerezas al marrasquino, los sulfitos se utilizan para blanquear la fruta antes de inyectar colorante rojo y en el maíz descascarado y molido

El mecanismo responsable de la sensibilidad a los sulfitos no está suficientemente aclarado, existen hipótesis, (generación de dióxido de azufre, mecanismos mediados por Ig E, déficit de sulfito oxidasa e hiperreactividad bronquial).

Habitualmente, el típico paciente asmático sensible a sulfitos no presenta atopía y tiene rinosinusitis crónica de tipo vasomotor. Esto individuos se diferencian de los que tienen sensibilidad a la aspirina por la falta de pólipos nasales y de eosinofilia. Aunque los individuos asmáticos corticodependientes son los que tienen una mayor incidencia de

resultados positivos en las pruebas de provocación con sulfitos, no son el único grupo de riesgo.

Los productos farmacológicos que contienen sulfitos son: adrenalina, anestésicos locales (lidocaína, procaína), corticoides (dexametasona, hidrocortisona, betametasona), dopamina, noradrenalina, aminofilina, isoproterenol y meperidina.

Los alimentos que contienen la mayor concentración de este aditivo (más de 100 ppm) son, las frutas secas. Jugo de limón, vino, melazas, jugo de Chucrut y Jugo de uva.

Se relacionan con ellos anafilaxia, angioedema, dermatitis de contacto y asma.

Nitratos y Nitritos:

Actúan solamente sobre bacterias y no afecta al crecimiento de hongos ni levaduras. El interés práctico de la conservación de alimentos con nitritos recae en su acción contra el clostridium y por lo tanto contra la formación de toxina botulínica. Se utiliza esencialmente en productos cárnicos son responsables del color rojo- rosaceo de los productos cárnicos curados en crudo y de los productos cárnicos curados tratados por calor. Los nitritos retardan la oxidación de los lípidos y por lo tanto la producción de aromas indeseables en carnes curadas, se utilizan también en productos lacteos como el queso y en productos pezqueros dado que se aplican como conservador del color rosado como es el caso de la anchoa. Se describen en la bibliografía urticaria como reacción adversa.

Parabenos

Se utilizan para productos de panadería, confituras ,yogur ,dulces ,jugos ,gaseosas, encurtidos subproductos de frutas y salsas. Dentro de este grupo se encuentra el metilparabeno.

Se relacionan con ellos cuadros de rush urticariano por ingestión, dermatitis de contacto por cosméticos, dado que en la industria cosmética (cremas) se utiliza este conservante.

Benzoatos

El acido hidroxibenzoico se utiliza en general en alimentos ácidos, jugos, gaseosas, confituras, yogur y dulces y están descriptos para este conservante, casos de urticaria, angioedema y asma.

RESALTADORES DEL SABOR:

Glutamato monosódico:

Se lo encuentra en fiambre, conservas, mayonesa y caldos deshidratados, dado que intensifican o exaltan el sabor actuando sobre las papilas gustativas.

En algunas culturas se utiliza el glutamato como condimento junto con el cloruro de sodio. Se han descripto alergias debido a su consumo. Sind del restaurante Chino que incluye palpitaciones, temblor muscular facial lagrimeo, fasciculación periorbital, ardor y rash en el cuello, pecho y extremidades. Entumecimiento del cuello y manos. Síncope dentro de los 20

minutos de la ingesta. Además de este síndrome se describen urticaria, angioedema y asma como reacciones alérgicas al mismo.

COLORANTES:

Pueden ser de origen vegetal o artificial, son estos últimos los de síntesis los responsables de los casos de reacciones alérgicas, en especial se encuentra bibliografía sobre la tartracina

Tartracina:

La tartracina es un colorante artificial amarillo que puede provocar reacciones en personas sensibles, entre los síntomas que se asocian a los mismos están las manifestaciones cutáneas (urticaria, púrpura, dermatitis), rinitis y asma con una incidencia muy baja.

En los años 70, algunos investigadores sugirieron que la tartrazina podría tener alguna relación con la hiperactividad. Los estudios científicos no han demostrado que haya relación alguna entre dicho colorante y los problemas de comportamiento ente ellos y la hiperactividad.

Aunque actualmente existen preocupaciones que oscilan entre el buen desarrollo de los niños y los colorantes naturales.

Esta preocupación surgió a raíz de un estudio encargado por la Agencia Británica de Seguridad Alimentaria a la Universidad de Southampton, sobre colorantes alimentarios. En dicho estudio se encontró una relación estadística entre ciertas combinaciones de colorantes artificiales utilizadas en las bebidas refrescantes y en otros productos consumidos por los niños, y un incremento de la hiperactividad infantil.

Bibliografía:

1. **Breakey J. The role of diet and behaviour in childhoor. J. Paediatr.Child Health 1997;33:190-94**
2. **Bock S, Sampson SA, Atkins FM et al. Double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC)as an office procedure: a manual. J. Allergy Clin. Inmunolol. 1988;82:986-97.**
3. **Sicherer SH Food**
4. **Alimentos Introducción Técnica y Seguridad Roxana Medin Silvina Medin.**
5. **Granotec Nutrición y Biotecnología Para la salud .Septiembre 2011.Aplicación de colorantes naturales en alimentos.**
6. **Sociedad Argentina de Obesidad y trastornos Alimentarios, Comisión directiva en especial Lic Marcela Manuzza.**

Mesa 11 Enfermedad celíaca, actualizaciones y diagnóstico. Dr. Armando Andreone.

ENFERMEDAD CELIACA (E.C.) ¿CON QUE TERAPIA CONTAMOS?

Dr. Andreone Armando

- Neonatólogo-Pediatra
- Alergólogo-Inmunólogo
- Integrante de la Asociación Celiaca Argentina
- Miembro de la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires"

La enfermedad celiaca o celiaquía, también conocida como esprue Celiaco, enteropatía sensible al gluten o esprue no tropical es una inmunoenteropatía con intolerancia alimentaria permanente al Gluten de Trigo (alfagliadina), Cebada (hordeína), Centeno (secalina) Triticale (producto híbrido de trigo y centeno); con respecto a la Avena en estado puro no parece influir en el desarrollo de la enfermedad, pero en nuestro país por los procesos de siembra cosecha, industrialización, es muy común su contaminación con semillas de trigo; por tal causa podemos decir que es una intolerancia permanente al Gluten de Trigo-Avena-Cebada-Centeno TACC

Cumple con los criterios de las enfermedades autoinmunes:

- A) Predisposición genética (HLA-DQ2 Y DQ8)
- B) Factor exógeno desencadenante (GLUTEN) ambiental
- C) Presencia de autoantígenos (TRANSGLUTAMINASA T.)

La intolerancia en los predispuestos(causa no aclarada)lleva a una alteración en la respuesta inmune que hace que el organismo reconozca como extraño al Gluten y genere anticuerpos contra él. Aceptado por las Guías de la Organización Mundial, la EC estaría causada por la activación en la respuesta del sistema inmune:

- 1) Mediado por células(célulasT CD8+/CD4-), este hallazgo en la biopsia de ID es patognomónico de EC activa
- 2) Humoral (células B) con la síntesis de Ac-IgA/IgG: antigliadinas, antiendomiso, antitransglutaminasa. Todo esto lleva a que se presenten una serie de procesos patológicos como:
 - A) Lesión anatómica en el intestino delgado: mucosa duodenoyeyunal produciéndose el clásico SMA.;

- B) También hay afectación de otros órganos y sistemas que explicarían los otros síntomas extra intestinales (piel, corazón, SNC, hígado) por lo que ha permitido definirse a la EC como un desorden multisistémico.

Epidemiológicamente la EC afecta tanto a niños como adultos, con una relación mujer/varón de 2/1, es más prevalente en Europa y en los que fueron sus dominios sociales y culturales; en nuestro país la incidencia es de 1/100 a 1/150(tendencia mundial) ; debe tenerse en cuenta que por cada caso diagnosticado hay 9 ocultos, por lo que se estima que en Argentina habría 400.000 posibles celíacos; 40.000 que la padecen; 360.000 asintomáticos o silentes que la ignoran. Por lo que el Primer Objetivo debería ser el: Diagnostico temprano y rápido de los que son sintomáticos y la padecen, e ir en búsqueda de los que están en aparente estado de salud. Para lograr este objetivo se debe recordar las formas de Presentación Clínica, como el uso de la ficha de Criterios Clínicos.

Formas Clínicas: la mayoría de los expertos están de acuerdo con la siguiente clasificación:

1) CLÁSICA: fundamentalmente síntomas gastrointestinales

Florida Aguda: SMA. Agudo, las 3 D(diarrea-dist.abd.-desnut.)

Florida Crónica: SAM. Crónico, con baja talla ,signos carenciales en piel, mucosas y faneras

- 2) ATÍPICA: fundamentalmente síntomas no gastrointestinales; mono u oligosintomática; signos tales como: Anemia - Menarca tardía - Abortos espontáneos – Infertilidad - Aftas orales – Hipertransaminasemia - Artritis/artralgias – Epilepsia - Osteopenia/osteoporosis - Talla baja-Hipoplasia del esmalte dental - Dermatitis Herpetiforme - Neuropatía periférica - Ataxia-S.psiquiatricos - Trastornos de la coagulación.
- 3) SILENTE O ASINTOMÁTICA: se observa en los familiares directos, síntomas escasos a pesar de una lesión intestinal característica (hallazgo de screening-hallazgos endoscópicos)..
- 4) LATENTE: no presenta atrofia vellositaria con la ingesta regular de gluten , buen estado general.
- 5) POTENCIAL: con marcadores genéticos, ambiente; pero no la padece.
- 6) REFRACTARIA: se considera una complicación de la EC, con cuadro florido, severo, que no remite a los 6 meses de instaurado el tratamiento
- 7) Debemos recordar que en un 15 a 30% de los EC (tanto en niños como en adultos) pueden presentarse con Enfermedades Asociadas y entre estas figuran: Diabetes tipo I, Síndrome de Down, Tiroiditis autoinmune, Sind. De Sjögren, Hepatitis crónica autoinmune, Alopecias, Ataxias por gluten, Enf. de Dúhring, Urticaria crónica autoinmune, Vitiligo.

Criterios Clínicos: relacionando y sumando diferentes signos y síntomas ayudan a pesquisar al celíaco, se clasifican en tres grupos(veer Ficha)

1) Criterios Mayores: referentes a todos aquellos signos o síntomas relacionados con la mala absorción.

2) Criterios Incluyentes: referente a enfermedades de carácter autoinmune genéticas u otras que están directamente asociadas a la celiaquía

3) Criterios Menores: referente a los síntomas clínicos.4)Criterios Exclusivos: referente a los marcadores serológicos, estos por si solos, aun en ausencia de 1-2 y 3, nos deben hacer sospechar en EC

DIAGNOSTICO POR LABORATORIO:

Incluye Pruebas clásicas y Pruebas específicas; las primeras se refieren a las pruebas de absorción alterada:

- 1) P de Van de Kamer;
- 2) Esteatocrito;
- 3) Test de la D-xilosa(prueba resagada)
- 4) Clearance de Alfa1 antitripsina en materia fecal;
- 5) Hb,y Albumina sérica.

Las segundas se relacionan con los marcadores serológicos, los anticuerpos disponibles hoy para esta enfermedad son:

- Anticuerpo Antigliadina IgA(AGA- IgA)/IgG (AGA-IgG)
- Péptidos deaminados de Gliadina (DPG o AGA-II) IgA e IgG(estos presentan una sensibilidad y especificidad mucho más alta que los AGA)
- Anticuerpo Antitransglutaminasa tisular IgA(tTG-IgA) o IgG
- Anticuerpo Antiendomiso IgA(EmA-IgA, la más alta exactitud diagnóstica) o IgG

Los AGA-II y los tTG deberían ser los anticuerpos utilizados en la actualidad; pero destacamos que ninguno de ellos omite el paso final en el diagnóstico: la BIOPSIA de INTESTINO DELGADO.

Solo la Endoscopia con B.de ID.más una serologia positiva de la EC brindan un diagnóstico definitivo (FIG. I).

En la EC. la mucosa del intestino delgado se afecta en sentido decreciente de proximal a distal, el grado de daño depende de la gravedad de la enfermedad, se pueden extender hasta el Ileon ; en casos silentes podemos no encontrar anomalias o muy poco, ocasionalmente las lesiones en Duodeno y Yeyuno superior pueden ser en parches y en algunos casos pueden verse anomalias en la mucosa gástrica y rectal. La Endoscopia con Biopsia de ID. a sido hasta ahora el pilar del diagnóstico es el GOLD Standard, el sitio elegido es la "2º y 3º" porción del Duodeno; de acuerdo a la Sociedad Europea de Gastroenterología-Hepatología y Nutrición (*INTERLAUKEN*) se planean 3 procedimientos: el 1º para **realizar** el diagnóstico, 2º con la dieta libre de gluten para evaluar respuesta, y la 3º después de la reintroducción del gluten para comprobar la reaparición de las lesiones (esto es discutible) En torno a la lesiones de biopsia se aceptan dos propuestas:

- 1) según DRUT CUETO RUA preferida por los patólogos.
- 2) según MARSH preferida por los gastroenterólogos; los grados de apreciación afortunadamente coinciden; el resultado puede informar desde: mucosa preinfiltrativa a la atrofia vellositaria parcial o total con hiperplasia o hipoplasia críptica, lo característico es atrofia vellositaria espesor de mucosa algo disminuida, hiperplasia críptica, celularidad de la lamina aumentada y polimórfica (FIG. II)

Dos detalles a tener en cuenta dentro del diagnóstico son, la relación de la EC. con 1) IgA: la importancia se debe a que su deficiencia afecta los resultados, esta se puede presentar como Hipogammaglobulinemia IgA congénita o Hipogammaglobulinemia IgA transitoria; lo que proporcionaría datos falsos negativos. Es de destacar que es mucho más frecuente encontrar un proceso relacionado con el retraso madurativo; por lo tanto es necesario tener resultado de IgA. En la EC. la deficiencia de IgA es del 2 al 3% E.C.=1/100 Hpo-IgA=1/600.

Ante estos casos fortuitos la modalidad es, 1) dosar inmunoglobulina IgG (la especificidad es más baja)

2) HLA.: la relación se establece con el HLA.-II; constituye un factor de riesgo, está ubicado en el C-6, los

más conocidos como factor de susceptibilidad que pone en evidencia a la EC. son el DQ2 y DQ8, el más representativo es el DQ2 con 95%, mientras que el DQ8 es un 5% Informe DQ2=DQA 10501/B10201 DQ8=DQA 10301/B20302. Son necesarios, pero no suficientes, tienen un alto valor predictivo negativo; el no tenerlos permite excluir la EC. con un 99% de certeza.-

Tratamiento de la Enfermedad Celiaca:

Está constituido por cuatro pilares fundamentales; del cumplimiento de ellos depende: la mejoría de los síntomas, como la accesibilidad a los mismos; y son:

- 1) Dieta
- 2) Nutricionista
- 3) Seguimiento
- 4) Grupos de ayuda.

La dieta deberá ser exenta del gluten de por vida; la importancia de la nutricionista está centralizada en la elaboración de la dieta como en la corrección de las deficiencias o fallas en la alimentación ; en lo que se relaciona con el seguimiento, este deberá estar a cargo del Médico Clínico como del Gastroenterólogo; en lo que se menciona como Grupos de autoayuda, estos actúan como apoyo logístico y solidario del paciente.-

Pronóstico y complicaciones en la E. Celiaca:

Con el diagnóstico precoz y con la inclusión rápida de la dieta libre de Gluten el pronóstico del E. Celiaca es muy favorable; los informes actuales confirman que con el cumplimiento de la dieta libre de Gluten se observa: una mejoría de los síntomas en 2 semanas, una normalización serológica entre 6 a 12 meses, una recuperación vellositaria cerca de los 2 años" *NO SE DEBE REALIZAR DIETA LIBRE DE GLUTEN Y LUEGO LA BIOPSIA PARA DIAGNOSTICAR E. CELÍACA. ."*

Además, esta dieta previene /reduce el riesgo de padecer patologías malignas; el enfermo Celiaco presenta mayor riesgo de padecer, que la población general, neoplasias digestivas:

- 1) Linfoma no Hogking de células T((más común)
- 2) Adenocarcinoma de Intestino Delgado
- 3) Carcinoma epidermoide de Esófago

Entre otras complicaciones debemos conocer: Úlceras múltiples de Intestino Delgado; Sprue colágeno; Cánceres de Boca y Faringe; Sprue Refractario. Particularmente éste último está acompañado de un fallo de la respuesta a la dieta libre de gluten; y este fallo también lo podemos observar en:

- 1) ingesta inadvertida de gluten

- 2) dieta poco rigurosa
- 3) déficit de lactasa previo
- 4) por una Yeyuno-ileitis úlcera-tiva-
- 5) sobrecrecimiento bacteriano
- 6) aparición de Enf. de Crohn; Colitis ulcerosa; Linfoma T

“ Nuevos aspectos inmunológicos en la Enfermedad Celiaca:”

En el diagnóstico:

A) **tiras reactivas:** con unas pocas gotas de sangre se podrá detectar

1) Marcadores Genéticos de la enfermedad; con la ventaja de realizar la prueba rutinariamente al nacer, pudiéndose descartar definitivamente a los que no sean portadores de dichos genes y prevenir de la posibilidad de enfermar de los que si puedan.

2) Anticuerpos de la Enfermedad, así surgió: BIOCARD TM Celiac Test: es una prueba inmunocromatográfica rápida que detecta los anticuerpos anti-tTG IgA, pero con el contenido de un sistema de medida de IgA total; esto hace que sea imposible obtener un falso negativo como resultado de un caso de deficiencia de IgA. Se puede usar para monitorizar los efectos de una dieta sin Gluten. Con el resultado **POSITIVO** es índice de la existencia de EC. con una alta probabilidad ,si es **NEGATIVO** está descartada virtualmente la EC; el test esta indicando que no hay anticuerpos o el nivel de estos está por debajo del cut-off del método. Se necesita solo 10 microlitros de sangre (una gota), el cut-off del test se encuentra en 5; el resultado se puede leer a los 5 minutos, no hacerlo pasados los 10 minutos; al igual que el uso del sistema, una vez abierto el test debe realizarse en 10 minutos. Este procedimiento mostró una sensibilidad del 97,5% y una especificidad del 96,9%

B) **En la terapia y tratamiento:** en este campo existen varios propósitos; si bien la dieta sin gluten ofrece las garantías mencionadas, los avances en el conocimiento en la inmunopatogénia de la enfermedad, junto a los problemas de los pacientes para seguir las dietas (bajo cumplimiento-transgresiones-ECR.) ha potenciado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la manipulación del agente desencadenante(gluten) o de los efectos inmunoestimuladores del gluten en el intestino.-

- **Manipulación del agente con eliminación de los péptidos tóxicos:** 1) obtener un trigo atóxico para la respuesta innata o adaptativa es hoy por hoy inviable; 2) seleccionar variedades de trigo con el menor contenido de sustancias(PROLINAS) tóxicas incluidos cereales que no contienen gluten(cereal tef); 3) eliminación de los

fragmentos tóxicos o inmunogénicos sin perder las propiedades de uso comercial de los cereales. Una tarea pendiente es poder utilizar otros cereales, como el maíz al que se podría introducir genes de gliadinas y gluteninas en los que se reconoce la capacidad de formar masa, pero que no influyan en lo tóxico.

- **Detoxificación de los péptidos del gluten:** 1) Enzimáticos, como el uso de PEP(AN-PEP), la prolilendopéptidasa , proteasas como suplemento oral ; se han estudiado varias EZ. de origen no humano valorándose su capacidad para degradar péptidos (PROLI-NA) y gliadina intacta, como su estabilidad en el contenido gástri-co por el Ph y ante la pepsina;" inconveniente": falta aclarar la dosis correcta para una proteólisis completa. 2) Añadir cierto tipo de Lactobacilos a la masa en fermentación para hacer el pan, porque son capaces de inducir la proteólisis de péptidos ricos en Prolina y Glutamina. 3) Se propuso la utilización de cereales en germinación (trigo-centeno-cebada) por contener un nivel de proteasas capaces de degradar péptidos tóxicos. 4) Esta el tratamiento de la harina de trigo incubandose con una variante de tTG2 de origen bacteriano(Estreptomyces moboraensis) y que daría lugar a la presencia de péptidos modificados con menor afinidad de unión a los HLA-DQ2, y menor producción de interferón ganma.-
- **Regulación de la permeabilidad en la pared intestinal:** 1) Se presento el AT-I00I, que es antagonista de una proteinaenzima que actuaría en las uniones fuertes entre enterocitos, y que en los EC. se halla muy aumentada : la ZONULINA, su elevada concentración surge del efecto del gluten como causante de la inflamación de la pared intestinal, con la consiguiente destrucción de las uniones fuertes y por lo tanto aumento de la permeabilidad intestinal. Este hecho se halla asociado a otras enfermedades de carácter autoinmune como la Dabetes I, Esclerosis múltiple, Artri-tis reumatoide ".Inconveniente": no cura la enfermedad y no evita el paso del gluten al intestino.
- **Manipulación de los efectos immuno-estimuladores del gluten:** En este punto se expone al bloqueo de la tGT2, estudiándose el uso de compuestos derivados del Dihidroixosazol que es capaz de bloquear los sitios activos de la enzima, reduciendo la presencia de péptidos tóxicos."Inconveniente": bloqueo de tGT de otros sitios, y por la presencia de otros péptidos tóxicos que no necesitan de la deamidación y serian suficientes para iniciar y mantener la inflamación. También se encuentra el bloqueo de la presentación de péptidos antigénicos por el uso de péptidos análogos sin-téticos sin capacidad de estimulara los Linf. T especificos del gluten. Otra via seria la utilización de complejos solubles formados por moléculas de HLA-DQ2 y un péptido de gluten para inducir la apoptosis de los linfocitos T específicos. "Inconveniente": por la heterogeneidad de los péptidos tóxicos que complica la elección de uno de ellos o por que la síntesis de las HLA es permanente por las CPA.y siempre existiría presentación antigénica funcional.-
- **Estrategia de inmunomodulación en el intestino:** Utilización de la IL-10; el desarrollo de una modificación en la vía Th1, predominante de la respuesta inmune, alterándose el balance local de citoquinas, la IL-10RH disminuye la activación de la celulas T específicas de gliadina, provocando la diferenciación de los Linf. T de la mucosa intestinal a Linf.T reguladores de tipo TRL específicos y restricción por HLA-DQ2 con secreción de IL-10.Inconveniente": ver que vía es la más eficaz para la administración de la IL-10, aunque esto se podría conseguir mediante la generación de células TCD4+ productoras de IL-10 con selectividad por el intestino delgado.
- **Inducción de Tolerancia:** se parte de la hipótesis del suministro de pequeñas cantidades de los epitopes más eficaces de los pépti-dos identificados para inducir tolerancia; con la administración por vía oral (o nasal recientemente) se busca inducir los mecanismos reguladores específicos de antígenos, principalmente deleción o anergia clonal de Linf. T, o aumento de la producción de citoquinas reguladoras (IL-

10/TGFB)diferenciadoras hacia células reguladoras; del experimento con ratones transgénicos que expresan HLA-DQ8 + la administración nasal de alfa gliadina recombinante con la inducción de una gran disminución de INFGa, se está llevando adelante en Europa : 10 países con un total de 1.000 niños, acompañados hasta los 3 años de edad, y con alto grado de desarrollar enfermedad; por historia familiar; teniendo en cuenta la hipótesis mencionada ,el sistema inmune aprendería a no responder ante esas sustancias, es una desensibilización.

- **Neutralización de los medidores de la inflamación:** con interferencia por el suministro de anticuerpos neutralizantes de citoquinas = Del INF-Gama: el **FONTOLIZUMAB** que ha demostrado tener actividad y tolerancia adecuada en pacientes con A. Reumatoide y E.de Crohn, hasta el momento no se ha centrado su aplicabilidad en la EC.//Neutralización de IL-15: sabiendo de la importancia en la patogenia de la EC. provocando la activación y proliferación de los Limf. I.E.; activación y proliferación de los Limf.TCD8+ con expresión de los receptores de las células NK: NKG2D yNKG2A y con sus ligando MICA/B y HLA-E respectivamente expresados en los enterocitos, bloqueo del TGFB(bloqueo de los efectos anti-inflamatorios)por vía de señalización del Smad3; su neutralización evitaría estos acontecimientos, surge el AMG714 de AMGEN; se halla en fase II para A. Reumatoide, E.de Crohn; con resultados muy buenos. Se plantea su utilidad en la EC. Refractaria con el fin de prevenir la expresión del FAS; o de inducir la expresión de la cadena alfa del receptor de la IL-15(provoca un bloqueo funcional de la IL-15). Debemos esperar lo condicionado en el uso de: Inhibidores de las metaloproteinasas; Inhibición de la migración de los linfocitosT; Bloqueo de los receptores HLA-DQ2/8.-
- **Vacuna con fracciones de gluten:** abre una enorme posibilidad para el tratamiento, lleva ya 9 años de estudios en Australia en donde se identificó la presencia de 3 fragmentos responsables de intervenir en la mayor parte de las respuestas inmunes tóxicas. La primera fase fue completada para Junio del 2010, se esperan datos de conclusión. Sería una inmunoterapia de desensibilización.
- **Uso de anticuerpos Monoclonales** (S.de M. Nuclear Hosp. Juarez de Mexico) se inicio la experiencia con la utilización del producto en 9 casos de EC. comprobados por clínica, laboratorio y biopsia; se marcaron con radionúcleidos anticuerpos monoclonales contra moléculas seleccionadas de la clase HLA-II, DQ2/8; se le realizó el seguimiento durante 6 meses, con consumo de una dieta sin restricciones; comprobándose en el seguimiento de laboratorio la negativización de los estudios serologicos: IgA anti gliadina y anticuerpos anti-endomisiales; actualmente se encuentran bajo control desde el 2010.

CONCLUSIONES:

A pesar que en la actualidad el único tratamiento posible de la Enfermedad Celiaca sigue siendo la dieta "SIN GLUTEN"; se siguen investigando nuevas aproximaciones terapéuticas. Aunque todas estas estrategias tienen una clara base científica, algunas son más prometedoras que otras La digestión de péptidos tóxicos derivados de gliadinas por Enzimas y la vacuna parecen ser las más realistas; y probablemente podrían estar en 3 a 5 años aproximadamente en el mercado.

Pero por otro lado, actualmente se podría festejar que dos procedimientos que permiten un diagnóstico precoz de la celiaquía como son: el análisis de sangre antitransglutaminasa tisular IgA y la biopsia de duodeno deberán ser prestados en forma gratuita por todas las obras sociales nacionales a la totalidad de la población beneficiaria. La resolución 102/2011 fue publicada el 14/02/2011 en el Boletín Oficial por el Ministerio de Salud de la Nación como parte del Programa Médico Obligatorio; queda por definir lo relacionado para considerar cuando el alimento sea libre de gluten, y la reducción de los costos de los procedimientos de manufacturación como el acceso comercial de los mismos.

Fig N°1

Formas clínicas	Síntomas	Test Serológicos	Genética	Biopsia
Clasica	Muy floridos	Positiva*	Positiva	Positiva
Atípica	Poco evidentes	Positiva*	Positiva	Positiva
Silente	Asintomático	Positiva*	Positiva	Positiva
Latente	Asintomático	Positiva*	Positiva	Normal
Potencia I	asintomático	Negativos	Positiva	Normal

*Raramente negativos

Fig N°2

Diagnostico	Normal	I	II	III	IV
Relación Vellosidad/ Cripta	>de 2,5: 1	< 2,5: 1	< 2: 1	< 1: 1	< 0,5: 1

Clasificación Drut-Cueto-Rúa

Celiared - Red Provincial de la Celiarquía

CRITERIOS CLINICOS Y SEROLOGICOS PARA SU SOSPECHA Y REGISTRO
Dirección Provincial de Medicina Preventiva - Dirección de Patologías Prevalentes

Apellido y nombre _____ Documento _____ Sexo: F ☐ M ☐
Fecha de Nacimiento ____/____/____ Domicilio _____ Localidad/partido _____ Código Postal _____
Hospital de asistencia _____ Auto Anticuerpos: Positivo ☐ Negativo ☐ No se hizo ☐

Endoscopia: <input type="checkbox"/> 1-Nodular <input type="checkbox"/> 2-Peine <input type="checkbox"/> 3-Scalloping <input type="checkbox"/> 4-Perdida pliegues	Biopsia:	Clasificación de Drut _____	Grado 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>
		ó Clasificación de Marsh _____	Grado 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3A <input type="checkbox"/> 3B <input type="checkbox"/> 3C <input type="checkbox"/>
		Protocolo biopsia _____	
		Año de diagnóstico _____	Mes de diagnóstico _____

Diagnóstico Previo de Celiarquía: SI ☐ NO ☐ Celiaco: SI ☐ NO ☐

Peso Percentilo -3 0 3 10 25 50 75 90 97 Talla Percentilo -3 0 3 10 25 50 75 90 97
Peso usual: _____ Peso actual: _____ Pérdida en kilos: _____ Talla actual: _____

MAYORES	4 pts c/u	INCLUYENTES	4 pts c/u	MENORES	3 pts c/u
Consignar solo los positivos		Consignar solo los positivos		Consignar solo los positivos	
1 Diarrea Crónica		1 Deficit Inmune.		1 Flatos fétidos	
2 Desnutrición		¿Cuál?		2 Nauseas	
3 Distensión Abdominal		2 Diabetes Tipo		3 Dolor Abdominal recurrente	
4 Signos Carenciales		3 Síndrome De Down		4 Astenia	
5 Baja Talla Comparativa		4 Colagenopatías		5 Irritabilidad	
6 Abdomen Inferior Mate		5 Hepatitis Autoinmune		6 Trast. de conducta	
7 Pruebas Lab. Alteradas		6 Hipotiroidismos		7 Pariente Celíaco en 2º grado	
8 IgG AGA, (antigliadina)		7 Hipertiroidismo		8 Artromialgias	
9 IgA AGA		8 Nefropatía dep. IgA		9 Retraso puberal	
10 Prolapso		9 TGO y/o TGP (no virales)		10 Vómitos	
11 Alteración del esmalte		10 Calcific. Cerebrales		11 Cefaleas	
12 Edad Osea < de 2 años		11 Enf. De Duhning		12 Plenitud	
13 Edemas		12 Trast. Neurológicos			
14 Anemia crónica		13 Depresión			
15 Anemia x déficit de hierro		14 Autismo			
16 Anemia x déficit de folatos		15 Hiperactividad			
17 Anemia x déficit de Vit. grupo B		16 Déficit atención			
18 Osteoporosis		17 Ataxia			
19 Osteopenia		18 Psoriasis			
20 Abortos		19 Vitiligo			
21 Impotencia		20 Púrpura trombocitopenica			
22 Pariente Celíaco en 1º grado		21 Alopecias			
23 Hermanos Eutróficos		22 Fliar c/enf. Autoinmune			
24 Dq2		23 Síndrome de Sjögren			
25 Dq8		24 Síndrome de Turner			

SUMA MAYORES	SUMA INCLUYENTES	SUMA MENORES
SUMA CLINICA	SUMA EXCLUSIVOS	SUMA TOTAL

SUMATORIA DE PUNTAJE CLINICO	8 puntos	12 p	20 p	24 p	32 p	50 p 0 mas
PROBABILIDAD DE CELIAQUIA	10 %	20 %	40 %	50 %	80 %	100 %

Comentario Final:

Consultas adultos Dres. J.C. Gomez, A. Crivelli, Lic. Nutr. A. Baistrocchi: unidad@soportenutricional.com.ar
Consultas pediátricas Dres E.A. Cueto Rua, L. Guzman, G. Nanfio: hmlgastro@intramed.net.ar
Consultas Programa Celiarquía: celiared@ms.gba.gov.ar

GRISADO: DATOS FUNDAMENTALES PARA EL REGISTRO EN CELIARED

REFERENCIAS:

- Guías de diagnóstico temprano de la E. Celíaca 2010 Drs. E.A Cueto Rúa, J.C. Gomes, Drs. Crivelli A., Nanfita G.
- Celiac disease in the year 2000 exploring the iceberg, Lancet 343;200.203; Catassi C., Rattschim., Fabiani F.
- Review on the diagnosis and management of Celiac disease, Gastro-enterology 2006;131-202
- Prevalence of Celiac disease in Argentina; Screening of an adult Population in the La Plata; Gastroenterology 96;2001;2700-2704
- Celiaquía, una enfermedad paradigmática; C. Rúa E., Guzmán L. Nanfita G., Drut R.; Arch. Argentino de Pediatría; 2008
- Value of a screening algorithm for Celiac disease-Using tissue Transglutaminase as first level in population-Base study am.; Gastroenterology J. 97.2783-2790;2002; Gomez J.C. et al.
- Enfermedad Celíaca tema de residencias en Pediatría; C Rúa, Nanfit G. 2010
- Grupo de patólogos Pediatras Argentinos: Clasificación en grados en función de la relación vellosidad/cripta; 1º Jornada de intestino Delgado; Noviembre 1985; Arch. Argentino Pediatría; 1986;84;1
- La E. Celíaca a hoy; Vox Pediatría 2003;11,1;37-42, García M.M. Nice clinical guideline 86 coeliac disease: recognition and assessment of celiac disease in children and adult ; V/2009
- Celíacos, detección precoz de la enfermedad celíaca; Gil Valdes Libertad digital; Madrid 2010
- Biocard TM Celiac Test: Ani Biotech Oy; Finland 2010
- Celiared- Red Provincial de la Celiaquía ; Criterios Clínicos y Serológicos para su sospecha y registro; 2010
- Tiras reactivas para el diagnóstico de la Celiaquía; Ortigosa L.
- III Congreso Mundial de Pediatría Gastroenterológica, Hepatología y Nutrición; Agosto 2008/Iguazú Brasil
- Causas de la Enfermedad Celíaca; Fasano Alessio ; Investigación y ciencia, Octubre, 2009
- La proteína zonulina influye en la patología celíaca; The proceeding of the National Academy of Sciences; Fasano Alessio; Septiembre 2009
- Inmunopatogenia de la Enfermedad Celíaca y nuevas estrategias terapéuticas; Arranz Eduardo; 2009
- Métodos de diagnóstico y tratamiento en la Enfermedad Celíaca; Rodríguez Rivero C., Benito J.; Colección Vigilancia Tecnológica-Técnicas Analíticas para la detección del gluten 2007
- Vacuna contra la enfermedad Celíaca; Anderson B. y col.; Instituto de investigación Médica Walter y Eliza May; Melbourne, Australia-Agosto/2010
- Uso de anticuerpo monoclonales para el tratamiento de la E. Celíaca; Skromne-Kladlubik, Hidalgo-Rico; Dto. De la Facultad de Medicina de la UANM.; Mexico-29/09/2010

Reunión Conjunta con ASAT, Tabacología.

Tabaquismo, la importancia del abordaje interdisciplinario

Dra. Cristina Gaitán

- Neumotisióloga
- Jefa del Servicio de Neumonología del Hospital Presidente Perón de Avellaneda

La tercera parte de la población mundial fuma, o sea unas 1.300.000.000 de personas y esto causa unas 4.900.000 muertes/año en el mundo.

El 50% de los tabaquistas crónicos muere por enfermedades relacionadas con el tabaco, triplicando las cifras de los no fumadores y para el 2030 se estima que será la mayor causa de muerte, por supuesto a expensas de una distribución no homogénea, inclinándose la balanza hacia los países en vías de desarrollo.

En Argentina fuma entre el 35 y el 40 % de la población adulta, 8.000.000 de personas y somos uno de los mayores productores de tabaco del continente. Cabe destacar que 1 de cada 3 jóvenes fuma y que más de 100 muertes diarias (40.000 anuales) son por su causa. De éstas 6000 son relacionadas al tabaquismo pasivo, por lo que se desprende nuestra ineludible responsabilidad como agentes de salud en realizar las acciones que estén a nuestro alcance para evitarlas. Asimismo debemos presionar para que las autoridades municipales, provinciales y nacionales hagan cumplir la legislación vigente y por supuesto luchar por mejorar dicha ley y convertir los ambientes en totalmente libres de humo de tabaco.

La Nicotina es la responsable del patrón de conducta adictiva, generando **refuerzos positivos** asociados al consumo, con neuroadaptación por consumo crónico. Cuando se produce la privación ocurre desequilibrio neuropsíquico “**síndrome de abstinencia**”, ocasionando **refuerzos negativos** secundarios a su privación.

Durante la abstinencia nicotínica se produce una necesidad irresistible por fumar, deseo de dulces y un deterioro del estado de alerta. Se asocia a un enlentecimiento del electroencefalograma, cambios en los movimientos oculares rápidos y disminución de los niveles séricos de catecolaminas y cortisol.

La Nicotina actúa en el área tegmentaria ventral (mesolímbico) descargando impulsos eléctricos hacia el núcleo accumbens, que es el “centro de la recompensa” mediante el neurotransmisor dopamina.

Además de esta **dependencia física** que acabamos de explicar, hay que tener en cuenta que el cigarrillo también genera otras dos dependencias más, que son la **social y la psicológica**.

La **psicológica** es mucho más compleja puesto que se trata de un fenómeno absolutamente personal, arraigado en las costumbres, la personalidad, la familia, el trabajo, los vínculos, el dolor y una innumerable cantidad de conductas propias del ser humano, que no necesita esconderse para fumar porque está protegido culturalmente. Con el cigarrillo se festeja, se llora, se hace la digestión, se mejora la evacuación intestinal, se calman los nervios, se consigue mayor seguridad, se disfruta, se seduce, etc. Para este fumador dejar de fumar es perder su identidad, “dejar de ser él mismo”, por ello es tan difícil de trabajar e imprescindible abordarla. Se busca lograr la recuperación de la autoestima y una sensación de libertad.

Con respecto a la **social**, la gran diferencia con otras adicciones es que el tabaquismo es socialmente admitido, legal y forma parte de costumbres universalmente instaladas. El poder de esta dependencia se sustenta en sólidas bases culturales, en la difusión masiva de consumo con tecnología publicitaria y fundamentalmente en razones económicas, puesto que mueve intereses millonarios para empresas productoras, trabajadores de la industria y los estados que ingresan recursos en calidad de impuestos

Es importante pues multiplicar los agentes de salud que aborden esta problemática, sólo con la intervención de un equipo multidisciplinario podremos lograr el objetivo propuesto.

Existen múltiples niveles de intervención en cesación tabáquica, desde los más breves como el consejo y los materiales de autoayuda, hasta los más intensivos y sofisticados como los grupos de tratamiento y las líneas de ayuda telefónica para dejar de fumar. El objetivo mínimo propuesto para el equipo de salud, son las Intervenciones Breves en cesación en su práctica clínica habitual. Este procedimiento tiene alta efectividad, costo efectividad y gran impacto, si todos la realizan con cada uno de sus pacientes fumadores. Está basada en sólida evidencia, utilizada por más de 20 guías de práctica clínica del mundo y recomendada como el eje central de la intervención en cesación tabáquica (recomendación tipo A).

En toda consulta médica, por ende, no puede dejar de aplicarse el plan de las cinco A.

CINCO "A"

- **AVERIGUE** (ASK) ACERCA DEL CONSUMO EN CADA VISITA
- **ADVIERTA** (ADVISE) FIRMEMENTE SOBRE LOS RIESGOS/BENEFICIOS
- **APRECIE** (ASSESS) EN QUE ETAPA DEL PROCESO SE ENCUENTRA Y MOTIVÉLO PARA PASAR A LA PRÓXIMA
- **ASISTA** (ASSIST) CON CONSEJOS
- **ARREGLE** (ARRANGE) VISITAS CONTROL

Asimismo es preciso reconocer en qué fase se encuentra nuestro paciente fumador para saber cómo abordarlo. Implica identificar en qué momento evolutivo de la adicción se encuentra.

Este paso es fundamental dado que permite adecuar la intervención al nivel de motivación que tenga cada persona para dejar de fumar.

Elas son:

- **PRE-CONTEMPLACION:** El fumador no conoce o no reconoce tener una adicción. No vislumbra la posibilidad de dejar de fumar.
- **CONTEMPLACION:** El fumador reconoce tener un problema físico o psíquico que genera la adicción pero están ambivalentes entre dejar y continuar fumando, no pueden tomar decisión de cesar.
- **PREPARACION:** La ambivalencia se va transformando en determinación para cambiar y están dispuestos a poner una fecha para dejar de fumar en los próximos 30 días.
- **ACCION:** Es el período de 6 meses que siguen al día D, aprende a vivir sin el cigarrillo, modifica patrones de conducta.
- **MANTENIMIENTO:** Es el período posterior al de acción y algunos pueden continuar toda su vida en él pues continúan con tentaciones y ganas de fumar. En esos casos es imprescindible identificar esas situaciones y trabajarlas para impedir la recaída. Otros pasan a la Finalización, pues no sienten deseos de volver a fumar.
- **RECAIDA:** Lamentablemente es muy común, como en todas las adicciones. Se trabajará en recorrer nuevamente las etapas previas.

Nuestra función será lograr que el pre-contemplador pase ser un contemplador y que éste a la vez se prepare para la acción. No debemos olvidar que el mantenimiento es

sumamente importante y que si el paciente recae no debemos retarlo sino reinsertarlo en este círculo para volver a llevarlo a la acción.

A partir del reconocimiento de la nicotina como droga capaz de causar adicción y por tanto, como uno de los factores más importantes en el mantenimiento del consumo de tabaco entre los fumadores que quieren dejar de serlo, el enfoque terapéutico del tratamiento del tabaquismo experimentó un gran cambio.

El tratamiento farmacológico se propone como parte de una estrategia para dejar de fumar, dado que aumenta la tasa de éxito, disminuye los síntomas y la intensidad del síndrome de abstinencia y es altamente costo-efectivo.

La prescripción se debe realizar en el momento adecuado (etapa de acción) y debe formar parte de una estrategia que contemple desde una intervención breve hasta un tratamiento intensivo conductivo-conductual, individual o grupal, de acompañamiento y seguimiento.

De acuerdo a las características de cada paciente, a sus comorbilidades y a su grado de adicción (que mediremos fundamentalmente a través del Test de Fagerström) decidiremos cuál es la droga o la combinación de drogas, más apropiada para cada uno

Test de Fagerström

¿Cuántos cigarrillos fuma ud al día?

- ☐ <15
- ☐ 15-25
- ☐ >25

¿Qué nivel de nicotina tienen sus cigarrillos?

- ☐ Bajo (<0,5mg)
- ☐ Medio (0,6-1,2)
- ☐ Alto (>1,2)

🔴 ¿Traga ud el humo?

- ☐ Nunca
- ☐ De vez en cuando
- ☐ Siempre

🔴 ¿Fuma más por la mañana que por la tarde?

- ☐ NO
- ☐ SI

🔴 ¿Cuándo fuma su primer cigarrillo?

- ☐ Después del desayuno
- ☐ Al despertar

🔴 ¿Qué cigarrillo encuantra mejor?

- ☐ Otro
- ☐ El primero

🔴 ¿Fuma también cuando está enfermo?

- ☐ NO
- ☐ SI

🔴 ¿Le cuesta no fumar donde está prohibido?

- ☐ NO
- ☐ SI

Disponemos de una serie de medicamentos que podemos clasificar de la siguiente manera:

TRATAMIENTO NICOTINICO

- PARCHES
- CHICLES
- CARAMELOS
- SPRAY NASAL

TRATAMIENTO NO NICOTINICO

- BUPROPION
- VARENICLINA

Cabe insistir en que, el hecho de medicar al paciente no implica que deje el tratamiento conductivo-conductual. Es imprescindible comprender que el mayor éxito se logrará con un tratamiento interdisciplinario (médico, psicólogo, enfermera, terapeuta ocupacional, asistente social, etc.)

La utilización de esta medicación duplica la tasa de éxito terapéutico.

La aplicación de los parches se indica a partir de una semana antes del Día D. Se debe colocar en una zona sin pelos y manteniéndolo durante todo el día, eventualmente podrá retirarse a la noche si causa problemas de insomnio. Se debe rotar la zona de colocación y es impermeable al agua, permitiendo el baño y la natación. Disponemos de dosis de 10 cm³, 20 cm³ y 30 cm², que se adaptarán al grado de adicción del paciente.

Los chicles, caramelos y spray nasal también son muy útiles, especialmente para evitar las situaciones de craving.

Debe explicarse claramente la modalidad de suave masticado del chicle y permanencia en contacto con la mucosa por un período aproximado de 30 minutos. Los hay de 2 y de 4 mg. y pueden utilizarse unas 20 unidades/día.

La aplicación del spray nasal produce un rápido ascenso de la concentración plasmática de nicotina, similar al hecho de fumar.

Con respecto a los métodos no nicotínicos diremos que el **Bupropion** es una medicación antidepresiva de estructura química diferente a los tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y otros. Se comporta como inhibidor de la recaptación de

dopamina y noradrenalina. Se metaboliza en hígado, a través de la isoenzima Citocromo P 450, por lo cual se desprende que habrá una serie de interacciones medicamentosas.

Se administra también una semana antes del día fijado como D, comenzando con un comprimido por día (150 mg.) para continuar a partir de la 2ª semana con 2 comprimidos diarios. Hay que indicar tomar uno por la mañana y otro por la tarde, evitar la noche por la posibilidad de alteración del sueño.

La **Vareniclina** es un agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 4\beta 2$. Combina efectos agonistas y antagonistas y su uso desensibiliza los receptores. Se absorbe a nivel intestinal y se excreta como tal por vía urinaria. No inhibe el Citocromo P 450, por lo que no tendremos interacciones medicamentosas.

El tiempo de tratamiento y el momento de inicio es común a los demás. Los primeros 3 días se efectúa una toma de 0,5 mg., a partir del 4º día 2 tomas diarias y a partir del 8º día 2 tomas de 1 mg./comprimido.

Es mayor el porcentaje de éxitos debido a la drástica disminución de la aparición del síndrome de abstinencia.

De cualquier forma, en muchas ocasiones utilizamos tratamientos combinados con métodos nicotínicos/no nicotínicos.

BIBLIOGRAFIA

MANUAL DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO ALAT

CESACION TABAQUICA – TIEMPO DE INTERVENIR Dr. Müller F. W Ed. Polemos, 2006.

CLINICAL MANAGEMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

MacNee W. et.all Professional Communications, Inc, 2007.

MANUAL OF CLINICAL PROBLEMS IN PULMONARY MEDICINE Bordow R.A. et all

Ed. Lippincott Williams & Wilkins – 2005

ENTRENAMIENTO MEDICO PARA LA CESACION DEL TABAQUISMO Dr. Müller F. W

Ed. Polemos – 2004

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE TABAQUISMO (NORMATIVA SEPAR) Jiménez Ruiz y col. Archivos de Bronconeumonología – Vol 39. Nº 11 – Nov. 2003

Efficacy of pharmacological methods used for treating tobacco dependence: meta-analysis

Pol. [Arch Med Wewn](#);118(1-2):20-8, 2008 Jan-Feb. Cochrane 2007

TABAQUISMO

Guías Clínicas Socidroalcohol Basadas en Evidencia Científica

COMO DEJAR DE FUMAR

Manual de Autoayuda

Programa Nacional de Control de Tabaco

GUIA NACIONAL DE TRATAMIENTO DE LA ADICCION AL TABACO Ministerio de Salud de la Nación.

Ley antitabaco: ¿qué pasó en el país?

Dra. Silvia Jakimczuk

AMBIENTES 100% LIBRES DE HUMO

La experiencia de la Ciudad de Buenos Aires para lograr ambientes 100% libres de humo, tuvo un recorrido inicial en el 2005, con una ley pionera pero deficiente, debido a la presión de la industria tabacalera.

Dicha ley se modificó en el 2010 y en la actualidad convoca a los porteños al desafío de promover una implementación eficaz y adecuada.

Hasta ese momento, Argentina no había ratificado el (C M C T) Convenio Marco para el Control de Tabaco y carecía de una legislación nacional. En los últimos años se avanzó al respecto a través de las legislaturas provinciales con la prohibición de publicidad en la vía pública, promoción de la cesación tabáquica y prevención.

El 29 de septiembre de 2005 se aprobó en la ciudad de Buenos Aires la ley N° 1799 de Control de Tabaco, se cristalizaba así, años de lucha contra el tabaquismo, aunque la norma carecía de ambientes 100% LIBRES DE HUMO.

Desde 1997 funciona en la Ciudad de Buenos Aires la Red de Tabaco o Salud con la misión de articular las acciones de control de tabaquismo en los 33 hospitales porteños. En el 2008 se creó el Programa de Prevención y Control del Tabaquismo cuyo objetivo fundamental es disminuir la prevalencia de tabaquismo en la población de la Ciudad de Buenos Aires.

La ley N°1799 fue sancionada en 2005 y entró en vigencia en marzo de 2006. El arduo proceso de implementación fue debido al momento político de ese tiempo. De todas maneras, la ley fue reglamentada y la prohibición de fumar comenzó a regir el 1° de marzo para edificios públicos y el 1° de octubre para bares y restaurantes. En los bingos luego de vaivenes judiciales y clausuras, este sector habilitó zonas para fumar en sus locales. En el 2008 se profundizó las políticas de educación acerca de los riesgos del tabaquismo, para lo cual se fortaleció la red de consultorios que proveen de tratamiento gratuito, según indica la ley. La redacción de una ley 100% libre de humo llevó a grandes desafíos y a una ardua lucha para conseguir su aprobación. Finalmente, el 13 de diciembre de 2010 la Ley N° 3718, modificatoria de la Ley N° 1799, se aprobó. Algunos de los puntos centrales de la ley implican la Prohibición de fumar en todos los espacios cerrados con acceso público y privado de la Ciudad de Buenos Aires, la comercialización y publicidad en cualquiera de sus modalidades en el sector público. El patrocinio de cualquier actividad deportiva, cultural o educativa por parte de las empresas tabacaleras. Se exceptúan los patios, terrazas y demás espacios al aire libre de los lugares cerrados de acceso público. La prohibición de fumar en los edificios públicos es total e incluye, patios, balcones y jardines.

Los costos producidos por el consumo de tabaco en el presupuesto de la Ciudad de Buenos Aires superan los \$ 493 millones por año, lo que representa más del 12% del presupuesto de Salud de la ciudad.

No hay además efectos negativos desde la implementación de la ley en los locales comerciales. Una encuesta realizada marcó que el 93,1 cree que hace mal tanto al que fuma como al que no, el 5,7 solo al que fuma y el 1,2 no sabe. En cuanto a un sondeo realizado a más de 1080 mozos de locales gastronómicos porteños, demostró una amplia adhesión de los mismos por la posibilidad de contar con ambientes 100% LIBRES DE HUMO. La estrategia para instalar la necesidad de ambientes 100% libres de humo y lograr el cambio de la ley se basó en una comunicación positiva con mensajes que resaltarán los beneficios de tales ambientes. Abarcó distintos componentes como, prensa, eventos científicos, campañas en la vía pública etc. Entre mayo y junio de 2010 en forma conjunta LALCEC y el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires se desarrolló una campaña para promover ambientes libres de humo y estimular a los fumadores a abandonar el cigarrillo. El éxito de esa estrategia, se observó en el aumento de las consultas en los hospitales de la Ciudad. En eventos recreativos destinados a la comunidad se realizaron bicicleteadas durante los meses de octubre y noviembre de 2010, en las que participaron más de 30 mil personas de todas las edades. Allí se realizaron mediciones de monóxido de carbono, se entregó material informativo y se juntaron miles de firmas en apoyo al cambio de la ley.-

Con la aprobación de una ley de ambientes 100% libres de humo en diciembre de 2010, Buenos Aires se unió a la gran cantidad de ciudades que favorecen una alta protección frente a los riesgos del tabaquismo pasivo, reconocen el derecho a la salud y requieren que los espacios públicos y lugares de trabajo sean libres de humo, sin excepciones. La importancia del tema y el modo de abordarlo permitió que funcionarios y legisladores de distinto signo político superaran diferencias y tomaran las riendas de un cambio de ley. Otro de los aspectos fundamentales para alcanzar el éxito fue la existencia de una campaña de prensa y comunicación consistente y articulada, mediante la cual se generó información novedosa y actualizada en forma regular con presencia constante en los medios masivos. El gran apoyo de la población al cambio de la ley, y especialmente del personal gastronómico (generalmente utilizado como caballito de batalla por la industria tabacalera, debido a las supuestas pérdidas económicas) se debe en gran parte a la campaña realizada con mensajes adecuados, y genera expectativas positivas. El armado de alianzas y el trabajo conjunto con diversas organizaciones defensoras del control de tabaco, fue clave para llegar con información precisa a los diferentes decisores involucrados.

Así como la Ley N° 1799 sirvió de ejemplo a otras jurisdicciones del país para implementar normativas similares de control del tabaco, es de esperar que esta experiencia impulse a otras ciudades y provincias a convertirse en 100 % libres de humo.

Finalmente, es importante resaltar la importancia de que la Ley N° 3718, que atañe a la ciudad más importante del país, finalmente puede ser acompañada por la ley nacional recientemente aprobada que tiene un alcance mayor con respecto a medidas integrales de control del tabaco.

Sin embargo, no haber ratificado el Convenio Marco para el Control del Tabaco supone para Argentina una falencia importante en términos de políticas de impuestos, de reconversión productiva, contrabando y tantas otras medidas, lo que marca la necesidad de que la sociedad civil siga avanzando en estrategias articuladas para lograr el objetivo fundamental de proteger a todos los argentinos de los devastadores efectos del tabaquismo activo y pasivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Año. 2005.
- 2) Angueira M., Pitarque R., Peruga A., Navas Ancien A., Samet J. Vigilancia de la exposición a humo ambiental de tabaco en América Latina. Relevamiento de la Ciudad de Bs.As. Argentina . Año 2002.
- 3) Angueira M., Navas Ancien A., Second Hand smoke exposure among bar and nightclub employees. Argentina key results. Año. 2007.

Perfil Del paciente fumador: Experiencia en un consultorio de cesación tabáquica.

Dr. Dario Colombaro

Lic. Mabel Kurchin

Dra. Okczana Kaczmar

PROGRAMA INTEGRAL DE LUCHA ANTITABAQUICA (PILAT) DEL HOSPITAL ARGERICH

Dr. Darío I. Colombaro¹

ENCUESTA EXPLORATORIA DE CONSULTANTES DE CESACION TABAQUICA DURANTE EL AÑO 2010.

Lic. Mabel Kurchin², Dr. Darío I. Colombaro¹, Dra. Oksana Kaczmar³

1. Jefe del Servicio de Alergología y Coordinador del Consultorio de Cesación Tabáquica del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Past Presidente de la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires" AAIBA. Vocal Director de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica AAAeIC 2. Lic. Mabel Kurchin, Psicóloga Grupo Motivación del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich... 3. Dra. Oksana Kaczmar, Grupo Motivación del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich Pág 115

Introducción:

A continuación se describe la historia, motivos y objetivos de la creación del consultorio de Cesación Tabáquica del Hospital Argerich y la implementación de una estrategia utilizada para dicho objetivo, a posterior se publica los resultados de diversas encuestas realizadas por el Grupo de Atención y la encuesta realizada durante el año 2010 realizada por la Lic. Mabel Kurchin, en colaboración con los Dres. Oksana Kaczmar y Darío I. Colombaro, con el fin de conocer la población que nos consulta y poder así optimizar la atención de los mismos con el fin de lograr la cesación al tabaco.

El Programa Integral de Lucha Anti tabáquica (PILAT, Argerich), es el plan estratégico de nuestro hospital, elaborado en 1997 y ejecutado a partir del 2000, para combatir esta epidemia mundial, la misma no es ajena a nuestra población, y por la cual contempla, como objetivo primordial, realizar tareas de prevención primaria, secundaria y terciaria.

El mismo analiza los motivos, la política a implementar, los recursos necesarios y el cronograma concreto de aplicación de un plan cuyo objetivo es: brindar acciones integrales para nuestra comunidad, y también lograr que nuestro Hospital, se convierta en una

institución libre de humo de tabaco. Se basa en una investigación bibliográfica, en el programa en aplicación en el Hospital General de Agudos "Dr. Ramos Mejía", en las Guías Europeas para Hospitales sin humo (Smoke-free Hospitals), en el asesoramiento de líderes de opinión como los Dres. Perazo Diego; Hasper Isidoro; Verra Fernando y Lic. Daino Leonardo, miembros de entidades que luchan contra el tabaquismo desde hace años, y que integran entidades científicas, como la UATA (Unión Antitabaquica Argentina) y LALCEC (Liga Argentina de Lucha contra el Cancer).

El mismo insumio varias horas de discusiones, encuentros, realización de cursos de capacitación en tabaquismo (2002, 2003 y 2004); encuentros con diferentes grupos que realizan cesación del tabaquismo, como así políticas para aplicar para lograr un Hospital Libre de Humo.

En los últimos años, esto fue favorecido por el accionar de las políticas de prevención y control del tabaco, de la mano de la implementación de una ley 100% libre de humo, que es fundamental para profundizar estos cambios positivos y proteger la salud de toda la población. Si bien la **Ley N° 1799 de Control del Tabaco** de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, fue sancionada en 2005, esta ley de la Ciudad de Buenos Aires entró en vigencia en octubre de 2006.

Luego en el transcurso de este año, el 1 de junio de 2011, se dictó una Ley Nacional Antitabaco (nombre vulgar dado por los fumadores); su nombre correcto es "Regulación de la publicidad, promoción y consumo de los productos elaborados con tabaco", se trata de la Ley N° 26.687, promulgada el 13 de junio de 2011.

II. Antecedentes:

Más de 50 años han pasado ya desde que Richard Doll comunicara en el British Medical Journal la incuestionable relación entre el cáncer de pulmón y el entonces considerado *hábito* de fumar¹

En este más de medio siglo transcurrido desde aquella señera publicación y más de 40 años luego del primer reporte del Cirujano General de los EEUU en el mismo sentido, el nuevo reporte actual² da cuenta de una poderosa base de datos que reúne más de 1600 citas de la literatura que sintetizan los estragos del tabaquismo sobre la Salud de los afectados por esta pandemia, la más importante que se haya conocido en el Siglo XX y seguramente también en el que ya estamos transitando³ y agrega a la espantosa lista de consecuencias, enfermedades como la leucemia, las cataratas, la neumonía y el cáncer de cuello de útero, riñón, páncreas y estómago.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. BMJ 1950;221(ii): 739-48

² 2004 Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking. <http://library/smokingconsequences/>

³ <http://apps.nccd.cdc.gov/sgr/>

Esta Base de Datos fue pacientemente construída por el Institute for Global Tobacco Control at the Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University and the Centers for Disease Control and Prevention's Office on Smoking and Health de los EEUU.

De acuerdo a este informe del Cirujano General, 440.000 norteamericanos mueren cada año como consecuencia de fumar, y en promedio los hombres afectados viven 13,2 años menos que los no fumadores, mientras que las mujeres mueren en promedio 14,5 años antes que sus congéneres no fumadoras. En términos económicos cada año se destinan en los EEUU 157 mil millones de dólares a cubrir los gastos emergentes de esta conducta patológica, 75 mil millones como costos médicos directos y 82 mil millones en concepto de pérdida de productividad-.

En el año 2000, la OMS estimó que 4.000.000 de personas murieron en ese año como consecuencia de enfermedades tabaco dependientes, la mitad proveniente de países en vías de desarrollo y prevee para el año 2030 que morirán anualmente cerca de 10.000.000, el 70% de los cuales será nativo de países subdesarrollados como el nuestro⁴

Un informe del Ministerio de Salud de la Nación, disponible en Internet⁵ da cuenta que 40.000 argentinos mueren cada año como consecuencia del tabaco, que nuestro país está a la cabeza del consumo en toda América Latina con la alarmante cifra del 40% de la población afectada por la adicción, según diversos y coincidentes estudios de prevalencia, y que un tercio de nuestros adolescentes se han iniciado en el consumo⁶.

Patología tabaco-dependiente:

Es tan variada la gama de enfermedades relacionadas con la adicción tabáquica que no existe prácticamente órgano de nuestro cuerpo que se vea exceptuado de padecer alguna patología relacionada.

Desde este punto de vista, un simple razonamiento permite deducir el enorme esfuerzo que representa para el sistema de Salud en su conjunto el abordaje de estas patologías, que de más está decir son extremadamente prevalentes.

Siendo el Hospital General de Agudos una parte tracendente del Sistema de Salud, se desprende que gran parte de los recursos de todo tipo que el mismo requiere, deben destinarse a la atención de estas enfermedades. Con sólo recordar la íntima relación de la enfermedad cardiovascular y del cáncer con el tabaquismo, rápidamente adquiere dimensión de verdad incuestionable lo hasta aquí afirmado.

4 OMS. Making a difference. Informe sobre la Salud mundial. Ginebra, Suiza, 1999

⁵ <http://www.dejohoydefumar.gov.ar/pdf/virgolini2.pdf>

⁶ Revisión sistemática Prevalencia de tabaquismo en Argentina Schoj, Tambussi, Perel, Zabert, Ortiz. Programa VIGIA, Min. Salud

Se hace necesario entonces que el Sistema de Salud emprenda medidas conducentes para enfrentar en bloque la patología tabaco-dependiente, tal como de forma similar se enfrentan a nivel hospitalario etiologías de otra índole como son las infecciones. En este aspecto meramente etiológico, si el consumo de tabaco en todas sus formas es causa de enfermedad, tal como como las bacterias, virus, racketzias, hongos, etc lo son de las enfermedades infecciosas, podría afirmarse que nuestro sistema hospitalario se encuentra ubicado en relación a la lucha contra este flagelo, en una etapa que podríamos considerar como *pre-pasteuriana* para el abordaje de esta compleja nosología que se inicia con la adicción a la nicotina.

Es por lo expuesto que es conveniente analizar en conjunto a las enfermedades producidas por el tabaco y su forma habitual de consumo que es a través del acto de fumar cigarrillos.

Enfermedades cardiovasculares:

Constituyen la principal causa de muerte en nuestro país tal como acontece en la mayoría. El tabaquismo es junto a la dislipemia, la hipertensión y la diabetes uno de los principales factores de riesgo para padecerlas. Ya sea la enfermedad coronaria, el Stroke o la enfermedad vascular periférica son mucho más prevalente entre los fumadores y mucho más aún cuando el cigarrillo se asocia a la presencia de alguno de los otros. Así, casi el 40% de más de 1200 pacientes que ingresaron con un Infarto agudo de miocardio en un estudio realizado en Uruguay eran fumadores⁷. Similares hallazgos son comunicados en otro realizado en la Unidad de Epidemiología y Salud Pública de la Facultad de Medicina y Departamento de Cardiología (Clínica Universitaria) de la Universidad de Navarra⁸. Son innumerables las citas bibliográficas que avalan esto^{9 10}

La situación en nuestro país que por golpearnos de cerca se hace más elocuente, es a su vez terrible. Encuestas realizadas por el Consejo de Emergencias de la Sociedad Argentina de Cardiología mostraron que en 1991 el 37% de los infartados era fumador. La cifra trepó en 1996 al 48% y en 2000 al 48,5%.

En una revisión retrospectiva de historias clínicas realizadas a 125 historias clínicas de pacientes internados y externados en el Servicio de Cardiología del Hospital de Clínicas entre el 1ro de enero y el 30 de junio de 2000 se encontró que el factor de riesgo más prevalente fue la hipertensión arterial, encontrándose en segundo término el tabaquismo¹¹

⁷ Bianco, Eduardo; Cobas, Joaquín. Consumo de Tabaco e Infarto Agudo de Miocardio en una Unidad Cardiológica. Segundo Congreso Virtual de Cardiología (SCVC) <http://www.fac.org.ar/scvc/llave/tlibres/tl210/tl210e.htm>

⁸ E. Martínez-Losa, J. De Irala-Estévez, M. Serrano-Martínez, E. Fernández-Jarne, M. Prado-Santamaría, I. Aguinaga y M.A. Martínez-González. Impacto del hábito tabáquico sobre el infarto agudo de miocardio en nuestro medio: un estudio de casos y controles <http://www.uata.org.ar/medica/informacion/9.2.html>

⁹ Sauer WH, Berlin JA, Strom BL, Miles C, Carson JL, Kimmel SE. Cigarette yield and the risk of myocardial infarction in smokers. Arch Intern Med. 2002 Feb 11;162(3):300-6.

¹⁰ Parish S, Collins R, Peto R, Youngman L, Barton J, Jayne K, Clarke R, Appleby P, Lyon V, Cederholm-Williams S, et al. ISIS, BHF/ICRF/MRC Clinical Trial Service Unit. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. BMJ. 1995 Aug 19;311(7003):471-7.

¹¹ Bobadilla, MC; Achinelli, FR. Caracterización de pacientes internados en el servicio de Cardiología del Hospital Escuela José F. de San Martín. Revista de Posgrado de la Cátedra Vía Medicina N° 101 - Febrero/2001

Múltiples estudios demostraron claramente que el consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de E.C. Dicho riesgo guarda relación con el número de cigarrillos, la precocidad del hábito y el tipo de tabaco. Cuando se abandona el hábito tabáquico el riesgo de E.C decrece en un 50% durante el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 2 a 10 años¹².

Enfermedades respiratorias no tumorales:

El tabaquismo es el agente etiológico más importante de estas enfermedades respiratorias, al punto de poderse afirmar que el 90% de las bronquitis se deben a esta causa. El enfisema, el EPOC encuentran en la adicción a la nicotina la principal causa. También el humo del tabaco es responsable del aumento de la hiperreactividad bronquial, aumentando la Crisis de Asma. Asimismo, la incidencia de tos y expectoración entre los fumadores es tres veces mayor entre los fumadores que entre quienes no lo son. Lo mismo acontece con la medición de la función pulmonar^{13 14 15}.

Existe una relación directa de tipo dosis-respuesta entre estas enfermedades pulmonares y el consumo de cigarrillos. Esto es, a mayor número de cigarrillos fumados diariamente, así como la mayor exposición medida en años de consumo es mayor el riesgo de contraerlas.

Tabaco y cáncer:

Las siguientes cifras de riesgo relativo, hablan por sí solas en relación a la estrecha relación entre la adicción tabáquica y el cáncer de variadas localizaciones. En pulmón el RR es de 3.6 a 16.0; en laringe, 6.0 a 13.6; en boca 1.1 a 13.0; en faringe, 2.9 a 12.4; en esófago, 0.7 a 6.8; en vejiga, 0.9 a 5.9; en páncreas, 1.5 a 3.2; en riñón; 1.0 a 1.5 y en cérvix, 1,2 a 3.

Recientemente, una publicación procedente de Japón, da cuenta del elevado riesgo de muerte debido a carcinoma hepatocelular en fumadores y ex fumadores en relación a quienes no lo son¹⁶.

Finalmente, el consumo de tabaco es responsable del 30% de todas las muertes por cáncer.

¹² Hirschson Prado, A. Trivi M., Tajer C. Infarto Agudo de miocardio en la Argentina Tercera encuesta Nacional S.A.C. 1996. Revista Argentina de Cardiología. Enero-Febrero 1998. Vol. 66 N°1 pag.63-70

¹³ Willemse BW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. Eur Respir J. 2004 Mar;23(3):464-76.

¹⁴ Lamela Lopez J, Tabara Rodriguez J, Toubes Navarro ME. Bronchial inflammation in smokers: clarifying terms. Arch Bronconeumol. 2004 Apr;40(4):191.

¹⁵ Nihlen U, Nyberg P, Montnemery P, Lofdahl CG. Influence of family history and smoking habits on the incidence of self-reported physician's diagnosis of COPD. Respir Med. 2004 Mar;98(3):263-70.]

¹⁶ Ogimoto I, Shibata A, Kurozawa Y, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, Iwai N, Sakata R, Fujita Y, Ichikawa S, Fukuda K, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk of death due to hepatocellular carcinoma among smokers and ex-smokers. Univariate analysis of JACC study data. Kurume Med J. 2004;51(1):71-81.

Tabaco y problemas de salud para la mujer:

No sería para nada una exageración si afirmáramos que hoy por hoy pero sobre todo en un futuro no muy lejano el tabaquismo se está transformando en una enfermedad predominantemente femenina. Aquellos latiguillos que pretendieron hace una décadas asociar el hecho de fumar con la liberación femenina, están logrando en estos momentos que el tabaco sea la principal causa de muerte en la mujer. Resulta aterrador pensar en el hecho que un tercio de las adolescentes actuales morirá en los próximos años como consecuencia de una enfermedad tabaco-dependiente. Concurren a ello la publicidad engañosa, que sigue haciendo centro en la juventud y la mujer, la depresión, el estrés y el temor a aumentar de peso.

Estos factores han sido determinantes que el número de fumadoras se haya incrementado exponencialmente en los últimos años, más aún que el ritmo de crecimiento observado en los hombres. Así, patologías como el cáncer de pulmón, antaño casi excluyentes del sexo masculino hoy sean tan prevalente en la mujer como en aquéllos. Con sólo mencionar que entre 1951 y 1991, la prevalencia de cáncer de pulmón femenino creció un 550% queda muy poco por agregar¹⁷ excepto que en el período de 20 años entre 1980 y 2000, 3.000.000 de mujeres han muerto prematuramente como directa consecuencia del tabaco¹⁸

Otro tanto acontece con la prevalencia de cáncer de cérvix, a pesar de todas las campañas de prevención que se llevan a cabo. La infertilidad, la menopausia precoz, la osteoporosis y las consecuencias nefastas sobre el embarazo, con aumento del número de abortos, bajo peso al nacer, prematuridad y mortalidad neonatal son consecuencias inmediatas de esta epidemia en crecimiento en el sexo femenino^{19 20 21 22 23}.

Humo de tabaco ambiental:

El tabaquismo pasivo es actualmente reconocido como agente dañino al organismo^{24 25 26 27}.

Si afirmáramos que en nuestro país el 40% de las personas son fumadoras activas, el 60%

¹⁷ Ernster VL. Female lung cancer. Annu Rev Public Health. 1996;17:97-114.

¹⁸ Kelly A, Blair N, Pechacek TF. Women and smoking: issues and opportunities. J Womens Health Gend Based Med. 2001 Jul-Aug;10(6):515-8.

¹⁹ Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. J Natl Cancer Inst. 2004 Jun 2;96(11):826-34.

²⁰ Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? J Natl Cancer Inst. 2004 Jun 2;96(11):812-3.

²¹ Twombly R. New studies fan controversy over gender risk in lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2004 Jun 16;96(12):898-900.

²² Pope M, Ashley MJ, Ferrence R. The carcinogenic and toxic effects of tobacco smoke: are women particularly susceptible? J Gend Specif Med. 1999 Nov-Dec;2(6):45-51.

²³ Springen K. Women, cigarettes and death. Newsweek. 2004 May 10;143(19):69

²⁴ Fichtemberg CM, Effect of smoke free workplace, review. BMJ2002;325:188

²⁵ Ciruzzi M, Estudio caso control de tabaquismo pasivo en la casa y riesgo de IAM. JACC 1998, 797-803

²⁶ Longo DR, Implementing smoking bans in American Hospitals. Tob Control 1998;7:47-55

²⁷ United States Department of Health and Human Services, The health Consequences of Involuntary Smoking. Publ N* (CDC)87-8398. Centers for Disease Control, 1986

restante estamos expuestos al humo de segunda mano y somos fumadores pasivos en mayor o menor grado.

Este grave problema es particularmente sensible en algunos espacios donde existen altas concentraciones de personas, y muy especialmente en lugares como el Hospital Público, que por definición debiera hallarse protegido de este flagelo, pero donde lamentablemente, como veremos aún se fuma y no de manera despreciable.

Los derechos del no fumador por verse amenazado por un elemento que pone en peligro su salud, no surgen exclusivamente por la mera molestia del olor desagradable que emana del cigarrillo, lo cual per se no deja de ser un derecho que es hostigado, sino que se fundamentan en que la contaminación ambiental es causa probada de enfermedad

Así, como afirmábamos y como puede consultarse en una frondosa bibliografía²⁸, el cuerpo, los cabellos, la piel, la ropa, la casa, la oficina y el auto quedan impregnados de un olor desagradable, la frecuencia cardíaca aumenta, la tensión arterial sube, aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, de enfermedad cardíaca y de enfermedad respiratoria, como bronquitis crónica, catarros frecuentes, asma y enfisema, la mujer embarazada tiene más posibilidades de tener un niño con problemas respiratorios o dificultades de aprendizaje, los riesgos de Síndrome de Muerte Súbita en los lactantes aumentan, los niños son más susceptibles de toser, de estornudar, de ser afectados por asma, de bronquitis, de infecciones de oído medio, de padecer tanto resfríos como neumonías.

La Environmental Protection Agency (EPA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos ha clasificado al humo de segunda mano como un carcinógeno del Grupo A, lo que significa que existen suficientes pruebas de que éste causa cáncer en los humanos. La EPA ha estado usando la clasificación del Grupo A sólo para otros 15 contaminantes, incluyendo asbesto, radón y benceno.

Asimismo, como se muestra en un trabajo publicado en el número correspondiente al 30 de junio de 2004 en la prestigiosa Revista British Medical Journal (BMJ) y que fuera realizado en 18 ciudades, el riesgo de los fumadores pasivos para contraer enfermedad coronaria o stroke se incrementa alrededor de un 50 a 60% y no tan sólo el 25 o 30% como había sido comunicado previamente²⁹.

El humo de tabaco de segunda mano contiene más de 4,000 compuestos químicos. Se sabe o se sospecha que más de 40 de estos compuestos son causantes de cáncer. Además, muchos de estos químicos también aparecen en el tabaco procesado.

Es bueno listarlos, aunque pueda resultar molesta su lectura en un informe como este, por el solo motivo que si se hiciera un estudio ambiental en el seno de un espacio público como el del Hospital público, muchas de estas nocivas sustancias serían detectadas.

²⁸ <http://www.tabaquismo.freehosting.net/HUMOTABACO/HTA.htm>

²⁹ Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR, Jarvis MJ, Feyerabend C, Bryant A, Walker M, Cook DG. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. BMJ. 2004 Jun 30 [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?CMD=Text&DB=pubmed>

PAH- Ácido para-aminohipurato: Benz (a)antraceno, Benzo(b)fluoranteno, Benzo(j)fluoranteno, Benzo(k)fluoranteno, Benzo(a)pireno, Criseno Dibenz(a,h)antraceno, Dibenzo(a,i)pireno, Dibenzo(a,l)pireno, Indenol(1,2,3-c,d)pireno, 5-Metilcriseno

N-Nitrosaminas: N-Nitrosodimetilamina, N-Nitrosoetil metilamina, N-Nitrosodietilamina, N-Nitropirrolidina

N-Nitrosodietanolamina, N'-Nitrosoornicotina, 4-(Metilnitrosamina)-1-(3-Piridil)-1-butanona, N'-Nitrosoanabasina, N-Nitrosomorfolina

Aza-arenes: Quinolina, Dibenz(a,h)acridina, Dibenzo(a,j)acridina, 7-H-Dibenzo (c,g) carbazolo

Aminas aromáticas: 2-Toluideno-2, 2-Naftilamina-2, 4-Aminobifenilo-4

Diversos compuestos orgánicos: Benceno, Acrinolitrilo, 1,1-Dimetilhidracina, 2-Nitropropano, Etilocarbamato

Cloruro de vinilo, Polonio-210.

Compuestos inorgánicos: Hidracina, Arsénico, Níquel, Cromo, Cadmio, Plomo.

Aldehídos: Formaldehído, Acetaldehído, Crotonaldehído

Este contaminante ambiental, a través de estas sustancias es causante de 35.000 a 40.000 muertes por enfermedades cardíacas en las personas que actualmente no fuman en los EEUU, de cerca de 3.000 muertes por cáncer del pulmón en las personas adultas no fumadoras, de 150.000 a 300.000 infecciones de las vías respiratorias bajas (tales como neumonía y bronquitis) en niños menores de 18 meses, lo cual resulta en 7.500 a 15.000 hospitalizaciones por estos motivos, en un aumento en el número de casos y gravedad de los ataques de asma en aproximadamente de 200.000 a un millón de niños y en un aumento en el número de casos de otitis media en los hijos pequeños de los fumadores.

Tabaquismo en hospitales:

En 1999 fueron presentados al Primer Congreso Virtual de Cardiología realizado en Internet los resultados de un relevamiento realizado durante el segundo semestre de 1997 por la Comisión Tabaco o Salud de la Secretaría de Salud en 15 Hospitales dependientes de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Participaron de la encuesta 15 hospitales de la red: C. G. Durand, C. Tobar García, B. A. Moyano, A. Zubizarreta, E. Tornú, D. Velez Sarsfield, R. Gutierrez, Santa. Lucía, M. Curie, J. M.

Penna, R. Mejía, C. A. Argerich, M. Ferrer, J. Garrahan y B. Rivadavia.

Los resultados, luego de encuestar a 3.365 agentes mostraron una prevalencia general de tabaquismo de 35,1%. Más del 15% del personal analizado, afirmaba desconocer la prohibición de fumar en los hospitales. El 85.1% de los encuestados manifestó trabajar con fumadores. El análisis pormenorizado de la muestra demostró que lo hacían el 30.3% de los médicos, el 34.6% de profesionales no médicos, el 36.3% de enfermeras, el 45.5% de administrativos, y el 35.5% del resto del personal³⁰.

Una simple recorrida por estos Hospitales permite reconocer a simple vista que el problema, siete años después del relevamiento, sigue vigente con idéntica o mayor intensidad a lo cuál debe sumarse que también entonces y ahora lo hacían y hacen los pacientes que concurren en búsqueda de atención médica, sus acompañantes y otras personas que ocasionalmente se encuentran en el predio del centro asistencial.

Puede inferirse de esta cita que en nuestros Hospitales se da la terrible paradoja que el agente que es responsable de la mayor demanda de atención médica por ser causante directo o indirecto de la patología más prevalente se consume libremente en pasillos, oficinas y en muchos consultorios y salas de internación donde son asistidos pacientes precisamente afectados por aquéllas patologías.

Si alguna duda queda respecto a la gravedad del problema es de sumo valor tener en cuenta el estudio de la nicotina ambiental realizado en el Hospital Ramos Mejía en los meses de octubre y noviembre de 2002 que seguramente sería reproducible si también se realizara en los demás mosocomios que integran la red de hospitales públicos:

Conc Nicotina en microg/m ³		Valor total	
corregido por tiempo			
Hospital	Office de enf sala traumatología, mujeres	1.33	1.33
	Office de enf sala traumatología, hombres	1.94	1.94
	Office de enf Unidad de terapia intensivo	5.04	5.04
	Baño de pacientes mujeres cirugía, sala 9	0.28	0.28
	Baño de pacientes hombres cirugía, sala 9	1.05	1.05
	Office de enfermería, cirugía, sala 9	1.32	1.32

³⁰ Hasper I, Feola MA, Cohen Saban I, Fernandez J, García L, Giannatasio J, Lombardo V, Macri C, Mella A, Meyer E, Poliak J, Saenz C, Schapachnik E, Verra F, Zagalsky P, Lado MI. Tabaquismo en hospitales de la ciudad de Buenos Aires. Primer Congreso Virtual de Cardiología (PCVC) <http://pcvc.sminster.com.ar/cvirtual/tlibres/tnn2460/tnn2460.htm>

Sala de médicos de traumatología	0.37	2.48
Sala de médicos unidad de terapia intens	5.07	5.07
Comedor del personal (filtro no analizado)		
Sala de médicos de Cardiología	1.40	1.40
Baño de hombres sala de Cardiología	0.12	0.12
Office Unidad Coronaria	3.18	3.18
Office Sala de Cardiología	3.05	3.05
Oficina de personal	0.75	1.33
Baño de damas sala Cardiología	0.10	0.10
Hall de entrada	1.78	1.78
Oficina de personal	2.14	3.78
Oficina de personal	1.05	1.86
Cafetería del Hospital	5.03	10.69
Cafetería del Hospital	4.29	9.12
Pasillo de obstetricia	0.91	0.91
Sala de hombres de traumatología	0.19	0.19
Sala de médicos de guardia general	4.27	4.27
Office de enfermería guardia general	0.64	0.64
Prequirófano- Guardia general	0.25	0.25

Conclusiones: en todo el ámbito del hospital se encontraron niveles considerables de nicotina. Incluidos baños de pacientes, estares de médicos y enfermeras, siendo llamativamente altos en las áreas cerradas, y en la cafetería

Surge claramente que en lo atinente a esta adicción y sus consecuencias y el hecho de que la prevalencia de tabaquismo en los hospitales sea de tamaña magnitud, no son suficientes la existencia de leyes prohibitivas, declaraciones de espacios como "libres de humo" o la buena intención de las autoridades de aplicación, siendo entonces necesario la implementación de programas que ya se han demostrado como eficientes en otros países destinados a erradicar este flagelo del ámbito del hospital público.

Tabaquismo en Médicos:

Si bien, como queda dicho, el problema del tabaquismo en el ámbito hospitalario no es patrimonio exclusivo de los médicos, sí podríamos afirmar que es de su incumbencia y responsabilidad velar para que el Hospital Público se disponga de una política tendiente en primer lugar a ayudar a la cesación tabáquica a los fumadores activos y se libere del peligro que ocasiona la contaminación ambiental en su seno a los fumadores pasivos.

Los médicos debieran ser líderes en la lucha contra esta enfermedad, tal como lo son en la lucha contra el resto de las patologías.

Sin embargo, el problema se arrastra desde la propia formación curricular, ya que no existe en nuestras Universidades una formación específica que prepare a los futuros profesionales médicos a luchar contra la adicción tabáquica y es muy elevada la proporción de estudiantes de medicina que son fumadores activos, superior al tercio de los matriculados^{31 32}.

Según una encuesta realizada por la Sociedad Argentina de Cardiología en 18 instituciones que abarcó a 783 médicos, la prevalencia de tabaquismo fue del 28,6%³³

La prevalencia es comparable en otras fuentes consultadas que permiten concluir que estimativamente un tercio de los médicos son fumadores activos³⁴

Es por todo lo expuesto en el análisis precedente que se hace necesario dotar a nuestros Hospitales y en particular al nuestro ya que se cumplen en él todas las condiciones anteriormente analizadas, de políticas y herramientas específicas tendientes a lograr que efectivamente se conviertan en espacios libres de humo de tabaco, en el 2004 y luego todo esto se reforzó con la Ley N° 1799 de Control del Tabaco que fue sancionada en 2005, esta ley de la Ciudad de Buenos Aires entró en vigencia en octubre de 2006

III. Objetivos

a. Objetivos Generales:

Es brindar una atención integral al paciente con adicción al tabaquismo, fomentar y

³¹ Jonás Danilo Hassán M., Héctor Marcelo Ramirez, Claudio Adrian Sena, Dr. Jorge Ramón Lojo. Encuesta sobre tabaquismo en estudiantes de 1º a 6º año de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes -Argentina. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 124 - Febrero 2003 Pág. 10-13.

http://med.unne.edu.ar/revista/revista124/enc_tabaquismo.htm

³² Hasper, I; Feola, MA; Bruno, M; Cohen Saban, I; D'Amato, N; Donato, V; Fernández, J; Giannatasio, J; Macri, C; Meyer, E; Schapachnik, E; Zagalsky, P. Tabaquismo en estudiantes de medicina avanzados. Primer Congreso Virtual de Cardiología (PCVC) <http://www.fac.org.ar/cvirtual/tlibres/tnn2459/tnn2459.htm>

³³ Horacio M. Zylbersztejn, Román Cragolino, Alejandra N. Francesia, Ana Tambussi, Víctor J. Mezzalira, Ricardo L. Levin, Antonio Michref, Andrés Mulassi, Aníbal Picare, Analía Robilotte, Pablo A. Puleio, Emiliano Rossi, José G. Escobar Calderón, Ana María Salvati, Mario Ciruzzi. Estudio epidemiológico del tabaquismo en médicos. Rev. Argent Cardiol 2003; 71: 178-184 <http://www.sac.org.ar/rac/2003/sacvol3.html>

³⁴ [Sanchez, Pal and Lisanti, Noemí The prevalence of and attitudes toward smoking among physicians in Azuay, Ecuador. Rev Panam Salud Publica, July 2003, vol.14, no.1, p.25-30. ISSN 1020-4989

promocionar el no fumar, como así detectar patología producida por el tabaco; esto se inserta en un marco de referneicia con un hospital libre de humo en el mediano plazo.

b. Objetivos Especificos:

Constituir un equipo de trabajo multidisciplinario.

Determinar la prevalencia de tabaco en paciente y personal del hopital.

Plan de Educación para personal del hospital, pacientes y comunidad.

Formar un equipo profesional destinado al tratamiento de los fumadores.

Brindar accesibilidad a los pacientes al tratamiento indicado.

Estimular el desarrollo y aplicación progresiva de legislación restrictiva antitabaco.

Lograr que no se fume en el hospital.

IV. Plan Estratégico

Para lograr los objetivos anteriormente eneuncidos, consideramos al PILAT, Argerich; un ambicioso programa que contempla diversas acciones y subprogramas a desarrollar e implementar son:

IV a : Hospital Sin Humo.

IV b : Comisión Intrahospitalaria Tabaco o Salud.

IV c : Campaña Antitabaquica.

IV d : Estrategia Integral de Cesación en Tabaquismo (EICET)

IV a : Hospital Sin Humo: ¿Por qué crear un Hospital Libre de Humo?

El lugar de trabajo puede ser una importante fuente de exposición al humo ambiental de tabaco (HAT)³⁵.

El valor de los hospitales dando un mensaje coherente a la población ha sido demostrado en los últimos review sistemáticos sobre el tema. Se ha demostrado que la prohibición de fumar en un hospital tiene un rédito mayor que aumentar el precio de los cigarrillos al doble^{36 37}.La otra consideración es la protección de los otros: pacientes, staff y visitantes ocasionales de

³⁵ Weismann L, Coronary heart Disease, AHJ 1988,242-247

³⁶ Hoking B, Costs to industry of illness related to alcohol and smoking. A study of Telecom Australia employees. Med J Aust 1994; 161:407-412

³⁷ Kaisermann MJ The cost of smoking in Canada, 1991. Chronic Dis can 1997;18:13-19

la exposición al HAT³⁸. También hay que considerar la disminución del riesgo de incendios y costo de limpieza³⁹.

El control se debe realizar con adecuadas políticas basadas en la preparación, seguimiento y monitoreo de los resultados, con el compromiso de los mas diversos sectores de la vida hospitalaria^{40 41}

Los beneficios en los agentes es indiscutible ya que además de no someter al no fumador al HAT los fumadores disminuirán el consumo y un 3% abandonará a los 6 meses^{42 43}

Por otro lado en los pacientes los beneficios potenciales serán considerables ya que fumar es un importante factor de riesgo de infección postoperatoria, admisión a UTI, y mortalidad intra hospitalaria⁴⁴

³⁸ Parrot S, Costs of employee smoking in the workplace in Scotland. Tobacco Control 2000; 9: 187-192

³⁹ Helyer AJ Economic consequences of tobacco use for the Departament of Defense, 1995 Mil Med 1998;163:217-221

⁴⁰ Delgado M, A prospective study of tobacco smoking as a predictor of complications in general surgery. Infect Control Hospital Epidemiol, 2003;24:37-43

⁴¹ Sorensen LT Smoking as a risk factor wound healing and infections in breast cancer surgery. Eu J Surg Oncol 2002;28:815-20

⁴² Moller AM Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. Lancet 2002;359:114-7

⁴³ Cruse SM Smoking cessation in the workplace: results of an interventios programme. Oxford University press- 2001: 501-506

⁴⁴ Rigotti NA Cochrane Database Syst Rev 2001 (2)CD001837

En síntesis, el hospital debe ser un espacio libre de humo de tabaco, lo cuál se funda en las siguientes tres motivos

a. *Por el hospital:* el hospital como estructura posee características especiales; además de sus grandes dimensiones físicas se suma una importante población laboral. Es además alojamiento de enfermos de diferentes patologías y al mismo tiempo presenta un flujo importante de población flotante que viene a consultar por su salud o concurre de acompañante. Son las instituciones de salud las que deben desempeñar un papel de primer plano en la prevención del hábito tabáquico.

Tratándose de una comunidad integrada en su totalidad por trabajadores de la salud, damos por descontado que todos sus integrantes, fumadores y no fumadores, con mayor o menor detalle, conocen que el tabaco es perjudicial para la salud y que aumenta el riesgo de contraer algunas patologías, muchas de las cuales como fue mencionado, son tratadas en el ámbito del mismo.

Un Hospital Libre de humo es un objetivo ambicioso que supone la adhesión de todos los actores que lo conforman, tanto las personas que trabajan como las que concurren al mismo.

Por otro lado el hospital no es un lugar corriente, los comportamientos que pueden observarse en él adquieren, más que en otros lugares, el valor de ejemplo en todo lo que se refiere a conductas saludables.

b. *Por el paciente:* La interrupción del tabaquismo es una parte integral de la prevención y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con este hábito. El ingreso en el hospital es un momento en el que los fumadores se encuentran motivados a cambiar su conducta. Un hospital Libre de Humo es esencial en la asistencia del fumador hospitalizado. Por otra parte, el humo ambiental de tabaco (HAT) puede empeorar los síntomas de los pacientes que padecen enfermedades respiratorias. Para muchas personas la decisión de dejar de fumar es una de las medidas mas importantes para conservar la salud e incrementar la

duración de su vida

c. *Por el personal:* Una política no fumadora en el hospital comprende la sensibilización y el compromiso de todo el personal sanitario que tiene un rol fundamental y que está comprometido en la movilización de los recursos humanos para conseguir hospitales con ambientes saludables. Asimismo los trabajadores del hospital deben quedar protegidos contra la exposición al humo de segunda mano en cualquier sitio de trabajo. Se debe considerar además que la presencia de humo de tabaco en el lugar de trabajo es uno de los motivos de recaída para el personal luego de haber dejado de fumar. Por otra parte, el tabaquismo es una causa de primer orden de incendios en los hospitales. Mejoramiento de la calidad de vida y el bienestar de la población hospitalaria.

Considerando que se está trabajando con un universo acotado de personas- adultos y adultos jóvenes- algunos de los cuales ya tienen incorporado el hábito de fumar, se tratará de acotar los espacios en los que se fuma, respetando el derecho a fumar de las personas, pero también protegiendo los derechos de los no fumadores a respirar aire libre de nicotina y otros contaminantes.

Existen además motivos de índole legal que fundamentan el por qué el hospital debe permanecer como ambiente libre de humo:

- La Dirección General Adjunta de Hospitales recuerda la vigencia de los términos de la Ordenanza 47.667 (B.M. 19816 y 19884), que establece la obligación de observar estrictamente las disposiciones legales emergentes del citado ordenamiento, que dice en sus artículos 1º y 2º, lo siguiente:

Art. 1º - "Prohíbese fumar tabaco en cualquiera de sus formas dentro de las oficinas o espacios del ámbito municipal en que se atienda al público en general. La presente incluirá tanto al personal de las mismas como al público que concurriese a éstas..."

Art. 2º- "Los funcionarios municipales a cargo de las distintas áreas de todos los organismos, implementarán los medios necesarios para el estricto cumplimiento de la presente".

Esta Ordenanza 47.667 rige a partir del 1/7/94 y se reglamentó a través del Decreto N° 1.608/994 el cual en su Art. 2º dice de la colocación de carteles y sus medidas y texto y en el Art. 3º respecto que se entiende por lugares destinados a la atención del público que son solamente aquellos en los que los contribuyentes efectúan trámites de mostrador y por lugares comunes conexos a las áreas de acceso desde la vía pública a las oficinas de atención a los contribuyentes.

- La Ordenanza 47.668 (Municipal) rige a partir de la misma fecha y dice que:

Art. 1º - Prohíbese en todo el ámbito de la Ciudad de Buenos Aires, el expendio, provisión y/o venta de cigarrillos, tabaco en cualquiera de sus formas y cualquier otro producto de esta naturaleza que propenda a fomentar el vicio del tabaquismo, a los menores de dieciséis (16) años, sea para consumo propio o no, sin excepción.

Art., 2 y 3 se refieren a las penalidades, multas

Art. 4º - La presente Ordenanza deberá exhibirse obligatoriamente en todos los comercios donde se expendan tabaco en cualquiera de sus formas.

- La Ordenanza 47.669 (Municipal) rige a partir del 14/7/94

Crea el Programa del control toxicológico del tabaco. (Anexo 1) El Decreto reglamentario de la Ordenanza en su Art. 2º - Crea la "Comisión de Control Analítico del Tabaco" la cual estará integrada por dos representantes del Departamento Ejecutivo de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires; dos representantes del Honorable Concejo Deliberante de la Ciudad de Buenos Aires, y dos representantes de la Cámara de la Industria del Tabaco.

En el orden Nacional.

- Resolución 717/97 del 6/10/97 dice: Prohíbese fumar en los establecimientos e Instituciones comprendidas en el Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica.

Art. 1- Prohíbese fumar en los establecimientos e instituciones comprendidas en el Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, ya sea en los sectores técnicos- profesionales como administrativos y servicios generales, tengan o no relación directa con el paciente.

Art. 2º - Incorporase a la norma que se aprueba por la presente resolución al Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, siendo de cumplimiento obligatorio para todas aquellas jurisdicciones, instituciones y/o entidades que adhieran a dicho Programa.

Resolución 348/2003 del 21/5/2003 dice: Apruébense las normas de Organización y funcionamiento de Servicios de Maternidad, las que se incorporaran al Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica.

(según esta resolución Nacional y al estar las Maternidades incorporadas al Programa de Garantía de Calidad de la Atención Médica no se debe fumar en ningún lugar de una Maternidad)

Los Hospitales Municipales solicitaron integrar el Programa Nacional de Garantía de Calidad de Atención Médica.

- En Ginebra, se reunieron 192 países integrantes de la OMS y sellaron un acuerdo histórico: la firma del Convenio Marco para el Control del Tabaco, el primer tratado internacional sobre salud pública aprobado bajo el auspicio de la OMS. En el mes de septiembre del 2003 el Sr. Presidente de la Nación firmó el Convenio para el Control del Tabaquismo. Ratificado por 57 países, el CMCT entró en vigencia durante la última semana de febrero de 2005. Lamentablemente, a esa fecha el Honorable Congreso de la Nación aún no había dado fuerza de ley a dicho Convenio internacional.

El respirar en ambientes libres de humo de tabaco es un derecho constitucional según analiza el Dr. Felix Lonigro Profesor de Derecho Constitucional de la UBA Anexo 2

Todo esto se vio facilitada luego de la promulgación de la **Ley N° 1799 de Control del Tabaco** fue sancionada en 2005, esta ley de la Ciudad de Buenos Aires entró en vigencia en octubre de 2006. Y a partir del 2012, se va a reforzar con la la Ley N° 26.687 "Regulación de la publicidad, promoción y consumo de los productos elaborados con tabaco". fue sancionada el 1 de junio de 2011 y promulgada el 13 de junio de 2011.

Diseño de actividades destinadas a educación para lograr espacios libres de tabaco:

- Convocatoria al comité de prensa del hospital
- Convocatoria a medios de Prensa
- Diseño y aplicación de señalización
- Definición de espacios para fumadores lejos de los espacios de atención al público y de las áreas de internación.
- Colocación de posters informativos en lugares estratégicos
- Colocación de ceniceros en la entrada del hospital
- Identificación de personal voluntario (con pines, brazaletes o similares)
- Construcción de un boletín y posters con material de difusión
- Temas: razones por las que es tan difícil dejar de fumar, características de la adicción al cigarrillo, leyes y ordenanzas que protegen a los no fumadores, características del humo de segunda mano.
- Realización de reuniones informativas para el personal del hospital:

CATA

Jefes de servicio

Supervisores de enfermería
Secretarias
Representantes de empresas contratadas
Jefes e instructores de residentes
Representantes de las universidades.

Diseño y estímulo a la aplicación progresiva de legislación restrictiva antitabaco

Diseño de legislación

Confección de Resolución del Director del Hospital y Consejo de Administración para espacios libre tabaco.

Aprobación y apoyo de los Sindicatos del Hospital

Designación de autoridad competente de aplicación de las sanciones que correspondieren.

Provisión de apoyo de legislación Nacional, Ciudad de Buenos Aires y Secretaría de Salud.

Aplicación de las Normativas

Notificación a todos los jefes de Areas

Notificación del personal, pacientes y familiares

Instrucciones específicas al personal de seguridad del Hospital.

IV b : Comisión Intrahospitalaria Tabaco o Salud

Se reiterara la invitación para que forme parte de la misma a todo el personal del hospital profesional y no profesional, constituyendo un equipo intersectorial y multidisciplinario El equipo estará formado por personas identificadas con el tema formado por representante de todos los estratos del personal hospitalario. Es importante la participación de delegados de cada uno de los gremios que actúa en el Hospital. Se reunira periodicamente de acuerdo a las tareas a desarrollar.

Las tareas a desarrollar se enmarcan en la colaboración con los otros subprogramas, como así al asesoramiento de las acciones a realizar, para brindar diferentes opiniones y sugerencias a las mismas.

IV c: Campaña Antitabaquica

La población objeto, será: pacientes, familiares, profesionales, fumadores activos y pasivos, personal del hospital, colegios y ONG del Area Programatica. Y sus acciones serán:

1) Difusión e Información: Se elaboran prospectos, afiches, trípticos, etc.

2) Motivación y Educación: Con la realización de talleres, simposios, cursos, etc.

Se hará hincapié en la importancia de este proyecto en el marco de calidad de atención de los hospitales y de calidad de vida de cada uno de los integrantes de la comunidad hospitalaria; y las siguientes acciones:

Discusión y construcción de un proyecto de trabajo compartido

Construcción y evaluación de una encuesta para determinar la prevalencia del tabaquismo en pacientes y personal del hospital

Contacto con la población hospitalaria

Difusión del proyecto.

Instrumentación de campañas educativas con destinatarios seleccionados.

Señalización del hospital

Capacitación específicamente orientada (se adjunta material didáctico como Presentación Power Point. ANEXO 4)

3) Determinación científica de la prevalencia del tabaquismo

Se efectuará una encuesta auto administrada a personal del hospital para determinar prevalencia y principales características del consumo en espacios compartidos.

Muestra: 400

Destinatarios: Muestra tomada al azar

Fecha de realización: abril - junio 2005

Fecha de repetición: a los dos años

Cuestionario ANEXO 1

4) Además se desarrollarán:

Capacitación y entrenamiento específico

- Curso de formación de líderes
- Se instrumentará un curso de formación de líderes en promoción de la salud, del que podrán participar todos los agentes del hospital que así lo manifiesten, de estos cursos se seleccionarán las personas que pueden actuar en la divulgación y evaluación del proyecto.
- Entrenamiento del personal de seguridad y del mesón de atención al público.
- Información del programa
- Información sobre espacios asignados a fumadores y no fumadores.
- Rol en la regulación del fumador.
- Técnicas de abordaje hacia las personas que fumen en espacios en donde estuviera

prohibido

- Diseño y estímulo a la aplicación progresiva de legislación restrictiva antitabaco

IV d : Estrategia Integral de Cesación en Tabaquismo (EICET)

Como se sabe, fumar es una enfermedad sostenida por una triple dependencia: quimica, psicológica y social. La padece la tercera parte de la población mundial y afecta a niños, jóvenes, adultos y ancianos de ambos sexos. Es responsable de graves consecuencias para la salud de “fumadores” y “no fumadores”, provocando daños con altos índices de morbi-mortalidad y gastos estimados en 200 billones de dólares al año.

Por todo lo esbozado y de acuerdo al asesoramiento de las principales autoridades en la especialidad; el mismo requiere de un equipo multidisciplinario dedicado a la Cesación Tabáquica, tan es así que se sugiere al profesional médico denominarlo Médico Especialista en Dejar de Fumar (MEDEF), impulsado por uno de los grupos, cabe recordar que tan solo el consejo médico tiene un porcentaje de cesación de tan solo el 1% y los diferentes métodos de cesación solo alcanzan el 30 a 35% de los diferentes terapias.

El EICT, operará de acuerdo al siguiente algoritmo:

1.- Charlas informativas abiertas para personal del Hospital y pacientes, donde se informará acerca del tabaquismo en general y del programa integral de cesación que se dispensará en la institución. Los participantes podrán solicitar su respectivo turno al finalizar la actividad, para acceder al programa. Las mismas se aconsejan que puedan ser mensuales.

2.- Admisión en el Consultorio de cesación; donde se lo orienta y se le da turno.

3.- Grupo de Motivación. El mismo se realizará en tres reuniones sucesivas.

4.- Derivación al Consultorio Médico de Cesación Tabáquica donde se confeccionará la Historia Clínica Única (Anexo V, se usará la Historia Clínica Única de la Red de Tabaco, que nuestro hospital integro en su elaboración, previo consenso con otros hospitales) y se proveerá el tratamiento farmacológico correspondiente, si estuviera indicado. Se realizarán reuniones periódicas del Grupo de Motivación y Cesación, para establecer una estrategia consensuada entre el grupo, para saber en que fase del fumador esta (pre-contemplación, contemplación, preparación, acción, abstinencia, mantenimiento, recaída). También será función detectar patología tabaco dependiente, y derivarlo al interconsultor correspondiente para lograr prevención 2da y/o 3ra.

El hospital podría acceder a un aparato de detección de monóxido de carbono del aire

exalado, siendo uno de los Hospitales pioneros en su medición, ya que permitiera evaluar su nivel y el cumplimiento de la cesación.

Convocatoria a profesionales

Profesiones incluidas: todas las que deseen participar

Horarios y días de atención: Se ampliarán los horarios y días de atención

Acceso ilimitado al tratamiento

Turnos ampliados:

Motivación para el tratamiento de la adicción al personal del hospital

Coaliciones con otros servicios de salud

5- Grupo de Cesación Tabáquica. Se desarrollan 8 encuentros, de 2 horas de duración cada uno.

Objetivo general: Dejar de fumar, aprendiendo a romper el hábito de fumar y a realizar actividades cotidianas sin tabaco, construyendo hábitos más saludables.

Objetivos específicos:

- Pensar la relación que cada integrante del grupo tiene con el cigarrillo
- Descubrir cuáles de todos los cigarrillos que fuma son verdaderamente deseados y cuáles responden a un automatismo disfrazado de placer.
- Detectar los picos de tensión, de ansiedad, momentos de placer y de relax, de angustia y de nerviosismo y la directa relación de los mismos con el hábito de fumar.
- Descubrir por qué fuma, con quién, en qué lugares, en qué tipo de situaciones surge con mayor intensidad el deseo de fumar.
- Pensar las razones para dejar de fumar.
- Informar sobre los efectos tóxicos del tabaco y los beneficios al dejar de fumar.
- Practicar ejercicios y propuestas destinadas a quebrar la cuota diaria de tabaco, hasta lograr el abandono total del hábito de fumar.
- Encontrar conductas alternativas que reemplacen al tabaco.

Modo de Funcionamiento

Este grupo tiene las características de un grupo operativo, es decir, centrado en la tarea, cuya finalidad es aprender a pensar en términos de resolución de dificultades de la misma. A este grupo se derivan aquellos pacientes que se encuentran **decididos a dejar de fumar**. Cada reunión tiene un objetivo específico a lograr.

Se trabajan las dificultades de los integrantes para cumplir los objetivos.

La ayuda mutua, la solidaridad, el sentirse acompañado por los demás integrantes, diferentes aspectos que se despliegan en la interacción grupal son de fundamental importancia para superar las dificultades que se plantean en cada una de las reuniones, asociadas a la tarea de dejar el cigarrillo.

Partimos de la siguiente hipótesis para fundamentar la utilización de la técnica grupal para cesar de fumar: si el hábito de fumar se adquiere, en la mayoría de las veces, en grupo, una de las formas para dejar el hábito sería también en grupo. Otro elemento a tener en cuenta para tal elección sería la potenciación de los aspectos más sanos de los integrantes, cuando los mismos se encuentran en una situación de interacción grupal.

Experiencia piloto

El objetivo de la experiencia consistió en evaluar mecanismos y objetivos, tanto del grupo de motivación como del grupo de cesación.

Grupo de Motivación

Se realizan 3 reuniones, de 2 horas cada una. A las 2 primeras reuniones concurrieron 15 pacientes, a la tercera reunión concurrieron 8 pacientes.

Algunos pacientes fueron acompañados por un familiar, tanto en el grupo de motivación como en el grupo de cesación.

En el grupo de motivación se realizaron ejercicios grupales que apuntaron a la concientización de los daños del tabaco y de la relación de cada paciente con el cigarrillo. (Edad de comienzo, causas de inicio, funcionalidad del tabaco es decir, el para qué del fumar, síntomas actuales, cantidad de años de fumador o fumadora, razones para dejar de fumar, etc.)

Se aportó información acerca de los riesgos del fumar y de los beneficios a corto y a mediano plazo, a posteriori de la cesación. También se aportó información acerca del funcionamiento, características y objetivos del grupo de cesación.

Los pacientes fueron evaluados a nivel psicológico, a través de una historia clínica psicológica breve, a los fines de definir si los mismos eran agrupables para ser Integrados al grupo de cesación.

La psicóloga realizó, al finalizar el grupo de motivación, una devolución individual en donde cada paciente recibió la derivación correspondiente, ya sea al grupo de cesación, al tratamiento farmacológico o a un tratamiento psicológico individual, destinado a disminuir el consumo, como fue en el caso de una paciente psicótica que no fue integrada al grupo de cesación, y continúa el tratamiento psicológico individual.

Se utilizaron diversos instrumentos técnicos para relevar diferentes niveles de información tales como:

- ✓ Historia clínica.
- ✓ Encuesta sobre la motivación. (adaptación de encuesta publicada en el libro MEDEF)

Grupo de Cesación

Se desarrolló a lo largo de 8 encuentros, de 2 horas de duración cada uno. El modo de funcionamiento se encuentra detallado anteriormente en Modo de funcionamiento de los grupos de cesación.

A este grupo concurrieron 5 pacientes, cuyo denominador común fue la **reincidencia**, a posteriori de haber abandonado el consumo del tabaco en varias ocasiones.

Se detectaron que las causas de la reincidencia se asociaban a diversos factores tales como:

- ✓ Para aumentar el placer a las situaciones.
- ✓ Como premio, posteriori a un logro.
- ✓ Como estimulante.
- ✓ Como reductor de tensión.
- ✓ Como compañero.
- ✓ Como relajante

En cuanto a los datos estadísticos la información es la siguiente:

- ✓ Uno de los pacientes, con una patología psicótica compensada, redujo el consumo de manera significativa.(de 17 cigarrillos por día, de inicio, disminuyó el consumo a 5 cigarrillos, al finalizar el grupo de cesación)
- ✓ Dos pacientes cesaron el consumo, los cuales continúan en el grupo de autoayuda, a los fines de mantenerse en abstinencia.
- ✓ Otro paciente redujo el consumo en gran medida (de 20 cigarrillos por día ,de inicio, disminuyó el consumo a 5 cigarrillos , al finalizar el grupo de cesación)
- ✓ Otro paciente abandonó en la tercera reunión. Este paciente fumaba 5 cigarrillos diarios, con alto grado de dependencia y dificultades para la búsqueda de sustitutos del tabaco.

Como logros de este primer grupo de cesación, en términos generales, se podría destacar:

- ✓ La cesación del 40% de los integrantes del grupo.
- ✓ El aumento de la concientización, por parte del paciente, acerca del daño al fumar y de los beneficios al cesar.
- ✓ El aumento de conocimiento de cada paciente de su relación con el cigarrillo. (detallado anteriormente en **objetivos**, del grupo de cesación)
- ✓ El aumento del grado de libertad para elegir fumar o no fumar.

A posteriori de la evaluación de los mecanismos y objetivos, tanto del grupo de motivación como del grupo de cesación, se analizaron diversas modificaciones técnicas que escapan del marco de esta descripción sintética de esta primera experiencia.

La experiencia piloto se realizó sin difusión oficial, ante la imposibilidad de prever y satisfacer la demanda, en el caso en que se hubiera realizado la difusión. Cumplido este primer objetivo, nos hallamos ante la etapa de difusión.

6.- Grupo de Autoayuda, abierto.

7.- Seguimiento.

8.- Derivación a los Especialistas interconsultores de los diferentes servicios para la detección y asistencia de las patologías tabacodependientes (Neumonología, Oncología, Cardiología, Cirugía Vascular, Urología, etc)

Expandir el programa “PILAT y EICET”

Se convocará y entrenará a los profesionales que deseen integrarse al grupo.

Qué clase de fumador es Ud?

Existen premisas para determinar las razones del fumar que se encuentran asociadas a la tipología del fumador.

La tipología describe estados ideales, todo fumador es una mezcla particular y única de diversos

tipos, aunque con preeminencia de algunos de ellos.

Tipo 1-Estimulación

- Fuma para evitar deprimirse, para estimularse, para animarse.
- Fumar lo despierta, le organiza la energía, lo pone en marcha. Le da la sensación de tener más energía, comienza el día encendiendo el cigarrillo, cree necesitar “eso” que le da el cigarrillo para mantener su ritmo durante el día, se siente bien cuando fuma, y mal cuando no lo hace.

Tipo 2-Manipuleo

- Fuma para tener las manos ocupadas, juega con el cigarrillo, goza echando el humo, le gusta encenderlo.
- Inventa maneras sofisticadas de sostener el cigarrillo. Le gusta manipularlo. Monta una pequeña escena en el momento de encender el cigarrillo y sostenerlo. Le gusta exhalar el humo.

Tipo 3-Placer-Relajación

- Fuma usando el cigarrillo como recompensa o premio personal en el momento en que puede sentarse o relajarse, considera que aumenta el placer de la situación, equivalentes a la sobremesa, o a los encuentros sociales.
- Obtiene sensaciones placenteras cuando fuma. Siente deseos de fumar después de cenar o cuando bebe una copa.
- Fuma como premio o recompensa, cuando está relajado y tranquilo

Tipo 4-Apoyo psicológico-Disminución de la tensión

- Fuma usando al cigarrillo como muleta para las situaciones de stress, de displacer, de tensión, de angustia, a modo de tranquilizante.
- Enciende el cigarrillo cuando se siente tenso o enojado, cuando tiene que abordar problemas personales, creyendo que el cigarrillo ayuda a manejar mejor los problemas.

Tipo 5-Deseo irrefrenable-Adicción psicológica

- Fuma porque se siente dependiente del cigarrillo, siempre está totalmente consciente del momento en que no está fumando, se siente atrapado por el temor de quedarse repentinamente sin cigarrillos y sin posibilidad de conseguir.
- Desea ya el próximo cigarrillo, antes de que haya acabado el que está fumando.
- El tiempo que transcurre entre cigarrillo y cigarrillo contribuye a aumentar la necesidad del próximo.
- Se siente atrapado, enganchado al cigarrillo, sin posibilidad de abandonarlo.

Tipo 6-Hábito-Reflejo automático

- Fuma sin obtener ya casi placer real en el fumar. Los enciende sin querer, sin darse cuenta.
- El **hábito** es la inclinación constante, la mayoría de las veces inconsciente, de practicar o efectuar

una acción adquirida en frecuentes repeticiones. Es una actividad muy arraigada que sin embargo tiene lugar sin la intervención de la decisión racional del individuo que la practica.

El hábito necesita una situación que lo incite a aparecer , un mecanismo disparador que llamamos gatillo.

V. Cronograma de trabajo

5.1. Constitución del equipo de trabajo y diseño de la encuesta: Abril a Junio de 2010.

5.2. Estudio de prevalencia en el personal del Hospital (implementación de la encuesta): Julio Agosto de

2010. Repetición en abril - junio 2011.

5.3. Estudio de prevalencia de enfermedades tabacodependientes en pacientes internados durante un mes:

julio de 2010

5.4. Curso de capacitación para líderes: agosto de 2010

5.5. Realización de reuniones informativas para el personal del hospital

5.5.1. C.A.T.A.: Marzo de 2010

5.5.2. Jefes de Servicio: Abril de 2010.

5.5.3. Supervisores de enfermería: mayo de 2010

5.5.4. Secretarias: mayo de 2010

5.5.5. Representantes de empresas contratadas: mayo de 2010

5.5.6. Jefes e instructores de residentes: junio de 2010

5.5.7. Representantes de las universidades: julio de 2010

5.6. Tareas de difusión

5.6.1. Charlas programadas en todas las dependencias del Hospital: a partir de abril 2010

5.6.2. Cursillo para voluntarios que recorrerán el Hospital invitando a no fumar: abril 2010.

5.6.2.1. Implementación de la medida a partir de mayo de 2010.

5.6.3. Campaña permanente de carteles y posters específicos a partir de mayo de 2010.

5.6.4. Boletín mensual a partir de 2010

5.7. Determinación de lugares donde será permitido fumar y reglamentación. Cumplimiento de la ley

5.7.1. Lugares: mayo 2010

5.7.2. Reglamentación: agosto 2010

5.8. Propuesta de tratamiento de cesación a todo el personal que lo desee: a partir de Mayo de 2010

5.9. Realización de la encuesta de autoauditoría. Agosto 2010. ANEXO 3

5.10. Estudio de legislación para ser incorpora al apropiada para el Hospital: Marzo 2010

VI. Recursos:

1. Físicos: Asignación de un Consultorio para la atención, seguimiento, y reuniones. Como también aulas para las Charlas y los diversos Grupos.
2. Técnicos: Será necesario contar con la posibilidad de una línea telefónica para realizar el seguimiento de los pacientes, y solicitud de información y turnos.
Provisión de una PC, para el detector de monóxido de carbono (solo requiere calibración mensual), que podrá ser provisto . El dosaje de Cotinina, se evaluaría su realización por la Red.
3. Humanos: Distribución de horas medicas de cada uno de los integrantes del PILAT, con el fin de poder contar con un organigrama adecuado de las tareas a realizar (red, campaña, consultorio, hospital sin humo, etc.).
4. Comunicación y Difusión: Para la campaña, impresión de carteles y posters, brazaletes y/o pines de identificación para el personal voluntario, material didáctico, drogas destinadas a tratamiento de cesación para el personal.
5. Terapéuticos: Como se desprende de lo anteriormente expresado es costo-efectiva y costo-beneficiosa, la cesación tabaquica con drogas que ayudan a la misma.
6. Económicos: Para el ejercicio 2010 el monto calculado para afrontar tal programa

ANEXO 1 Encuesta

Edad -- sexo -- función Servicio

1. Ha probado alguna vez en su vida fumar, aún una o dos pitadas?

SI NO

2. Ha fumado por lo menos 5 paquetes de 20 cigarrillos (100 cigarrillos), 20 cigarros, o 20 pipas en toda su vida?

SI NO

3. Ha fumado en algún momento de su vida, todos los días , durante por lo menos 6 meses?

SI NO

4. ¿Cuántas unidades, en promedio, fuma o fumó por día?

----- cigarrillos / día

----- pipas / día

----- habanos / día

5. ¿ Cuántos años fumó a diario? ----- años

6. Actualmente:

Fuma diariamente (al menos 1 cigarrillo por día)

Fuma ocasionalmente (no diariamente)

No fuma

7. Si actualmente no fuma a diario ¿ Cuánto hace que dejó de hacerlo?

Menos de un mes

1 mes o más pero menos de 6 meses

6 meses o más pero menos de un año

1 año o más pero menos de 5 años

5 años o más pero menos de 10

10 años o más

8. Alguna vez dejó de fumar por un período de 1 año o más?

SI NO

9. ¿Qué piensa hacer en los próximos cinco años con el consumo de tabaco?

Seguiré fumando a diario

Quizás siga fumando

Quizás no fume a diario

Fumaré ocasionalmente

No fumaré

10. En su opinión la exposición al humo ambiental o fumar pasivamente ¿es perjudicial para la salud?

SI NO

11. ¿Debe estar prohibido fumar en lugares públicos cerrados como restaurantes, bares o escuelas?

Totalmente de acuerdo

De acuerdo

Sin opinión

En desacuerdo

Totalmente en desacuerdo

12. ¿Debe prohibirse fumar en todas las áreas de los hospitales y en lugares relacionados con la salud?

Totalmente de acuerdo

De acuerdo

Sin opinión

En desacuerdo

Totalmente en desacuerdo

13. ¿Desea recibir información específica relacionada con el control y uso de tabaco?

SI NO

14. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor las normas de restricción de fumar en los lugares públicos (como baños, sala de espera, y comedores) de las instituciones donde UD desarrolla sus actividades?

Prohibido fumar en todos los lugares públicos

Permitido en algunos lugares públicos

Permitido en todos los lugares públicos

Desconoce

15. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor las normas de restricción de fumar en las áreas destinadas a la asistencia de pacientes (consultorio, sala de internación, sala de terapia)?

Prohibido en todos los lugares

Permitido en algunos lugares

Permitido en todos los lugares de trabajo

Desconoce

16. ¿Estaría de acuerdo con un Hospital Libre de humo?

SI NO

Anexo 2 El derecho a respirar aire sin HAT es un derecho constitucional Fumar también es un problema jurídico

Por Félix V. Lonigro Para LA NACION

El objetivo de esta nota no es destacar aquello que es evidente: que el cigarrillo mata a un ser humano cada ocho minutos, que 40.000 personas mueren anualmente a raíz de enfermedades producidas por el cigarrillo, que la tercera parte de los menores de quince años que alguna vez fumaron llegan a esa edad con el vicio incorporado, que el cigarrillo es un flagelo que azota al cuarenta por ciento de los argentinos.

Después de todo, es cierto que los fumadores saben a qué se arriesgan cuando deciden consumir un cigarrillo. Es penoso ver cómo se dañan sin encontrar una solución a tan cruel automaltrato, pero cada uno es libre de hacer lo que más le satisface.

Sin embargo, el cigarrillo no se conforma con ir erosionando la salud del que tiene el vicio de fumar, sino que avanza sobre los demás, sobre aquellos que deseamos cuidar nuestra salud y respirar aire puro. Es cierto que nadie está privado de hacer lo que las normas no prohíben; lo dice expresamente la Constitución nacional en su artículo 19. Pero el ejercicio de los derechos no es absolutamente libre, porque el límite está donde comienza el derecho del otro.

Si cada uno ejerciera sus derechos sin limitación, sin tener en cuenta si está ofendiendo la moral, las buenas costumbres, o si está perjudicando a terceros, se configuraría lo que se denomina "abuso del derecho" y, según el Código Civil, la ley no ampara el ejercicio abusivo de los derechos.

El que fuma puede ejercer su derecho de hacerlo siempre que no perjudique al prójimo. De lo contrario, el derecho de fumar se convierte en abusivo. Pero como está hartado demostrado que el humo que emana del cigarrillo del fumador no sólo lo daña a él, sino también al que huele ese humo, la conclusión es que cuando un fumador ejerce el derecho de fumar en el mismo momento y ámbito en el que otro pretende ejercer el derecho de no hacerlo, el derecho del fumador se torna abusivo. Luego, es él quien debe cesar en el ejercicio de su derecho.

Existe un derecho con el que todos somos concebidos: el de la integridad física, también denominado derecho a la salud. Está reconocido como "derecho implícito" por la Constitución nacional y también, expresamente, por el Pacto de San José de Costa Rica, que tiene para los argentinos jerarquía constitucional.

Además, desde 1994 la Carta Magna contempla, para la comunidad en general, el derecho de vivir en un ambiente sano y equilibrado. Se trata de un derecho colectivo del que cada habitante goza en cuota parte con los demás. Ninguna comunidad puede vivir en un ambiente sano si el aire está contaminado con los elementos químicos venenosos que contiene, por ejemplo, el humo que emana del cigarrillo.

Gracias a todos los derechos que la Constitución nos otorga, implícita o expresamente, los habitantes tenemos derecho a que no se menoscabe nuestra salud. Cualquier no fumador tiene el derecho de exigir que nadie fume en los ámbitos reducidos, cerrados o semicerrados que frecuenta. En este sentido, los gobernantes -cuyo objetivo es conducir los destinos de la Nación dando satisfacción a las necesidades de los gobernados y buscando siempre el bien común- deben adoptar todas las medidas necesarias para evitar que una gran parte, aunque

minoritaria, de la población (la fumadora) dañe o perjudique a la mayoría, que no tiene ese hábito.

Afortunadamente, a la luz de la nota del actual ministro de Salud, doctor Ginés González García, publicada hace pocos días en LA NACION, parecería que se ha comprendido la necesidad de actuar en esta delicada cuestión. Falta que los legisladores nacionales y los de las distintas provincias tomen cartas en el asunto y sancionen las leyes necesarias para salvaguardar los derechos de los trabajadores no fumadores en los ámbitos de trabajo, y de los consumidores y usuarios no fumadores en restaurantes, pubs y diversos lugares de acceso público.

El cigarrillo es un problema para la salud del fumador y también para la del que no fuma. A partir de esta verdad nace otra realidad: el cigarrillo también es un problema jurídico. Es por ello que las autoridades no pueden ni deben permanecer pasivas frente a las consecuencias generadas por el vicio de fumar: no sólo porque deben proteger la salud de los gobernados, sino porque además deben evitar los innumerables conflictos que, en todos los ámbitos de convivencia, se plantean entre fumadores y no fumadores.

El autor es profesor de Derecho Constitucional en la Universidad Nacional de Buenos Aires.

ANEXO 3

Cuestionario rápido de autoauditoría para evaluar el desempeño para lograr hospitales libres de tabaco

1. Atraer a quienes toman las decisiones	0	1	2	3	4	NA	Observaciones
1.1 Los documentos hospitalarios (contratos generales, documentos públicos, etc.) especifican la política del hospital para un ambiente libre de tabaco							
1.2 El personal y los pacientes están claramente informados sobre las políticas anti-tabaco							

2. Designar un grupo de acción	0	1	2	3	4	NA	
2.1 Se elige un comité designado para una gestión coordinada relativa al tabaquismo en el hospital							
2.2 El líder pertenece al nivel de la alta gerencia							
2.3 Una nueva propuesta o estrategia se diseñó el año anterior							

2.4 Las acciones y las estrategias previas se evaluaron el año anterior							
2.5 El resultado de tal evaluación se evalúa: ¿la acción se ha logrado en el tiempo planificado, no se ha logrado o se ha logrado parcialmente?							

3. Diseñar un plan de capacitación	0	1	2	3	4	NA	
3.1 Se diseña un programa de capacitación para el hospital en relación con la manera de hablar con los fumadores							
3.2 Se le da tiempo al personal durante las horas de trabajo para asistir a un programa de capacitación							

4. Organizar las actividades para dejar de fumar	0	1	2	3	4	NA	
4.1 Se diseña material informativo y un programa para dejar de fumar en el hospital							
Folletos y material didáctico se encuentran disponibles para el personal, pacientes y visitantes							
Asesoramiento individualizado disponible para el personal y los pacientes							
Asesoramiento grupal disponible para el personal y los pacientes							
Terapia de reemplazo de nicotina/terapia farmacológica disponible							
Terapias alternativas/complementarias disponibles							
4.2 Hay un coordinador designado para las actividades para dejar de fumar							
4.3 El programa es gratis para el personal							
4.4 Se le da tiempo al personal durante las horas de trabajo para asistir al programa de capacitación							
4.5 El programa hace un seguimiento de los clientes							

4.6 ¿La tasa de abandono del hábito se establece anualmente para el personal y los visitantes?							
--	--	--	--	--	--	--	--

5. Indicar las áreas para los fumadores	0	1	2	3	4	NA	
5.1 Se prohíbe fumar en todas las comedas, el trabajo y áreas comunes empleadas por el personal, los pacientes y los visitantes							
5.2 Las áreas designadas para fumadores están completamente separadas de las áreas para los no fumadores y lejos del área de trabajo físico							
5.3 Ventilación y extracción de aire apropiadas para el área							

6. Adoptar indicaciones apropiadas	0	1	2	3	4	NA	
6.1 En todas las áreas para el personal, los visitantes y los pacientes hay indicaciones claras que explican la política para un ambiente libre de tabaco e indican las áreas libres de tabaco.							

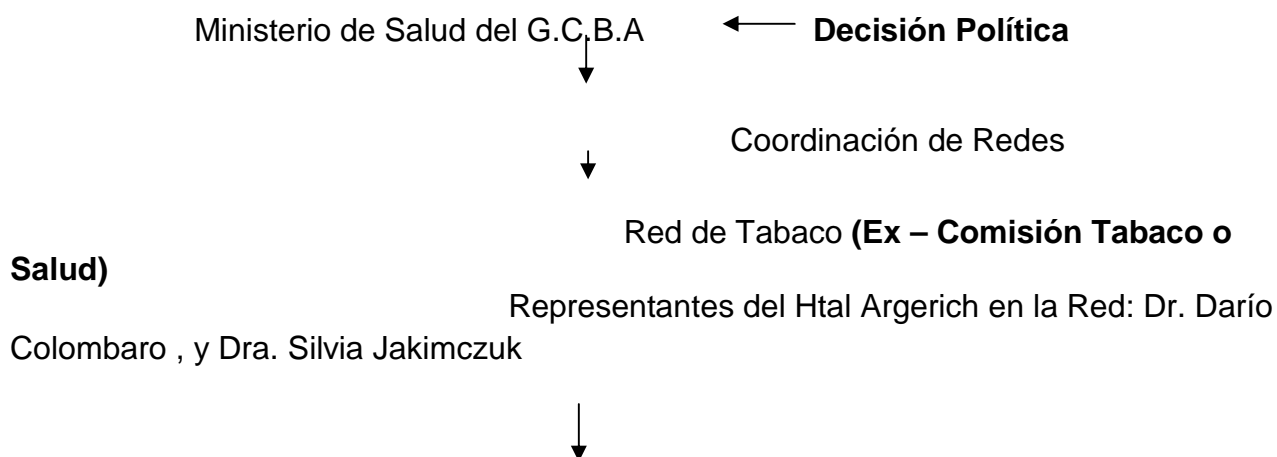
7. Quitar todos los incentivos	0	1	2	3	4	NA	
7.1 Hay ceniceros solamente en las áreas designadas para fumar							
7.2 No se venden cigarrillos dentro del edificio del hospital							

8. Renovar y ampliar la información	0	1	2	3	4	NA	
8.1 Hay como mínimo un plan de acción de dos años para renovar la información y la capacitación en el hospital							
8.2 Existen programas continuos de educación para el personal y los pacientes							

9. Asegurar el seguimiento	0	1	2	3	4	NA	
----------------------------	---	---	---	---	---	----	--

9.1	La política se monitorea y revisa en forma anual							
9.2	La responsabilidad del monitoreo es del comité							
9.3	El proceso de monitoreo incluye cumplir con la política y los sistemas de comunicación							
Total (máximo: 124)								

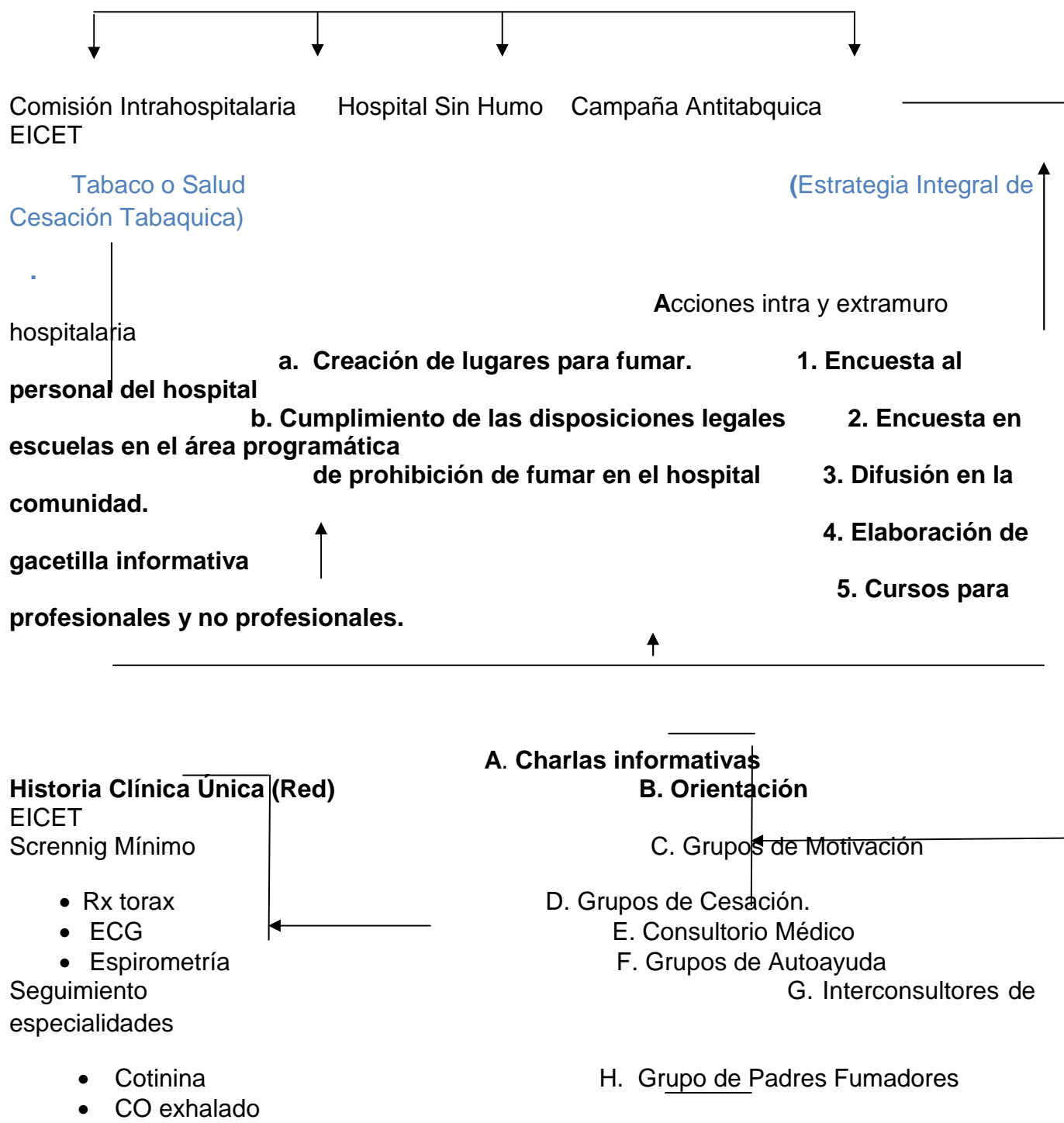
Referencias: 0 = no se implementó; 1 = algunos aspectos se implementaron parcialmente; 2 = más de la mitad se implementó; 3 = casi implementado; 4 = totalmente implementado. NA = no aplicable.



PROGRAMA INTEGRAL DE LUCHA ANTITABAQUICA (PILAT) Argerich

Decisión Política

Coordinador General: Dr. Darío Colombaro



Elaboración y Creador del Consultorio de Tabaquismo en el Hospital Argerich, 1996

Dres. Aron Socolovsky y Darío Igancio Colombaro

Integrantes Actuales del Grupo del Consultorio de Cesación Tabáquica

Consultorio Médico: Dra. Silvia Jakimczuk y Dr. Darío Ignacio Colombaro

Grupos de Motivación: Lic. Mabel Kurchin y Dra. Oksana Kaczmar

Grupos de Cesación: Lic. Mabel Kurchin

Secretaria: Sra. Silvia Silberman

ENCUESTA EXPLORATORIA DE CONSULTANTES DE CESACION TABAQUICA DURANTE EL AÑO 2010.

Lic. Mabel Kurchin², Dr. Darío I. Colombaro¹, Dra. Oksana Kaczmar³

Durante el año 2010 se elaboro una encuesta dentro del Día Mundial Sin Tabaco, la misma fue de carácter exploratorio sobre el perfil de los pacientes, que han consultado al Stand del Consultorio de Cesación Tabáquica. puesto en el hall del Hospital Argerich, también dicha encuesta se administró a los pacientes que han concurrido a las charlas informativas sobre Tabaquismo dictadas durante el mencionado año.

La finalidad de la encuesta, se realizo con el fin de realizar un conocimiento mejor de nuestra población que nos consulta cotidianamente a los fines de optimizar la atención de los pacientes, para realizar los ajustes necesarios para llegar al objetivo propuesto que es la cesación tabáquica.

A continuación se detallan las siguientes **Variables** que fueron analizadas:

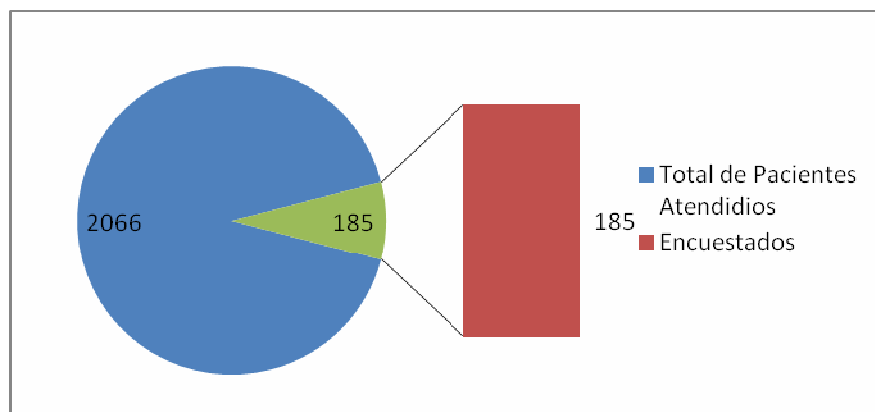
- 1- Sexo.
- 2- Edad.
- 3- Residencia.
- 4- Tipo de consulta.

- 5- Edad de inicio.
- 6- Numero de cigarrillos/día.
- 7- Años de fumador.
- 8- Dependencia química.
- 9- Dejo de fumar alguna vez.
- 10- Causas de abandono del cigarrillo.
- 11- Métodos para dejar de fumar.
- 12- Mayor tiempo de abstinencia.
- 13- Causas de reincidencia.
- 14- Actitud hacia el cigarrillo.

A posteriori de la elaboración de la encuesta, se realizó el análisis estadístico de la misma, y el procesamiento de datos para

su interpretación; cabe aclarar que se analizaron cada una de las variables antes enunciadas por distribución de sexo.

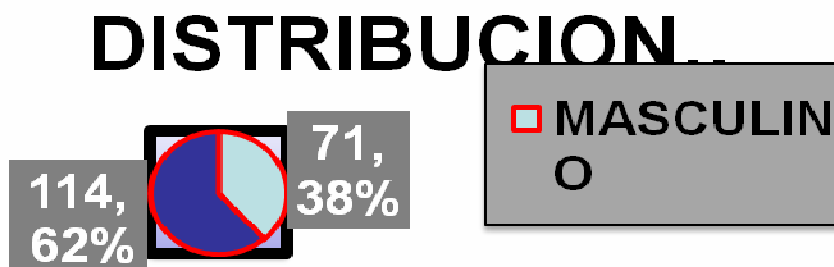
- 1 La **Población Explorada** consta de 185 pacientes de ambos sexos y con una distribución etárea comprendida entre los 17 y 80 años. Representa el 8.95% del total de las consultas del año 2010 que fue de 2066 consultas.



2 Con relación a la **Variable Sexo**, se mostró la siguiente distribución:

a) 114 mujeres que representa el 62% de la población y

b) 71 hombres que representa el 38% de la población.



3. A continuación se detalla la **Distribución de la Población, por Edad**:

Variable	Sub. Femenino		Sub. Masculino	
	Nº pac	%	Nº pac	%
17-20	3	3	1	1,5
21-30	6	5	4	5,5
31-40	19	17	11	15,5

41-50	39	34	23	32
51-60	26	23	11	16,5
61-70	16	14	14	20
71-80	5	4	7	10

4. En cuanto hace a la **Residencia**, la distribución fue la siguiente:

- a) Femenino, 58% CABA y 42% resto del país
- b) Masculino, 56% CABA y 44% resto del país

5. Con respecto al **Tipo de Consulta**, la misma fue:

- a) Femenino, 75% espontánea y 25 % derivada.
- b) Masculino, 72 % espontánea y 28 % derivada.

6. La **Procedencia de las Derivaciones**, fue la siguiente:

Derivaciones:	S. Fem	Masc.
Neumonología	48%	45 %
Cardiología	21%	25 %
Clínica Médica	7 %	10 %
Neurología	4 %	10 %
Medic. Fliar	7%	-
Otorrinología	4 %	-
Kinesiología	7 %	-
Salud Mental	2 %	-
Amigos	-	5 %
Pacientes	-	5 %

7. En cuanto hace a la **Edad de Inicio del Tabaquismo**, mostró

- a) El 46 % de la población femenina entre los 15 y 18 años
- b) El 50 % de la población masculina anterior a los 14 años.

8. En lo que hace al **Número de Cigarrillos / día**

- a) El 50 % de los pacientes fuman entre 15 y 24 cig./ día en ambas submuestras.
- b) El 25 % fuma menos de 15 cigarrillos/día.
- c) El 25 % fuma más de 25 cigarrillos/día.

Es interesante destacar que en relación al 25 % que fuma menos de 15 cigarrillos por día , **existe** (agregar esta palabra)

un intento de disminuir la cantidad de cigarrillos por día. Se podría asociar a una mayor información y conciencia acerca del daño que ocasiona el fumar.

En cuanto a la edad en cuanto el **25% que fuma mas de 25 cigarrillos/ día**, se distribuye así la población.

Edad	S. femenino	S. masculino
17-20	3,5 %	5,2 %
21-30	7 %	5,3 %
31-40	14 %	10,5 %
41-50	41 %	31,6 %

51-60	17 %	31,6 %
61-70	14 %	5,3 %
71-80	3,5 %	10,5 %

9. En relación a la variante **Años de Fumador**, se observó la siguiente distribución

S. femenino		S. masculino	
%	años	%	años
37	31 a 40	26	31 a 40
20	11 a 20	25	21 a 30
18	21 a 30	21	41 a 50
13	41 a 50	11	11 a 20
8	1 a 10	8	51 60
4	51 a 60	6	1 a 10
		3	61 a 70

10. Al analizar la **Dependencia Química**, se vio

- a) El 49 % de las mujeres fuman al despertar.
- b) El 58% de los hombres fuman al despertar.

11. Al preguntar si **Alguna Vez Dejo de Fumar**, el 78% respondió que si, sin diferencias en ambos sexos.

12. Las causas de **Abandono del Cigarrillo**, fueron las siguientes en ambos grupos:

Submuestra femenino		Submuestra masculino	
Por	%	Por	%
Enfermedad	33	Ganas de Dejar	38
Embarazo	27	Enfermedad	34
Me hace daño	12	Me hace daño	9
Ganas de Dejar	12	Me dejo de Gustar	4
Sentirse Mejor	9	Asco	4
Internación	4	Costo	4
Problemas Económicos	3	Liberación Dependencia	4
		Cirugía	2

Se observo que no necesariamente el deterioro orgánico lleva al paciente a tomar la decisión de dejar de fumar

13. Los **Métodos para Dejar de Fumar**, que usaron los pacientes fue:

- El 80 % de la muestra ha utilizado el método de la decisión propia (no siendo efectivo)
- En la submuestra femenina, solo el 10 % utilizó la medicación
- En la submuestra masculina el 2% utilizó la medicación.

14. El **Mayor Tiempo de Abstinencia**, se observo lo siguiente:

Sub. Femenino		Sub. masculino	
Meses	%	Meses	%
1-2	10	1-3	28
3-6	18	4-6	32
7-9	19	1-5	16
1-5	23		

15. Las **Causas de Reincidencia**, fueron:

Submuestra femenino		Submuestra masculino	
Por	%	Por	%
Ansiedad	40	Ansiedad	47
Placer de Fumar	22	Ganas de Fumar	13
Adicción	17	Adicción	13
No Sabe	8	No Sabe	11
Exceso de Peso	3	Tonto	6
Depresión	3	Hábito	4
Rebeldia	3	Invitación a Fiesta	4
Externación	2	Estimulación	2
Abandono de Medicación	1		
Entorno Fumador	1		

15. La **Actitud Hacia el Cigarrillo**, fue

Submuestra femenino		Submuestra masculino	
Por	%	Por	%
Ganas de Dejar	62	Ganas de Dejar	59
Culpa	25	Culpa	30
Conforme	13	Conforme	11

Conclusiones:

- 1- Con relación a la variable **edad** se detectó una mayor prevalencia en el grupo etario de 31 a 40 años, con un 18 %, en relación a años anteriores.
El 70 % de la población que consulta se encuentra entre los 40 y 70 años.
- 2- En relación al tipo de consulta el 74 % aproximadamente corresponde a una demanda Espontánea y el 26 % derivados de los Servicios de Neumonología y Cardiología.
No necesariamente el deterioro orgánico lleva al paciente a tomar la decisión de dejar de fumar.
- 3- Es interesante destacar que en relación al 25 % que fuma menos de 15 cigarrillos por día, un intento de disminuir la cantidad de cigarrillos por día. Se podría asociar a una mayor información y conciencia acerca del daño que ocasiona el fumar.
- 4- **Las mujeres fuman un 11 % más que los hombres con 31 a 40 años de fumador.**
Esto se relaciona con el incremento de la prevalencia del EPOC en la mujer.
- 5- Los hombres tienen 9 % más de dependencia química que las mujeres.
- 6- Los hombres abandonan el cigarrillo un 26 % más que las mujeres por ganas de dejar.

7- El 63 % de las mujeres durante el embarazo continúan fumando.

8- La mujer tiene mayor tiempo de abstinencia tabáquica que el hombre.

El 20 % de las mujeres tiene un período de abstinencia de 7 a 9 meses y en un período de 1 a 5 años las mujeres superan el 23 % y los hombres sólo llegan al 16 %.

9- En ambos sexos, el 43 % reincide por ansiedad.

Mesa Redonda: “ALERGIA VESTIDA PARA MATAR”

Alergia vestida con disfraz de insecto

Dr. Félix Pal.

Especialista en Alergia e Inmunología.

Ex Presidente de AAIBA.

Ex Director de la Carrera de especialistas en Alergia de la UBA

Las reacciones por picaduras de insectos 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: 5µg/kg en adultos (0.1 cm³ de solución 1/1000 son 100µg) y 0.1cm³ 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 50mg. 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 β_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.(22) (1)

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.(1)

El compromiso de órganos internos es una indicación formal para la inmunoterapia, pues el peligro de reacción sistémica en una picadura posterior es elevado, siendo mayor si se trató de una abeja (1.5 a 2 veces) en comparación con avispas, esta conducta debe ser siempre avalada por test cutáneo con el veneno y RAST específico, con las salvedades antes enunciadas.(23-1-9-16) . **Debe tenerse siempre presente la posibilidad de una reacción anafiláctica fatal y la gran seguridad que confiere la inmunoterapia con veneno, al decidir la conducta a seguir con un paciente determinado.**

La experiencia con inmunoterapia utilizando venenos se remonta al año 1979 (aprobada por la FDA hace 30 años), 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) . Se trata de los primeros extractos alérgicos estandarizados lanzados al mercado caracterizados por su extraordinaria eficacia, ya que protegen al 95%-97% de los pacientes tratados, que además se distinguen por su gran seguridad; muchos de los raros fracasos registrados, seguidos de muerte ante una nueva picadura, han ocurrido en individuos afectados de mastocitosis(30).**

Se deben utilizar en el tratamiento todos los venenos para los que se encontró un test cutáneo o un RAST positivos. En el caso de las avispas, si es posible efectuar la inhibición del RAST y esta técnica muestra completa reactividad cruzada, puede utilizarse uno solo de estos venenos para el tratamiento, pero siempre es mejor usar la mezcla, que se encuentra en nuestro mercado.

La dosis ideal a alcanzar es la de 100µg para cada inoculación y por cada veneno a utilizar, tanto en adultos como en niños, salvo que se utilice la mezcla de venenos de avispas en cuyo caso se inyectan 300 µg en cada oportunidad. Si 100µg de un veneno se muestran insuficientes, evento poco frecuente y observable en individuos hipersensibles, se puede aumentar la dosis final desde 150 hasta 250 µg.(31)

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 (50ng) en comparación con las abejas o avispas (50µg). Afortunadamente en este insecto el extracto del cuerpo es efectivo, **jamás debe usarse un extracto de cuerpo entero de abeja o avispa**, material utilizado para testificación y tratamiento durante casi medio siglo, en un ejemplo clásico de malentendido y aplicación defectuosa del criterio de utilidad de una terapia, ya que solo se trataba de un placebo.(19) (16)

Habitualmente los esquemas más utilizados alcanzan la dosis final de 100µg de veneno de abeja o avispa en ocho o quince semanas.

Los esquemas rápidos que administran siete a diez inyecciones semanales o los ultrarrápidos, no parecen tener mayor peligro de reacciones sistémicas, pero pueden afectar el mantenimiento de la protección a largo plazo, a pesar de producir una rápida disminución de la reactividad cutánea y una mayor respuesta de IL 10.(32)

Aunque la frecuencia de reacciones locales es mayor, las sistémicas usando veneno de himenópteros, es similar a la observada con otros alérgenos (inhalantes) en inmunoterapia.

Un problema especial lo constituye el enfermo que requiere el tratamiento con venenos y recibe β bloqueantes por una indicación cardiológica formal, como sucede en la enfermedad coronaria y ciertas arritmias, debiendo en estos casos sopesarse minuciosamente los riesgos inherentes a una nueva picadura sin inmunoterapia o los derivados de una reacción por la inmunoterapia en un individuo que responderá pobremente a la adrenalina por el bloqueo de sus receptores.(39)

Una vez alcanzada la concentración de 100µg de veneno por dosis inyectada, esta debe repetirse cada cuatro semanas los primeros dos años, otros dos años cada seis y luego cada ocho, aunque un grupo de investigación asegura iguales resultados con una inyección cada doce semanas.(33)

Este tratamiento mantenido por dos años conlleva una tasa de recaídas del 25%, prolongado por cinco años parece asegurar protección indefinida para la mayoría de los pacientes, sobre todo si el RAST se negativiza y una picadura provocada se revela inofensiva.

No obstante esta protección se agota una vez suspendida la inmunoterapia y a medida que transcurren los años, en determinados pacientes: aquellos que tuvieron una reacción sistémica durante el tratamiento y provocada por éste o cuya historia reporta extrema gravedad de las reacciones que condujeron a la consulta y en cierto grupo de los sensibles a abejas. Estos criterios son más seguros que cualquier parámetro inmunológico.

Se han informado reacciones sistémicas 8 a 13 años luego de haber suspendido la inmunoterapia, pero no durante su etapa de mantenimiento, siendo habitualmente más leves que las ocurridas antes del tratamiento, aunque no en todos los casos.(4)

Las reacciones severas parecen estar acompañadas con concentraciones basales elevadas de triptasa. Esta enzima aumenta con la edad, sus niveles son más altos en los varones y en las personas que reciben tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, estas características se observan en los individuos más propensos a reacciones sistémicas severas por picaduras de himenópteros. Además los pacientes que reciben inmunoterapia con veneno muestran una pequeña pero continua disminución del nivel de triptasa sérica. Coincidiendo con la tendencia aumentada a las reacciones severas en los adultos mayores, se observa en ellos un continuo aumento de la triptasa sérica con la edad y por lo tanto se puede inferir de ello un aumento paralelo de los mastocitos en estas personas. En vista de estas evidencias, el dosaje de triptasa sérica debe ser considerado seriamente en la etapa de evaluación de estos pacientes

Esta es la única forma de anafilaxia para la cual contamos con un tratamiento efectivo utilizando inmunoterapia alérgeno específica y ofrece un campo de investigación fascinante para el estudio de estas patologías y la obtención de tolerancia, contando con las picaduras en medio hospitalario como herramienta valiosa.

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, pero el acarreo permanente de la adrenalina, como única medida terapéutica, provoca una disminución de la calidad de vida de estos pacientes.(28)

Deben tener siempre a mano un teléfono para pedir asistencia en caso necesario.

Levar un brazalete o una tarjeta que advierta sobre su sensibilidad anafiláctica, especificando la probable causa de una pérdida del conocimiento.

En el caso de las abejas y avispas 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, 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 (2).

“Vestida para quirófano como arma mortal.”

ANESTESICOS GENERALES

Dra. Lidia Elena Tricio

Especialista en Anestesiología y en Alergia e Inmunología

Médica de Planta del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Juan A. Fernández

Vicepresidente de AAIBA

Se calcula la incidencia de reacciones anafilácticas/anafilactoideas en aproximadamente un caso cada 4500 a 5000 pacientes anestesiados.

Más del 70% de las reacciones son producidas por los relajantes musculares.

El sexo femenino tiene una mayor predisposición para presentar tales reacciones. A su vez las mismas predominan entre la tercera y quinta décadas de la vida.

El 83% de este tipo de cuadros se presenta durante el período de la inducción anestésica.

Pueden tratarse de cuadros de anafilaxia verdadera, por ATC Ig E o Ig G según los casos o cuadros de tipo anafilactoideos.

En el 82% de los pacientes aparecen manifestaciones cardiovasculares. Hay situaciones que pueden agravar estas manifestaciones como son: la existencia de una cardiopatía previa, el uso de betabloqueantes o IECA, o el empleo de anestesia espinal.

En el 46% se presentan alteraciones cutáneas y en el 21% respiratorias. En algunas ocasiones están presentes otro tipo de signos como los gastrointestinales, los neurológicos y los hematológicos.

A continuación comenzaremos a tratar los **HIPNÓTICOS** más habitualmente utilizados en la práctica cotidiana en nuestro país. Se tomarán en consideración distintos anestésicos de este tipo en progresión decreciente en cuanto a su potencial. anafiláctico/anafilactoideo.

Dentro de los anestésicos intravenosos, el clásico **Tiopental sódico** (Pentotal) puede producir cuadros anafilactoideos por ser liberador de histamina, y cuadros de anafilaxia verdadera, favorecidos por múltiples exposiciones previas al producto, o por la ingesta previa de barbitúricos o hidantoinatos. En los casos de anafilaxia por IgE los determinantes antigénicos son un anillo central de pirimidina junto a los grupos pentil y etil.

El **Propofol** puede ocasionar reacciones anafilactoideas y/o anafilácticas en la primera exposición, especialmente si se administra en combinación con el atracurio. Se hace referencia a una estadística que lo considera causante de cuadros anafilácticos, o sea producidos por mecanismo inmunológico en alrededor de 1 caso cada 15.000 a 45.000 anestesiados. Sus dos moléculas potencialmente alergénicas, el radical isopropil y el anillo fenólico, ambas estructuras contenidas en numerosos productos dermatológicos y medicamentos, explicarían las reacciones de tipo IgE, en una primera exposición. Se han

registrado también algunas reacciones anafilactoideas con el Intralipid que es su vehículo. El mismo está constituido por fosfatidilcolina de huevo, aceite de soja y glicerol.

La **Procaína**, que pertenece al grupo éster de los anestésicos locales, poco usada como anestésico general en la actualidad, presenta reacciones cruzadas entre ellos y con otros productos. Es rápidamente hidrolizada en sangre por la enzima plasmática pseudocolinesterasa que la desdobla en PABA y otros metabolitos, y la mayor cantidad de reacciones alérgicas se deben a cuadros de hipersensibilidad al PABA.

El **Etomidato** ha causado pocos accidentes. Es muy poco histamino-liberador. No obstante, su excipiente propilenglicol puede constituir un alérgeno potencial.

Dentro de las Benzodiacepinas que se utilizan en anestesia, el **Diazepan** y el **Flunitrazepam** han provocado excepcionales accidentes anafilactoides o anafilácticos. Su poder histamino-liberador que es reducido, está relacionado con el solvente propilenglicol o el benzoato sódico. Con el **Midazolam**, el cual se presenta en solución acuosa no se han evidenciado signos clínicos de liberación de histamina. En cuanto a la posibilidad de provocar anafilaxia por Ig E que tienen estos productos, aunque es poco frecuente, hay que mencionar que existe un metabolito activo común a todas las benzodiacepinas, que se presume es una molécula antigénica y permite la reactividad cruzada entre ellas.

A diferencia de la morfina, los derivados morfínicos que se usan en quirófano (**Fentanilo**, **Sufentanilo**, **Remifentanilo**, **Alfentanilo**, **Nalbufina**, **Naloxona**) son muy poco histamino liberadores. Han habido pocos accidentes de anafilaxia con dichos fármacos, ya sea por liberación de histamina inespecífica como dependientes de la IgE.

Los neurolépticos como el **Droperidol** han sido la causa de pocas reacciones generalizadas por Ig E. Aumentan la histaminemia por inhibición de la histamin-N- metiltransferasa por lo que no se deberían utilizar si hay riesgo importante de histaminoliberación.

La **Ketamina** ha ocasionado anafilaxia en muy pocos casos, y su posibilidad de presentar cuadros anafilactoides por liberación de histamina es mínima. Además tiene la particularidad de ser broncodilatadora o sea que se recomienda su uso en pacientes asmáticos.

La **Propanidida** ha producido reacciones frecuentes por su solvente, el cremophor. Se halla prohibida su utilización en varios países.

En cuanto a los **ANESTÉSICOS INHALATORIOS** (Sevoflurano, Isoflorano, Desflorano, Halotano, Oxido Nitroso), las reacciones atribuibles a algunos de ellos son mínimas.

Al Halotano, se lo considera responsable de varios casos de hepatitis de tipo autoinmune, por lo cual es poco utilizado en el presente.

Dentro de los denominados **RELAJANTES MUSCULARES**, encontramos 2 grupos:

1) Despolarizantes: **Succinilcolina**

2) No despolarizantes: **D-tubocurarina, Atracurio, Mivacurio, Cisatracurio, Vecuronio, Rocuronio, Pancuronio, Alcuronio, Gallamina**

Existe un aumento de la frecuencia de shock por vecuronio por aumento de la utilización de esta droga y disminuyó el empleo de alcuronio y gallamina.

Se puede decir que un 25% de las reacciones producidas por estos productos son anafilactoideas. Los más liberadores de histamina en nuestro medio resultan los siguientes: Atracurio, Succinilcolina y Rocuronio.

Producen además una inhibición de la enzima metiltransferasa hepática, con lo cual, también de esta manera pueden aumentar los efectos de la histamina.

El 75% restante de las reacciones son de tipo anafilácticas. La **reactividad cruzada** entre ellos y frente a una amplia gama de productos cotidianos es fundamental. El nexo común es el **ion amonio cuaternario**, que es el principal epítipo hacia el cual está dirigida la IgE específica, la cual a diferencia de otros anticuerpos dirigidos contra fármacos, puede persistir varios años. De todos modos como la reactividad cruzada no suele comprometer a todas las drogas, otros grupos químicos, como los fenilos acompañantes, parecen tener importancia en la formación del epítipo. La flexibilidad de la cadena de unión entre ambos amonios parece aumentar la alergenidad, como en el caso de la succinilcolina.

El ambiente es rico en sustancias que poseen un ion amonio en su composición. Nadie escapa a su contacto, instilación, inyección e ingestión. Algunas fuentes de ion amonio cuaternario son las siguientes: antisépticos cutáneos (cetrimonio), jabones, medicamentos (antihipertensivos, morfina, ATB, antiprotozoarios), blanqueadores de la ropa, conservantes alimentarios, conservantes de colirios (benzalconio), cosméticos (tioglicolato amónico), residuos tecnológicos de extractos alérgicos.

Si bien la reactividad cruzada es importante a tener en cuenta, se considera que sólo el 16% de los pacientes son reactivos a todas las drogas.

Se estima que los factores de riesgo para estos productos serían pertenecer al sexo femenino, haber presentado reacciones alérgicas previas a estas drogas y utilizar relajantes con cadena flexible.

Para realizar diagnóstico de posible anafilaxia por anestésicos generales **se descarta el screening a la población general que va a ser intervenida**. No efectuar pruebas de sensibilidad a agentes anestésicos si no existen **antecedentes alérgicos específicos a una droga anestésica**.

Para estudiar una droga anestésica, se pueden pedir estudios

- 1) **In Vitro: RAST, RAST de INHIBICION, TDBH**
- 2) **In Vivo: PRUEBAS CUTÁNEAS: PRICK TEST, IDR**

En el caso de estas pruebas cutáneas, la sensibilidad es alta (para RM es cercana al 97%), y la positividad es específica de mecanismo IgE. El paciente no debe estar recibiendo antihistamínicos, benzodiazepinas, neurolépticos y/o corticoides. Deben efectuarse como mínimo 4 a 8 semanas después del accidente. Se realizan en la cara anterior del antebrazo o la espalda, cada 15 minutos, utilizando testigo positivo y negativo.

PRICK TEST: Si hubo reacción previa, hacer Prick test con droga alternativa. Se realiza sin diluir excepto para el atracurio y el mivacurio (1/10). Se considera positivo si la pápula es de 3 mm o igual o superior al 50% de la de histamina.

Si el Prick test es positivo: no utilizar

Si el Prick test es negativo : utilizar sólo en caso de necesidad

Las pruebas cutáneas para los anestésicos, aún para los relajantes musculares, presentan limitaciones.

IDR: Si bien no hay normas totalmente homologadas, en general se usan en diluciones progresivas desde 1/10000 hasta la no irritante, no más allá de 1/100, y 1/1000 para el atracurio y mivacurio. Se considera positivo si la pápula es \geq a 9 mm en la espalda o 10 a 15 mm en el antebrazo, si hay pseudopodios, enrojecimiento de la piel $>$ a 30 min, o respuesta cutánea generalizada.

Según muchos autores las pruebas para el tiopental sódico serían bastante informativas.

Usar prick al 1/10 y luego continuar con IDR llegando como máximo a la dilución de 1/100. Suelen haber de todos modos más reacciones positivas de las esperadas.

La bibliografía internacional actual señala que si el tiopental estuvo involucrado en un episodio presuntamente alérgico sería prudente directamente que no se vuelva a utilizar.

PROTOCOLO PARA PACIENTES CON RIESGO:

- Hipnóticos: Etomidato, Midazolam
- Anestésicos Inhalatorios
- No usar relajantes musculares
- Si es absolutamente necesario usar relajantes, recurrir al Pancuronio
- Morfínicos: Es aceptable el Fentanilo
- Anestesia regional: Si es factible por las características de la intervención, usar Lidocaína o Bupivacaína sin conservadores

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON RIESGO:

- Utilizar drogas de bajo peso molecular y sin agregado de vehículos y preservantes
- Suspender bloqueo beta adrenérgico si se utiliza y es factible hacerlo
- Documentar por tests el riesgo cierto, si es posible
- Consentimiento Informado
- Premedicar con anti H1, anti H2 y corticoides
- Sedar al paciente
- Administrar los fármacos en forma lenta y diluida

MESA REDONDA: El rincón de la dermato-alergia

PRURITO DEL ADULTO

Dra. LUCIANA TRINIDAD DANERI

INTRODUCCION

El prurito es definido como una sensación desagradable que provoca el deseo imperioso de rascadoⁱ. Es uno de los síntomas cutáneos mas frecuentes. Entre el 30% al 45% de los pacientes adultos, mayores de 60 años, padecen un prurito generalizado muy molesto. Incluso casi el 100% de esta población presenta una sensación pruriginosa leve e intermitenteⁱⁱ. En algunos casos será producto de dermatosis primarias y en otros podrán estar implicados trastornos sistémicos. Otra posible causa a descartar es el uso de medicamentos, tan frecuente en este grupo de edad.

Al referirnos al prurito en el adulto considero necesario recordar que con el paso del tiempo la piel sufre modificaciones. El proceso de involución cutánea que se registra a partir de los 60 años produce anormalidades en la estructura y función de la piel. Esto se manifiesta entre otros con sequedad cutánea la cual puede ser causa de prurito por si misma así como empeorar cualquier otra patología subyacente^{iii iv}.

CLASIFICACION DEL PRURITO

Los pacientes adultos con prurito podrían clasificarse en tres grupos. El primer grupo son aquellos que tienen alteraciones en la piel. El segundo grupo no presenta alteraciones en la piel. Y el tercero presenta lesiones secundarias al rascado. Además hay seis categorías específicas de enfermedades que pueden producir prurito: dermatológicas, sistémicas, neurológicas, psicógenas, mixtas y otras¹. En general los pacientes del grupo I pertenecen a la categoría de prurito de origen dermatológico. Las causas mas importantes de enfermedad dermatológicas en pacientes adultos se encuentran en el cuadro 1.

Cuadro 1: Enfermedades dermatológicas acompañadas de prurito en el paciente adulto
1. Xerosis
2. Enfermedades Inflamatorias:

-Dermatitis
-Dishidrosis
-Reacción cutánea por drogas
-Dermatitis atópica
3. Enfermedades Eritematosas Papuloescamosas
-Dermatitis seborreica
-Psoriasis
-Pustulosis palmoplantar
-Liquen plano
-Pitiriasis rubra pilaris
-Enfermedad de Darier
-Hailey- Hailey
-Enfermedad de Grover
-Erupción polimorfa solar
4. Enfermedades ampollares autoinmunes
-Penfigoide ampollar
-Epidermolisis ampollar adquirida
-Dermatitis herpetiforme
-Pénfigo vulgar
5. Enfermedades autoinmunes del tejido conectivo
-Dermatomiositis
-Esclerosis Sistémica
-Sme de Sjögren
6. Infecciones de la piel
-Herpes simple
-Herpes zoster
-Tineas

-Intertrigo candidiasico
-Escabiosis
-Pediculosis
-Picaduras de insectos
7. Rosácea
8. Mastocitosis
9. Linfomas Cutáneos
-Micosis fungoide y sus variantes
-Síndrome de sésary

En el grupo II y III los pacientes pueden padecen causas sistémicas, neurológicas o psicógenas de prurito. Las causas sistémicas de prurito se definen como aquellas desencadenadas por la alteración de otros órganos distintos de la piel como por ejemplo el hígado, el riñón o la sangre. El prurito de origen neurológico puede producirse por daño neuronal o sin el, como ocurre en el caso del prurito luego de la administración de opiodes^V. Causas sistémicas de prurito y causas neurológicas se describen en el cuadro 2.

Cuadro 2: Enfermedades sistémicas acompañadas de prurito generalizado en el paciente adulto
1.Enfermedades hepáticas
-Cirrosis biliar primaria
-Colangitis esclerosante primaria
-Colestasis extrahepática
-Hepatitis B y C
2. Enfermedades renales
- Insuficiencia renal crónica
3. Enfermedades hematológicas
-Policitemia Vera
-Enfermedad de hodgkin

-Linfomas no hodgkin
-Leucemias
-Mieloma múltiple
-Deficiencia de hierro
-Mastocitosis sistémica
-Síndrome de hipereosinofilia
-Síndromes mielodisplásicos
4. Enfermedades endocrinas
-Hipertiroidismo
-Hipotiroidismo
-Hiperparatiroidismo
-Diabetes
5. Enfermedades neurológicas (prurito neuropático)
-Injuria cerebral/ tumor
-Esclerosis Múltiple
-Neuropatía periférica
6. Tumores sólidos (prurito paraneoplásico)
7. Enfermedades infecciosas
-HIV
-Parásitos

El prurito psicógeno puede acompañar varias enfermedades psiquiátricas, puede ser localizado o generalizado. Generalmente dura más de 6 semanas. No se hallan otras causas

somáticas de prurito. Puede tener variaciones de intensidad asociado a stress y puede retrogradar con terapia psiquiátrica.

En el paciente adulto puede hallarse más de una de las alteraciones descritas y en este caso clasificamos al prurito como de causa mixta.

Además de estas enfermedades causantes de prurito, debemos mencionar el prurito inducido por drogas (cuadro 3), frecuente en los pacientes adultos, quienes a menudo toman más de una medicación en forma simultánea. El prurito es el 5% de las reacciones adversas que pueden presentarse luego de la toma de una droga^{VI}. Puede ser localizado o generalizado. El comienzo del prurito puede ser con la primera toma de la medicación o presentarse semanas después y hasta meses después y hay una clara relación temporal entre la interrupción de la toma de la droga y el cese del prurito.

Cuadro 3: Drogas que pueden causar prurito:	
Aspirina y otros AINES	Antivirales
Penicilina	Interferón
Cefalosporinas	Quinidina
Sulfonamidas	Penicilamina
Fluoroquinolonas	Metotrexato
Vancomicina	Isotretinoína
Antimaláricos	Medio de contraste yodado
Amiodarona	Anticonceptivos orales
IECA	Esteroides anabólicos
Betabloqueantes	Eritromicina
Bloqueadores de canales de calcio	Bleomicina
Diuréticos tiazidas	Tamoxifeno
Sulfonilureas	Litio
Tamoxifeno	Opioides
Nicotina y derivados	Fenotiazidas
Estatinas	Anticonvulsivantes
Benzodiacepinas	Otras

EVALUACION DEL PACIENTE

Dadas las distintas comorbilidades que pueden presentarse en los adultos, la diversidad de causas que producen prurito en este grupo de pacientes, inclusive las modificaciones que sufre la piel propias de la edad, es de fundamental importancia la correcta anamnesis y el examen físico.

En el interrogatorio debe constar la forma de comienzo del prurito, la severidad del mismo y para esto podrá utilizarse una escala donde 0 será: no existencia de prurito y 10: la intensidad mas severa que se pueda imaginar¹. También deberá indagarse sobre los factores que lo desencadenan o exacerban, tratamientos previos, contacto con sustancias irritativas ocupación, mascotas, viajes recientes, historias previas de rash o prurito, toma de medicaciones, ámbito social y familiar entre otras^{vii}.

En el examen físico deberá evaluarse la presencia o no de rash cutáneo, la presencia de lesiones primarias o secundarias al rascado como excoriaciones, costras, liquenificación, hiperpigmentación o hipopigmentación. Remarcamos, dentro del examen físico completo la importancia de constatar la presencia o no de adenopatías, xerosis, examinar el abdomen y la glándula Tiroides.

Para el estudio de laboratorio deberá solicitarse: hemograma completo, PCR, ERS, ferremia, urea, creatinina, hepatograma, glucemia, función tiroidea y parasitológico en materia fecal. Si el paciente presenta lesiones primarias las mismas podrán ser biopsiadas.

FISIOPATOLOGIA DE LA PIEL DEL ADULTO: ENVEJECIMIENTO CUTANEO

La alta prevalencia de enfermedades inflamatorias en el paciente adulto son consecuencia de por lo menos 3 cambios fisiológicos que ocurren con la edad: disminución de la función de reparación de la barrera cutánea^{viii}, disminución de la función de los linfocitos Th1 y desordenes neurodegenerativos^{ix} centrales y perifericos¹⁰.

Este conjunto de cambios fisiopatológicos de piel secundarios al paso del tiempo son producidos por el envejecimiento cutáneo intrínseco o cronológico y por el fotoenvejecimiento, siendo el daño por la radiación ultravioleta irreversible y acumulativo ¹¹.

Estos procesos desencadenan la atrofia del tegumento cutáneo y junto con ello la disminución del aporte vascular con cambios en la composición lipídica y alteraciones en el mantenimiento de la humedad cutánea que conduce a la descamación y la xerosis (piel seca) tan común en el paciente adulto. Siendo esta ultima la causa más frecuente de prurito en el paciente adulto que puede además acompañar y exacerbar el prurito de cualquier otra etiologia¹².

TRATAMIENTO DEL PRURITO

Teniendo en cuenta los cambios descritos en el paciente adulto es de fundamental importancia las medidas generales del cuidado de la piel como son los emolientes especialmente aplicados luego del baño, que debe ser corto, con agua tibia y sustitutos del jabón que mantienen el pH cutáneo. La piel deberá mantenerse fresca por lo cual las cremas con mentol y calamina pueden disminuir la sensación de prurito¹³.

Otros tratamientos tópicos son los corticoides de mediana y alta potencia, tacrolimus y pimecrolimus¹⁴.

Deberá evaluarse en cada caso la terapia vía oral con antihistamínicos H1, corticoides, ciclosporina, amitriptilina, fluoxetina, paroxetina, talidomina y antagonistas opiodes entre otros¹⁵.

Finalmente se encuentran descritas otras terapias adyuvantes como la acupuntura, la hipnosis y la psicoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the international Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:291-4

¹ Gilchrist BA. Pruritus in the elderly. *Semin Dermatol* 1995; 14: 317-319.

¹ Long CC, Marks R. Stratum Corneum changes in patients with senile pruritus. *J Am Acad Dermatol*, 1992 oct; 27(4):560-4

¹ Porras Luque, Abajo Blanco. Prurito. *Piel* 2001;14: 9-13.

¹ Reich A, Szepietowski JC. Opioid-induced pruritus: an update. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35:2-6

¹ Reich A, Ständer S. Drug-induced Pruritus: a review. *Acta Derm Venereol* 2009;89:236-244

¹ Ward MD, Bernhard J. Willan's itch and others causes of pruritus in the elderly. *International Journal of dermatology* 2005;44, 267-273

¹ Marks R. Rusting of the epidermal Engine. *Retinoids* 1999;15:3 86-89

¹ Malcolm W. Pathogenesis and treatment of pruritus. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010; 10:236-242

¹⁰ Berger TG, Steinhoff M. Pruritus in elderly patients-eruptions of senescent. *Semin Cutan Med Surg* 2011 jun;30(2):113-7

¹¹ Consalvo L, Dahab M. Envejecimiento cutáneo. *Arch Argent Dermatol.* 2006; 56:1-15

¹² Akihiko Ikoma, Cervikbas F Kempkes C. Anatomy and neurophysiology of pruritus. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:64-70

¹³ Malcolm W. Recent Advances in Pathophysiology and Current Management of Itch. *Am Acad Med.* 2007;36:788-792

¹⁴ Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010;DOI:10.1111

Abordaje micro y macro en el manejo de las Dermatitis por contacto

Dra. Marta Patricia La Forgia

- Médica especialista Dermatología (UBA) y Alergia e Inmunología (UBA)
- Jefa S. Dermatología HGA "Dr JM Penna" (GCABA)

Las dermatitis por contacto (DxC) constituyen un espectro de reacciones inflamatorias en relación con un contactante y son producidas por distintos mecanismos etiopatogénicos. Comprenden a las dermatitis irritativa por contacto (DIC), dermatitis alérgica por contacto (DAC), reacciones inmediatas por contacto (RIC), dermatitis fototóxicas o fotoalérgicas por contacto (DFTxC y DFAxC), reacciones no eccematosas por contacto (RnExC) y dermatitis por contacto sistémicas (DxCS).

Resultan una problemática habitual de la consulta y son además un problema de salud pública por distintas razones : 1) la magnitud del problema, 15-20% mujeres padecen alergia al Ni; 2) las enfermedades cutáneas ocupacionales (ECO) están entre las tres primeras en medicina ocupacional, y DAC y DIC son los diagnósticos más comunes; 3) el individuo que las padece está obligado a restricciones en la vida diaria, y a afrontar un alto costo de tratamiento; y 4) su diagnóstico requiere considerable experiencia. Además nuevos productos, con nuevos componentes químicos son puestos en el mercado en forma continua obligando a vigilancia y asesoramiento con respecto a su daño potencial.

Para su manejo podemos considerar un abordaje micro, en relación con el paciente (tendiente a mejorarlo o aliviarlo), y otro macro, en relación con la comunidad, y considerando a las DxC una "epidemia" instrumentando regulaciones para su control.

En relación con el paciente se debe llegar al correcto **diagnóstico** en base a la historia clínica y la realización del **test del parche** (PT), ya que, dada la dificultad en determinar la diferencia entre DAC y DIC en la clínica, el mismo resulta una investigación esencial (NE II GR A). Debe esperarse parchear a 1 sobre 700 pacientes asistidos, 100 cada 70 000 en un año.

La **determinación de la relevancia** del resultado de la lectura del PT permitirá significar dicho resultado para explicar, o no, la presente dermatosis, ya que la reactividad por contacto permanece más allá de la evitación.

La realización de prueba de uso puede ayudar también en el diagnóstico de reacciones en relación con cosméticos, por ejemplo.

La primera pauta que deberá surgir del diagnóstico es la de **evitación de alergenos e irritantes** con instrucción respecto de reacciones cruzadas. Incluirá además normas de protección y de sustitución (el rol de las alternativas). En DAC, si el paciente puede evitar el contacto con el alergeno implicado el pronóstico será bueno y la dermatosis casi siempre mejorará.

Con respecto a DIC, se debe considerar que la irritación disminuye el umbral para la aparición de DIC, y la actividad/acción que suele perpetuar la dermatosis, requiere de inferior potencial irritante que la que lo desencadenó.

Finalmente la **terapéutica** debe ser diseñada en base al estadio clínico del eccema cuando esta fuera la expresión de la reacción por (agudo, subagudo o crónico) incluyendo medidas de higiene con substitutos de jabón, uso de emolientes y uso juicioso de corticoides tópicos (que ante irritación pueden demorar la curación) o sus alternativas (inhibidores de la calcineurina tópica: tacrolimus y pimecrolimus).

El abordaje en relación con la comunidad, parte de considerar a las DxC como “epidemia”, como se ha dicho. En su desarrollo los casos iniciales, pocos, suelen ser ocupacionales afectando primero a los que manipulan la sustancia en su elaboración /producción y cuando ya los consumidores se afectan, el problema suele ser mayor, pero la “epidemia” no es reconocida hasta que existe un número elevado de casos.

Las “epidemias” son de larga duración, ya que los alergenos tienden a persistir en productos de consumo masivo durante largo tiempo y las regulaciones que en su mayoría surgen de investigación financiada por el sector público (por ejemplo la resolución prohibir el consumo de objetos que liberaran más de 0.5 mg/cm² de níquel por semana, adoptada por la Unión Europea desde 1994) demoran en ocurrir.

Para favorecer las mismas es nuestra responsabilidad aumentar la recolección de datos, mejorando las descripciones de los casos clínicos, realizando informes de exposición, testeando con múltiples concentraciones y realizando estudios abiertos con aplicaciones repetidas.

Contar con sistemas de vigilancia epidemiológica permitirá en forma retrospectiva determinar la eficacia de las regulaciones.

Aquellos interesados en las DxC tenemos un activo rol en el abordaje micro y macro de las mismas: diagnóstico, evitación y tratamiento merecen una especial destreza de nuestra parte y también comunicar y compartir el registro de nuestros casos acerca de viejos y nuevos alergenos favorecerá adopción de políticas de control de la “epidemia”.

Bibliografía

1-[Bourke J](#), [Coulson I](#), [English J](#); [British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee](#). Guidelines for the management of contact dermatitis: an update.Br J Dermatol. 2009 May ;160(5):946-54.

2-Thyssen, J. P., Johansen, J. D. and Menné, T. (2007), Contact allergy epidemics and their controls. Contact Dermatitis, 56: 185–195

3-Torres M,Mota Melo M,Tosti A Management of contact dermatitis due to nickel allergy Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2009;2 39–48

Ahora Vos sos el orador

INICIO DE ALIMENTACIÓN SÓLIDA EN EL LACTANTE Y PREVENCIÓN DE ALERGIA

Dr. Lidmar Padilla

Desde el momento en que nacemos nos exponemos a una gran variedad de antígenos en nuestro medio ambiente. Algunos los inhalamos, otros los tomamos o comemos, otros los tocamos e incluso los recibimos inyectados. La manera en que nuestro sistema inmunitario responda a esta exposición, determinará si desarrollamos tolerancia o por el contrario, nos sensibilizamos y manifestamos alergia. Y esta respuesta tiene mucho que ver con la predisposición genética con la que nacemos (atopía).

En lo que corresponde a la etapa de lactantes (hasta los 2 años), cuando se presenta la mayor incidencia de enfermedad alérgica, sobre todo alimentaria y la dermatitis atópica, es importante la prevención primaria evitando la exposición a los alérgenos sensibilizantes.

Tomando en cuenta esta premisa, es importante conocer lo siguiente en relación a la alimentación del lactante:

Hasta el momento hay falta de evidencia que las restricciones dietéticas durante el embarazo prevengan la enfermedad atópica en la infancia.

Existe evidencia en cuanto a los niños con alto riesgo de desarrollar enfermedad atópica, que la alimentación exclusiva materna por al menos 4 meses, disminuye la incidencia de dermatitis atópica y alergia a la proteína de leche de vaca durante los primeros 2 años de vida.

También existe evidencia que la leche materna exclusiva por al menos 3 meses, protege contra las sibilancias del lactante, pero ésta no es convincente en la prevención de asma.

Estudios comparativos en lactantes que no recibieron leche materna en los primeros 4 a 6 meses, sugieren que el uso de fórmulas parcialmente o extensivamente hidrolizadas en comparación con la fórmula de leche de vaca podría retrasar o prevenir la dermatitis atópica en la primera infancia. Las fórmulas extensivamente hidrolizadas podrían ser más efectivas que las parcialmente hidrolizadas en la prevención de alergia. Sin embargo, está descrito que no todas las fórmulas tienen el mismo efecto benéfico. La evidencia tampoco es concluyente en cuanto al beneficio del uso de fórmulas a base de aminoácidos o a base de soya.

Aunque la evidencia es parcial, indistintamente de la alimentación con leche materna o fórmula, los alimentos sólidos no deben ser introducidos hasta los 6 meses. Y luego de este período se debe retrasar la ingesta de algunos alimentos que son considerados altamente alergénicos: chocolate, frutos secos (maní, almendras, nueces, avellanas, etc), mariscos, pescado y huevo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greer F, Sicherer S, Wesley A. Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-191.
2. Gdalevich M, Mimouoni D, David M, Mimouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:520–527.
3. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3): CD000133.
4. Oddy WH. Breastfeeding and asthma in children: findings from a West Australian study. *Breastfeed Rev*. 2000;8(1):5–11.
5. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003664.
6. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95: 1179–1190.
7. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics*. 2006;117:401–411.

MESA REDONDA: La importancia de la alimentación adecuada

INMUNOMODULACION POR PROBIÓTICOS Y SISTEMA INMUNE DE MUCOSAS (SIM)

Dr. Tomás V. Herrero

Jefe de la Sección de Alergia e Inmunología Hospital Juan A. Fernandez

Ex Profesor Adjunto de Inmunología UCA (Universidad Católica Argentina)

Miembro del Comité de Educación IUIS (International Union of Immunological Societies)

Existe una biomasa (microbioma) de al menos 10^{14} bacterias en el tracto gastrointestinal, esto tiene una finalidad biológica.

A través de sus actividades enzimáticas, la microflora del colon es capaz de degradar los polisacáridos no digeridos por el cuerpo transformándolos en ácidos grasos de cadena corta: acetato, propionato, y butirato. Este último, el mayor sustrato de energía para las células epiteliales del colon, además es un potente inhibidor de vías pro-inflamatorias intestinales. Las enzimas de la microflora bacteriana permiten al huésped la recuperación energética por la utilización de polisacáridos de la dieta, también la microflora regula la producción de diferentes vitaminas (especialmente vit.B y K). La microflora intestinal genera una defensa contra la colonización de patógenos oportunistas y una decisiva contribución al desarrollo y trofismo de la arquitectura intestinal y el sistema inmune de mucosa. Las bacterias simbióticas intervienen activamente en la conformación de un sistema inmune saludable.

Los estudios metagenómicos del DNA bacteriano en muestras poblacionales permiten comprobar la amplia variabilidad de cepas bacterianas comensales intestinales pero también la estabilidad filogenética de las especies bacterianas que se relacionan con la salud del huésped

Los mecanismos sugeridos para el efecto probiótico son los mismos que ejerce la microflora intestinal normal

- ▶ *Incorporación al biofilm de la mucosa intestinal, manteniendo su actividad metabólica y protectora.*
- ▶ *Producción de enzimas (lactasa), producción de ácidos grasos de cadena corta y metabolitos.*
- ▶ *Competencia por nutrientes y efecto “barrera”, lo que impide el sobrecrecimiento de gérmenes patógenos.*
- ▶ *Modulación de la respuesta inmune.*

Se destacan aspectos relacionados con la inmunomodulación comprobada con algunas cepas probióticas. Al asociarse con las bacterias simbióticas de la microflora normal intestinal, los probióticos colaboran en la conformación y actividad del sistema inmune de mucosas, que a través de las células epiteliales intestinales y células dendríticas envía señales de activación y regulación a los linfocitos de lámina propia, y placas de Peyer, finalmente la migración de estos por los linfáticos mesentéricos, y a través del *homing* en mucosas la conexión con el sistema inmune general.

* La interacción de probióticos con células epiteliales intestinales (enterocitos) genera citoquinas y quemoquinas que inician los eventos inmunomoduladores. Los probióticos han demostrado revertir

el incremento de la permeabilidad intestinal aumentada reforzando el efecto barrera del epitelio intestinal y aumentando la síntesis de IgA secretoria (IgA11s) específica y no específica. El efecto barrera está ligado también a la capacidad de inhibición de los probióticos de la translocación bacteriana a nivel de la célula epitelial intestinal. Los probióticos *Lactobacillus casei*, *L.rhamnosus* GG, *L.Plantarum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gassseri*, son algunos de los ejemplos estudiados para demostrar esta acción así como la activación general de Linfocitos B. (1-7, 9-13). Células IgA+ pueden ser estimuladas tanto a nivel de SIM local como también a nivel de bronquios y mama.

* Se demostró que existe interacción de bacterias probióticas con células epiteliales intestinales con producción de IL-6 responsable de la expansión clonal de LB IgA+ en lámina propia de intestino. Esta interacción se realiza a través de TLRs (Receptores TOLL de inmunidad innata), especialmente TLR2, también participan factores transcripcionales NFAT, NFkB, y TLR9 en la activación inmune mucosa. Los antígenos bacterianos toman contacto con las células del sistema inmune (células presentadoras: dendríticas y macrófagos) solo como pequeños epítopes antigénicos. Aumenta la expresión de receptores Toll, CD206, y diversas citoquinas como IFN gamma y TNF alfa producidas por las células mencionadas.

Las células dendríticas (CD) disparan la diferenciación de los linfocitos T naive en células Th1/ Th2 o células T reguladoras.

Son importantes los datos obtenidos sobre el incremento de la actividad fagocítica de leucocitos PMN de sangre periférica y el aumento de la actividad de células natural killer (NK) inducido por diferentes cepas de probióticos especialmente *Lactobacillus* (BAL). Estos estimulan la producción de interferón gamma por leucocitos, y especialmente L.Casei, la síntesis de IL-12 por macrófagos. Esto sumado a lo referido anteriormente explica también la sinergia de acción anti-infecciosa complementaria con otros tratamientos que se demuestra principalmente en la diarrea infecciosa y también otros cuadros como vaginitis, otitis recurrente, gripe, etc, con la disminución de la duración e intensidad, uso de antibióticos y menores complicaciones. (4, 9-13)

* En estudios clínicos y experimentales los Probióticos ayudan a bloquear los cambios inducidos por la inflamación alérgica, induciendo la síntesis de citoquinas tipo Th1 (ejemplo: interferón gamma) y células T reguladoras (7,8) con la síntesis de citoquinas anti-inflamatorias como factor de crecimiento TGF- β e IL-10 se tiende a inhibir la respuesta Th2 de pacientes alérgicos. Además, algunas cepas probióticas en alérgicos a leche de vaca previenen el aumento de receptores de fagocitosis y el incremento de patrones inflamatorios (14). De esta forma se comprueba: la disminución de la expresión clínica del eccema atópico al ser administrados en forma preventiva a embarazadas alérgicas y a sus hijos (15,16,17), y la modulación de la alergia alimentaria (2,18) e inclusive en rinitis alérgica dependiente de IgE (19,20) y como potenciales adyuvantes de vacunas en mucosas como bacterias lácticas recombinantes asociadas a alergenos (21). La utilidad preventiva y moduladora de los probióticos en alergia, se intenta definir mejor actualmente sobre la base de las cepas utilizadas, así como las dosis, el tiempo y la forma de administración (4,17,21), siendo su mayor impacto inmunomodulador en las etapas prenatal y post-natal temprana.

* Se ha comprobado que varias cepas específicas de probióticos, junto con la microflora simbiótica, contribuyen al desarrollo de células T colaboradoras (T helper) asociadas con la inducción

de tolerancia por la producción de interleuquina 10 (IL-10) y TGF- β . La hiporespuesta de células T y B desarrollada in vitro por mezcla de probióticos deprime las respuestas inflamatorias Th1, Th2, y Th17 sin generar apoptosis, apoyando un potencial uso en enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, y autoinmunidad (7). La evidencia experimental demuestra un enriquecimiento de células CD4⁺ Foxp3⁺ Treg (Reguladoras) inducidas por la administración de probióticos, en sitios de inflamación. Además, los resultados sugieren que por ejemplo: *L. casei* colabora en el control de la inflamación intestinal por inhibición de la activación de LT pro-inflamatorios a través de la capacidad de sensibilizar LT para la muerte celular programada (inhibición de genes anti-apoptóticos y controlando la proliferación celular). (11,13,22). Diferentes cepas de *Lactobacillus* tienen la capacidad de inducir LT regulatorios y diferentes niveles de IL-10 (23) y junto con la activación de la inmunidad innata anti-infecciosa ya mencionada colaboran en el equilibrio de la homeostasis del sistema inmune de mucosa (fig.1)

Fig.1



- ▶ Si bien los Probióticos por su efecto protector anti-infeccioso y regulador de la flora intestinal han demostrado su principal utilidad clínica en el control de diversos tipos de diarreas (24-26),
- ▶ las acciones inmunomoduladoras y preventivas se han amplificado en clínica y nutrición (26). Los infantes que tienen alteraciones de la flora intestinal con predominio de *E.Coli* y *Clostridium difficile* demuestran que con el tiempo tienen mayor incidencia de enfermedad atópica (27).
- ▶ También, los conocimientos en inmunidad de mucosas sobre interrelación entre inflamación-disbacteriosis de la microbiota- y trastornos metabólico/ nutricionales, están abriendo un campo de investigación importante para el uso de prebióticos/probióticos. Ya que se comprobado que el predominio de bacterias patobiontes gram-negativas con LPS que activan mecanismos inflamatorios persistentes (vía TLR) altera el epitelio intestinal y conduce a alteraciones en el metabolismo que predisponen por ejemplo a la obesidad y alteraciones lipídicas (28-32). El stress oxidativo, factores de riesgo cardiovasculares, e inclusive la inflamación hepática pueden beneficiarse con el consumo de Probióticos (32-34). En la vejez,

suceden cambios fisiológicos propios de la immuno-senescencia caracterizados por déficit de la inmunidad celular y una desregulación inmune progresiva por lo que la adyuvancia regulatoria de los Probióticos también desempeña un papel protector (35).

► Ha sido claramente demostrado que las bacterias probióticas son microorganismos con efectos beneficiosos sobre la salud, capaces de disminuir la inflamación intestinal, normalizar la disfunción de la mucosa intestinal, y regular reacciones de hipersensibilidad.

Bibliografía seleccionada:

- 1) Corthesy B, Gaskins HR & Mercenier A. Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system. *J Nutr* (2007). 137, 781S–790S.
- 2) V. Delcenserie, D. Martel, M. Lamoureux, J. Amiot, Y. Boutin , D. Roy. Immunomodulatory Effects of Probiotics in the Intestinal Tract. *Curr. Issues Mol. Biol.* (2008). 10: 37-54.
- 3) Karczewski, J.; Troost, F.J.; Konings, I.; Dekker, J.; Kleerebezem, M.; Brummer, R.J.M.; Wells, J.M. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* *in vivo* and protective effects on the epithelial barrier. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010, 298, G851–G859.
- 4) Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* (2001) 73, 1142S–1146S.
- 5) Round JL, Mazmanian Sarkis K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology* (2009). | Aop, published online 3 April, 1-11.
- 6) Vaarala O. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* (2003).; 33: 1634-1640.
- 7) Kwon Hk, Im SH, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. [Proc Natl Acad Sci U S A.](#) (2010) Feb 2;107(5):2159-64. Epub 2010 Jan 13.
- 8) Feriel Hacini-Rachin et al. Oral Probiotic Control Skin Inflammation by Acting on Both Effector and Regulatory T Cells. *PLoS ONE* (2009). 4(3): e4903. 1-9
- 9) S. Parvez, K.A. Malik, S. Ah Kang and H.-Y. Kim. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Review. Journal of Applied Microbiology* (2006),100 1171–1185.
- 10) F.M. Ruemmele, et.al. Clinical Evidence for Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria. *Review. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2009). 48:126–141

- 11) Yolanda Sanz and Giada De Palma. Gut Microbiota and Probiotics in Modulation of Epithelium and Gut-Associated Lymphoid Tissue Function. *International Reviews of Immunology* (2009)., 28:397–413.
- 12) Benoit Foligne, Bruno Pot, et.al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol* (2007). January 14; 13(2): 236-243
- 13) Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen C, Gershwin M.. Probiotics and immunity Review *J Gastroenterol* (2009).; 44:26–46.
- 14) Roessler, A.; Friedrich, U.; Vogelsang, H.; Bauer, A.; Kaatz, M.; Hipler, U.C.; Schmidt, I.; Jahreis, G. The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. *Clin. Exp. Allergy* 2008, 38, 93–102.
- 15) Isolauri E, Arvola T, Satas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* (2000); 30: 1604-1610
- 16) Kalliomäki, M.; Salminen, S.; Arvilommi, H.; Kero, P.; Koskinen, P.; Isolauri, E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001, 357, 1076–1079.
- 17) [Kalliomäki M](#), [Antoine JM](#), [Herz U](#), [Rijkers GT](#), [Wells JM](#), [Mercenier A](#). Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. [J Nutr.](#) (2010) Mar;140(3):713S-21S. Epub 2010 Feb 3.
- 18) Prioult, G., Fliss, I., and Pecquet, S. Effect of probiotic bacteria on induction and maintenance of oral tolerance to beta-lactoglobulin in gnotobiotic mice. *Clin Diagn Lab Immunol* (2003). 10, 787-792.
- 19) Sunada Y, Nakamura S, Kamei C. Effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-55 on experimental allergic rhinitis in BALB/c mice. *Biol Pharm Bull* (2007);30:2163–6.
- 20) Ouwehand, A.C.; Nermes, M.; Collado, M.C.; Rautonen, N.; Salminen, S.; Isolauri, E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J. Gastroenterol.* 2009, 15, 3261–3268.
- 21) Irma Schabussova and Ursula Wiedermann. Lactic acid bacteria as novel adjuvant systems for prevention and treatment of atopic diseases. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* (2008), 8:557–564
- 22) Carol, M., Borrueal, N., Antolin, M., Llopis, M., Casellas, F., Guarner, F., and Malagelada, J.R. Modulation of apoptosis in intestinal lymphocytes by a probiotic bacteria in Crohn's disease. *J Leukoc Biol* (2006). 79, 917-922.
- 23) Lactic acid bacteria differ in their ability to induce functional regulatory T cells in humans. *Clinical & Experimental Allergy* 2009, 40, 103–110
- 24) Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a metaanalysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:374-382.

- 25) Whelan K. Enteral-tube-feeding diarrhoea: manipulating the colonic microbiota with probiotics and prebiotics. *Proc Nutr Soc.* 2007;66:299-306.
- 26) Anil Minocha, MD Probiotics for Preventive Health *Nutrition in Clinical Practice* / Vol. 24, No. 2, April/May 2009; 227-241
- 27) Penders, J.; Thijs, C.; van den Brandt, P.A.; Kummeling, I.; Snijders, B.; Stelma, F.; Adams, H.; van Ree, R.; Stobberingh, E.E. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: *The KOALA Birth Cohort Study*. *Gut* 2007, 56, 661–667.
- 28) Asa Hakansson and Goran Molin. Gut Microbiota and Inflammation Review *Nutrients* 2011, 3, 637-682
- 29) Zhang, H.; DiBaise, J.K.; Zuccolo, A.; Kudrna, D.; Braidotti, M.; Yu, Y.; Parameswaran, P.; Crowell, M.D.; Wing, R.; Rittmann, B.E.; *et al.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *PNAS* 2009, 106, 2365–2370.
- 30) Cani, P.D.; Bibiloni, R.; Knauf, C.; Waget, A.; Neyrinck, A.M.; Delzenne, N.M.; Burcelin, R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008, 57, 1470–1481.
- 31) Kiessling, G.; Schneider, J.; Jahreis, G. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002, 56, 843–849.
- 32) Bukowska, H.; Pieczul-Mróz, J.; Jastrzebski, K.; Chelstowski, K.; Naruszewicz, M. Significant decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of the diet with *Lactobacillus plantarum* (ProViva) in subjects with moderately elevated cholesterol concentrations. *Atherosclerosis* 1998, 137, 437–438.
- 33) Naruszewicz, M.; Johansson, M.L.; Zapolska-Downar, D.; Bukowska, H. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002, 76, 1249–1255.
- 34) Kirpich, I.A.; Solovieva, N.V.; Leikhter, S.N.; Shidakova, N.A.; Lebedeva, O.V.; Sidorov, P.I.; Bazhukova, T.A.; Soloviev, A.G.; Barve, S.S.; McClain, C.J.; *et al.* Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: A pilot study. *Alcohol* 2008, 42, 675–682.
- 35) Gill, H.S.; Rutherford, K.J.; Cross, M.L.; Gopal, P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 74, 833–839.

Cianobacterias en aguas: Descripción del problema. Incidencia en la salud humana y ambiental.

Dr. Ernesto de Titto

Director Nacional de Determinantes de la Salud e Investigación - Ministerio de Salud de la Nación.

Las cianobacterias o algas azules se encuentran dispersas en cuerpos de agua continentales (ríos, lagos, represas, etc.) en forma unicelular o pluricelular (colonial o filamentosa). La expresión de su desarrollo natural se ha visto modificada por acción humana debido el aporte desmedido de nutrientes, (descargas cloacales, o fuentes no puntuales como la agricultura, por el uso de agroquímicos, o el endicamiento de los ríos) a los cuerpos de agua dulce.

Este fenómeno se ha agravado en los últimos años, debido al cambio climático, que se manifiesta en el incremento de temperaturas (entre otros factores), lo que favorece el desarrollo de las masas de cianobacterias como grupo competitivamente exitoso en relación al resto del fitoplancton. A estas proliferaciones se las conoce con el nombre de floraciones o blooms algales

Las cianobacterias más frecuentes pertenecen a los géneros *Anabaena* y *Microcystis*, que suelen producir varias toxinas potencialmente causales de trastornos, signos y síntomas (neurotoxinas, hepatotoxinas y dermatotoxinas), tanto cuando son ingeridas como por contacto con el agua en situación recreacional.

Según la OMS, toda floración de cianobacterias debe ser considerada en principio como potencialmente tóxica. También se ha registrado, en hospitales y clínicas, la exposición a través de la inyección intravenosa de soluciones contaminadas con cianotoxinas hasta provocar casos letales.

En el caso de aguas utilizadas para el abastecimiento público y/o para recreación, la floración puede ser definida en término de la concentración de células que resultan perjudiciales para la salud pública, o metabolitos volátiles (geosmina o metilisoborneol) que producen olor similar a tierra húmeda, “moho” o “gamexane”, olores y/o sabores desagradables. Estas sustancias liberadas al agua son absorbidas por los peces, acumulándose en los tejidos grasos, otorgándoles sabores indeseables.

En Argentina, en los últimos años se registraron una serie de floraciones de cianobacterias toxígenas en distintos sistemas fluviales: ríos Uruguay, Paraná y Limay, embalses de Salto Grande, Yaciretá, Dique San Roque, Dique Los Molinos, Embalse del Río Tercero, etc.

Sin embargo, el monitoreo y control de las fuentes de abastecimiento de agua potable (ríos, embalses, lagunas) para detectar la presencia de cianobacterias nocivas y sus metabolitos (toxinas y no toxinas) no es todavía una práctica común en Argentina. En general no existen normas en materia de calidad del agua que contemplen la obligatoriedad de recuento de cianobacterias y de medición de concentración de toxinas en agua potable.

Por lo tanto la incertidumbre relacionada con la presencia de cianobacterias y sus toxinas en el agua utilizada para el consumo humano, en nuestro país es alta.

Los efectos tóxicos producidos por cianobacterias no son muy difundidos en el ámbito de salud y la falta de información y de conocimiento por parte de los profesionales médicos resulta un impedimento para poder correlacionar la sintomatología con la de éstas toxinas y descartar otros factores.

Por lo tanto se hace imprescindible generar las acciones pertinentes para que el sector salud tenga la capacidad de respuesta ante la eventual exposición de la población, a través de: promoción, protección, prevención, y asistencia.

En respuesta a esta situación la Subsecretaría de Relaciones Sanitarias e Investigación a través de la Disposición SS 02/2011, B.O. Nº 32.077 25/01/11, pag 49,50 conforma un **Grupo de Trabajo sobre Aspectos Sanitarios de la Presencia de Cianobacterias en Aguas**, en el seno de la Dirección Nacional de Determinantes de la Salud e Investigación.

En su Art 7 dicha Disposición propone la incorporación de Asociaciones de Profesionales de áreas relacionadas, en la medida y oportunidad que sea necesario según los fines propuestos.

Al respecto y en virtud de que esta temática necesita ser difundida entre los profesionales de la salud, a fin de focalizar y orientar a posteriori las acciones pertinentes, según cada especialidad, es que le solicitamos considere la posibilidad de difundir los contenidos del folleto destinado a profesionales de APS , así como de la presente nota, y poder contar con vuestros especialistas para las demandas de capacitación, normativas y de protocolos clínicos, que surjan del desarrollo de este problema ambiental en el país y por su impacto potencial en la salud humana.

MESA REDONDA: ENFERMEDADES AUTOINMUNES: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Enfermedades autoinmunes como manifestaciones de inmunodeficiencias primarias

Dr. Rubén Paz

Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) son anomalías cuantitativas y/o cualitativas por defecto congénito (de novo o hereditario) en genes encargados del desarrollo, función y maduración de uno o varios elementos y/o mecanismos del sistema inmune. Son de baja prevalencia (1/10000- 1/200000 RN vivos) excepto Déficit selectivo de IgA, cuya frecuencia es de 1/500-1/700

Las IDP descritas a la actualidad son más de 200; siendo aproximadamente 120 aquéllas con defecto molecular definido Tienen incidencia predominante en sexo masculino (60-70%) Son en mayor frecuencia monogénicas y de herencia autosómica recesiva (AR);le siguen las ligadas al cromosoma X (LX) y minoritariamente autosómica dominante (AD)

El inicio de síntomas de las IDP es en edades tempranas de la vida (80% en <5a; 90% en <20a), pero pueden presentarse a cualquier edad incluyendo adultos

La clasificación actual de IUIS (*International Union of Immunology Societies* 2009) reconoce 8grupos de IDP:

1. ID combinadas de células T y B
2. Déficit predominante de anticuerpos
3. Otros síndromes de IDP bien definidas
4. Enfermedades de disregulación inmune
5. Defectos del número y/o función fagocítica
6. Defectos de la inmunidad innata
7. Deficiencias del complemento
8. Desórdenes autoinflamatorios

Los pacientes con IDP tienen, según el defecto involucrado, como características clínicas mayor susceptibilidad a infecciones (recurrentes, persistentes, severas y/o diseminadas, de evolución tórpida y/o complicadas por secuela permanente) y a desarrollar neoplasias; así como mayor incidencia de enfermedades atópicas y autoinmunes.

Las Enfermedades AutoInmunes (EAI) se producen cuando las respuestas inmunes adaptativas se dirigen contra determinados antígenos propios, por activación específica predominante de linfocitos T y/o B autorreactivos. La mayoría de las EAI en humanos se dan por falla de la tolerancia periférica (más que la central) contra determinados antígenos. La distribución órgano-específica o ubicua de los autoantígenos determina la extensión órgano-específica o sistémica de la enfermedad

Las EAI son de etiología desconocida y en su patogénesis concurren la predisposición genética, factores hormonales, desencadenantes medioambientales y alteraciones específicas del sistema inmune. Los individuos sanos tienen linfocitos autorreactivos en periferia, no activados y con un fenotipo naïve o regulador negativo de la autoinmunidad. Se requiere un encuentro con autoantígeno en condiciones de adyuvancia (factores de ruptura de tolerancia) para generar linfocitos Ty B efectores con fenotipo autoagresivo. La

persistencia de LT y LB memoria y efectores autorreactivos genera mecanismo patogénico inflamatorio de amplificación relevante, que se traducen en EAI

La relación entre autoinmunidad e inmunodeficiencia, lejos de ser mutuamente excluyente, tiene carácter bidireccional: Las EAI pueden causar ID secundaria y las IDP se manifiestan como EAI por disregulación inmunológica

En la actualidad, las inmunodeficiencias primarias (IDP) asociadas con autoinmunidad se dividen en 2 grupos:

1. IDP que definen la presencia de manifestaciones autoinmunes.

Se incluyen los síndromes autoinmunes: síndrome de poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED), el síndrome de inmunodisfunción, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX) y el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS).

2. IDP que se asocian con manifestaciones autoinmunes.

Se incluyen enfermedades que pueden cursar con manifestaciones autoinmunes con una frecuencia variable: inmunodeficiencia común variable (IDCV), síndrome de hiper IgM (HIGM), deficiencia selectiva de IgA, agamaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), anomalía de Di George, enfermedad granulomatosa crónica (EGC), síndrome de Wiskott Aldrich (SWA) y defectos del sistema de complemento.

IDP QUE DEFINEN LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES AUTOINMUNES

1) Síndrome autoinmune de poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED):

Enfermedad autosómica recesiva definida por al menos 2 de las manifestaciones siguientes: candidiasis cutáneo-mucosa crónica, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. Otras manifestaciones órgano-específicas encontradas en esta enfermedad incluyen hipotiroidismo, hipogonadismo, diabetes mellitus tipo 1, hepatitis autoinmune, anemia perniciosa, vitiligo, alopecia, cirrosis biliar primaria y displasia ectodérmica.

El síndrome de APECED es el resultado de un defecto en el gen regulador autoinmune (AIRE), responsable de la expresión de antígenos periféricos en las células epiteliales de la médula tímica, imprescindible para la selección negativa de células T autorreactivas. El fallo de este proceso de tolerancia central se postula como el mecanismo inmunopatogénico que lleva a la autoinmunidad en estos pacientes

2) Síndrome proliferativo autoinmune (ALPS):

Enfermedad por defecto en la apoptosis linfocitaria mediada por Fas-Fas ligando; causada por mutaciones en el gen Fas (receptor pro-apoptótico linfocitaria Fas: CD95) o en el gen Fas ligando (CD95L). Su clínica característica es: esplenomegalia, linfadenopatía, hipergammaglobulinemia, autoinmunidad, linfocitosis B y la expansión de una población inusual de células T CD4-CD8-. La linfoproliferación está asociada con hipergammaglobulinemia policlonal y citopenias autoinmunes. (anemia hemolítica 29-38 %; púrpura trombocitopénica 23-34 %; neutropenia autoinmune 19-27 %) graves que empeoran con la edad.

Otras manifestaciones autoinmunes menos comunes son: glomerulonefritis, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré, artritis, vasculitis cutánea, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune y deficiencia adquirida de factor VIII.

Estos pacientes pueden desarrollar autoanticuerpos generalmente asociados con lupus eritematoso sistémico (LES), sin evidencia de manifestaciones clínicas. Los mecanismos inmunopatogénicos que llevan a la autoinmunidad son el fallo en la muerte por apoptosis de células T y B autorreactivas y la activación policlonal de linfocitos B

3) Síndrome de inmunodisfunción, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX):

Enfermedad de herencia LX por mutación del gen Fox p3, vital para el desarrollo central de linfocitos T reguladoras CD4 + CD25+. En estos pacientes existe hiperactivación de LT autorreactivos e hiperproducción de citoquinas inflamatorias.

Sus manifestaciones clínicas son: enteritis autoinmune (diarrea intratable), diabetes mellitus tipo 1 durante los primeros meses de vida, eczema, hipotiroidismo, anemia hemolítica autoinmune, nefropatía membranosa e infecciones recurrentes. Los pacientes con síndrome de IPEX generalmente mueren antes de los 2 años de edad de no mediar tratamiento específico

IDP ASOCIADAS CON MANIFESTACIONES AUTOINMUNES

La estimulación antigénica persistente debida a un defecto del sistema inmune para erradicar patógenos y la consecuente respuesta inflamatoria crónica, es la principal causa de autoinmunidad en pacientes con IDP. Otros mecanismos inmunopatogénicos son: los defectos en la ontogenia (falta de tolerancia central); alteraciones del número y/o función de LT reguladores (Síndrome WiskottAldrich), anomalías en el aclaramiento de inmunocomplejos presentes (IDP del complemento); la disregulación en la proliferación homeostática secundaria a linfopenia; y factores genéticos, como alelos de HLA comunes que predisponen tanto a autoinmunidad como a inmunodeficiencia.

1. Inmunodeficiencia común variable (IDCV)

La IDP más frecuente del adulto, caracterizada por hipogammaglobulinemia de 2 o más isotipos de Ig, defecto de anticuerpos específicos en pacientes mayores de 2años de edad. No es una enfermedad monogénica: se han descrito anomalías intrínsecas de los LB y LTCD4+, así como defectos genéticos por deficiencia del factor coestimulador inducible (ICOS), del CD19, del receptor del factor activador de linfocitos B, etc

Las primeras manifestaciones clínicas generalmente aparecen entre 2-5años y los 20-30 años de edad, heterogéneas y asociadas con infecciones, granulomatosis sistémica, linfoproliferación y enfermedad gastrointestinal.

Las manifestaciones autoinmunes son fundamentalmente órganoespecíficas (22 % de los pacientes con IDCV), más común citopenias autoinmunes. También: anemia perniciosa, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoidea y vitiligo.

2. Síndrome de hiper IgM (HIGM):

IDP caracterizada por ausencia de IgG e IgA y concentración normal o alta de IgM. Las mutaciones de los genes que codifican para el ligando del CD40, el CD40, el modulador esencial de NF-KB (NEMO), la enzima citidin desaminasa inducida por activación (AID) y la uracil N glicosilasa, pueden causar HIGM.

De inicio en la infancia, estos pacientes sufren infecciones oportunistas y enfermedades autoinmunes como: citopenias, nefritis, enfermedades inflamatorias del intestino, hepatitis autoinmune, artritis, hipotiroidismo y LES, sobretodo en mutaciones en los genes AID y NEMO

3. Agamaglobulinemia ligada con el cromosoma X (ALX: Enfermedad de Bruton):

Primera IDP descrita (1952), por mutaciones del gen que codifica para la enzima tirosina-quinasa de LB (Btk), responsable de transducción de señales del BCR durante la ontogenia. Se caracterizan por hipogamaglobulinemia severa de todos los isotipos de Ig y ausencia de LB en sangre periférica.

Las primeras manifestaciones aparecen generalmente después de los 6 meses de edad con infecciones bacterianas, principalmente respiratorias y gastrointestinales y artritis autoinmune-like. Otras EAI: dermatomiositis, anemia hemolítica autoinmune, alopecia y esclerodermia

4. Deficiencia selectiva de IgA (DSIgA):

IDP más frecuente, definida por concentraciones séricas de IgA menores de 5 mg/dL en individuos mayores de 4años, por bloqueo de la diferenciación de LB hacia las células plasmáticas secretoras de IgA. Tienen incrementado riesgo de desarrollar LES, artritis reumatoide y enfermedad celíaca, entre otras EAI

5. Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

IDP del fagocito, por defecto de la capacidad microbicida oxígeno-dependiente debido a una disfunción del complejo enzimático de la NADH oxidasa. Comienza a manifestarse clínicamente en el primer año de vida con infecciones recurrentes graves: neumonía, linfadenitis, abscesos cutáneos, hepáticos y osteomielitis. Las infiltraciones granulomatosas son frecuentes sobre todo en el tracto gastrointestinal (símil enfermedad inflamatoria), aunque también puede presentarse en el tracto urinario. Debido a la infección persistente, estos pacientes tienen hipergamaglobulinemia y pueden también desarrollar autoanticuerpos. Más del 15 % de estos niños sufren enfermedad de Crohn y ocasionalmente, puede aparecer lupus discoide

6. Anomalía de Di George

Patología malformativa compleja con IDP asociada por defecto en embriogénesis de los arcos branquiales y estructuras asociadas, que determinan: aplasia o hipoplasia tímica y paratiroidea, cardiopatía congénita conotruncal y fascies característica. De herencia autonómica dominante, está producida en el 85% de los casos por delección en el cromosoma 22 (región22q11.2) Las manifestaciones autoinmunes pueden aparecer hasta en el 30 % de los enfermos, en dependencia de la severidad del defecto. La púrpura trombocitopénica idiopática y la artritis son las más comunes. Como mecanismo

inmunopatogénico se ha planteado el fallo de tolerancia central (en apoptosis de timocitos autorreactivos) como consecuencia de alteraciones del desarrollo embrionario del timo

7. Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA)

IDP ligada al cromosoma X, causada por un defecto molecular de la proteína WAS, interviniente en la regulación del citoesqueleto, afectándose diversas funciones linfocitarias y plaquetarias.

Se caracteriza por trombocitopenia con microplaquetas y diátesis hemorrágica, eczema y una susceptibilidad importante a infecciones recurrentes que conducen a una muerte temprana. Las manifestaciones autoinmunes e inflamatorias (40-72 % de los casos) más comunes son: anemia hemolítica, neutropenia, artritis, vasculitis, uveítis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad renal. La mayoría desarrolla más de una manifestación autoinmune. La única opción curativa es el trasplante de médula ósea

8. Deficiencias del sistema de complemento:

Las deficiencias de componentes del complemento, fundamentalmente de los componentes iniciales de la vía clásica C1, C2 y C4, se asocian con una susceptibilidad aumentada a padecer EAI, especialmente LES de presentación atípica o mala respuesta terapéutica. La deficiencia de C1q favorece la formación de autoanticuerpos debida a la acumulación por defecto en el clearance de células apoptóticas que expresan autoantígenos en su superficie

La aparición de LES en pacientes con déficit homocigótico es del 93 % para C1q; 75 % para C4; 57 % para C1r / s; y hasta el 25 % para C2. Estas manifestaciones autoinmunes están presentes en menos del 10 % de los pacientes con deficiencias de los factores C5 al C9.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

(Nuevos enfoques)

Dra. Gabriela F. Mora

Sección Inmunología Clínica – Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Militar Central Cir My Dr Cosme Argerich – Buenos Aires.

Las enfermedades autoinmunes comprenden un vasto grupo de patologías que determinan muchas veces consecuencias devastadoras sobre la vida y el entorno social de los pacientes. Se trata de entidades complejas que implican a una multitud de procesos fisiológicos en forma aberrante. Su patogenia no es comprendida completamente pero existen evidencias de que junto con factores genéticos, están en juego en forma significativa factores ambientales además de otras hipótesis nosológicas.

Recientes avances en la comprensión de los distintos tipos celulares y eventos en el nivel molecular que contribuyen al desarrollo y progresión de la enfermedad y sus síntomas, han llevado a la identificación de puntos de intervención terapéutica potenciales.

Anti TNF alfa (factor de necrosis tumoral alfa): El hallazgo de que la neutralización de ésta citoquina tiene un efecto terapéutico en pacientes con Artritis Reumatoidea y otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, artritis psoriática y espondilitis anquilosante, entre otras, ha proveído un blanco terapéutico validado para cualquier droga que interfiera con su producción y función. La selección del punto óptimo de interferencia en una vía biológica no siempre es del todo evidente, y se deben considerar muchos factores. Durante la década pasada de tratamiento con bloqueantes del TNF, ha quedado claro que ellos pueden mejorar en forma sustantiva la calidad de vida de los pacientes. La terapia anti- TNF ha interferido con los procesos patogénicos a múltiples niveles, inhibiendo el

reclutamiento de células inflamatorias, induciendo la muerte celular en células inflamatorias y disminuyendo los niveles de producción de citoquinas en varios tipos celulares. Estos efectos combinados detienen el daño inducido por inflamación y permiten la recuperación funcional de los tejidos afectados. Más de dos millones de pacientes han sido tratados con bloqueantes del TNF, como el adalimumab, etanercept e infliximab. El éxito de estas drogas es muy probable que crezca, dada su aplicación en un número frecuente de patologías y existen nuevos compuestos anti TNF en estudio.

La terapia anti TNF, desafortunadamente tiene algunos inconvenientes, incluyendo el riesgo de infecciones y neoplasias, y en forma destacable, el establecimiento de nuevas enfermedades autoinmunes. Algunos de estos efectos son causados por la abolición de la señalización benéfica del TNF. El TNF se puede unir a dos receptores diferentes: TNFR1 (P55, CD120a) de 55 kDa y TNFR2 (P75, CD120b) de 75 kDa. TNFR1 puede ser activado por completo por tmTNF (TNF transmembrana) o por sTNF (TNF soluble), pero la activación completa de TNFR2 se alcanza con tmTNF. TNFR1 se expresa constitutivamente en casi todos los tipos celulares, mientras que la expresión de TNFR2 es inducible y se limita a células del sistema inmune, endoteliales y neuronales. El TNFR1 parece ser el receptor más importante para estas funciones debido a que la mayoría de las inmunodeficiencias pueden ser mimetizadas por el déficit de TNFR1, mientras que los ratones deficientes en TNFR2 no muestran esos defectos. La delección génica de TNF sensibiliza a ratones a varios patógenos, incluyendo bacterias, levaduras y ciertos virus. TNF es necesario para la activación de linfocitos y neutrófilos, y estimula la formación y mantenimiento de granulomas. También incrementa la permeabilidad endotelial y sobrerregula la expresión de moléculas de adhesión. TNF está también comprometido en la organización de la respuesta inmune adaptativa: los ratones deficientes en TNF carecen de folículos primarios de células B en el bazo y no pueden formar centros germinales ni redes organizadas de células dendríticas foliculares. Varios trabajos indicaron que la inhibición de

TNF podría llevar a una disminución de la inmunovigilancia y a un incremento en la incidencia de linfomas y otros tumores. Por lo tanto, se aconseja el monitoreo cuidadoso de los pacientes para prevenir infecciones, especialmente TBC. El bloqueo más específico de la señalización patológica inducida por TNF alfa podría llevar a mayores aplicaciones y mayor seguridad terapéutica. La especificidad podría incrementarse al inhibir el eje TNF/TNFR1 soluble mientras se respeta la señalización benéfica de transmembrana TNF/TNFR2. Este enfoque parece prometedor, debido a que inhibe los efectos patológicos del TNF y reduce sus efectos adversos, abriendo el camino para el tratamiento de otras enfermedades en las que la inhibición de TNFR2 es deletérea.

Anti CD20 – Rituximab: El antígeno asociado a linfocitos B –CD20- ha sido un blanco terapéutico importante en las enfermedades autoinmunes, aunque su función biológica no ha sido definida. Además de su uso en artritis reumatoidea, hay creciente experiencia en la terapia de depleción de células B que indica que puede ser efectiva en el síndrome de Sjögren, poli-dermatomiositis, lupus sistémico, trombocitopenia inmune, anemia hemolítica autoinmune y algunos tipos de vasculitis. De todas formas, los ensayos clínicos controlados aún están pendientes de realización para algunas de éstas indicaciones. Las infecciones no han sido una gran limitación para este tratamiento, pero existen reportes preocupantes de leucoencefalopatía multifocal progresiva en un número muy pequeño de pacientes.

Pequeñas Moléculas: Hasta el reciente advenimiento de drogas genéticamente diseñadas, las pequeñas moléculas pueden llegar a constituir el método predominante de tratamiento en enfermedades autoinmunes. Ambas modalidades tienen ventajas y desventajas: mientras las terapias basadas en proteínas interfieren muy selectivamente con la función de sus blancos biológicos, y deben ser administradas por vía intravenosa ó subcutánea. Las pequeñas moléculas tienen el potencial de la administración vía oral. Debido a su

permeabilidad celular, pueden interactuar con blancos intra y extracelulares, ampliando las oportunidades de interferir con nuevas vías bioquímicas.

Muchas pequeñas moléculas han ingresado a ensayos clínicos para evaluación terapéutica de varias enfermedades autoinmunes.

Inhibidores de las Janus Kinsasas (JAK): Estos compuestos muestran excelente eficacia in vivo en el modelo murino de artritis inducida por colágeno para artritis reumatoidea. Algunos de ellos se encuentran en fase III para artritis reumatoidea y en fase II para psoriasis y rechazo de trasplantes.

Tirosina Kinasa Esplénica (SYK): Otra kinasa blanco para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

R788: Prodroga en ensayos clínicos avanzados para trombocitopenia inmune y artritis reumatoidea, eficaz en modelos murinos de lupus sistémico.

Kinasa Activada por Mitógenos p38 (MAPK p38): Es la kinasa más investigada en el contexto de las enfermedades autoinmunes .

Natalizumab: Es un anticuerpo monoclonal específico para alfa-4 integrina, aprobado por FDA para su uso en enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple.

Células Madre Mesenquimáticas (MSC): La terapia con células madre se ha desarrollado extensamente en los últimos años, llevando a varios nuevos campos clínicos. El uso de células mesenquimáticas estromales aviva este interés en forma especial, dado que revela la importancia de los efectos parácrinos e inmunomoduladores de éstas células de sostén, tanto en la enfermedad como en su curación. Recientes publicaciones apoyan la noción de que la infusión de MSC induce la expresión local y a distancia de citoquinas, que podría explicar sus efectos benéficos. Clásicamente derivan de médula ósea, aunque existen otras

fuentes para éstas células como la sangre periférica y cordón umbilical. Un método prometedor se basa en la cosecha de éstas células desde el tejido adiposo. En la última década, más de 1000 pacientes con enfermedades autoinmunes han sido tratados con diferentes terapias celulares, llevando a una remisión sostenida en cerca del 30% de los casos. Los primeros pacientes fueron tratados con transplante autólogo de células madre hematopoyéticas para enfermedades autoinmunes con compromiso de vida y refractarias a los tratamientos convencionales. El objetivo era permitir el uso de inmunosupresión más intensa en pacientes con toxicidad de médula ósea que restringía una mayor dosificación de esas drogas. Las MSC son células progenitoras multipotentes no hematopoyéticas que han demostrado en los últimos años capacidad inmunorregulatoria, modulando tanto la respuesta inmunológica innata como la adaptativa. El transplante de MSC tiene potencial terapéutico en enfermedades autoinmunes. La administración de MSC en modelos experimentales de enfermedades autoinmunes ha demostrado beneficios en la restauración de las funciones inmunológicas. Las características combinadas de éstas células con sus propiedades inmunomoduladoras con aparente un bajo perfil de riesgo, hacen que la terapia alogénica basada en MSC sea un tratamiento posible y promisorio en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Son necesarios más estudios para dilucidar los mecanismos específicos de acción de las MSC y su protocolo terapéutico optimizado en términos de seguridad a largo plazo y eficacia, dirigido a la traducción de este enfoque a su uso clínico para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes humanas.

BIBLIOGRAFIA:

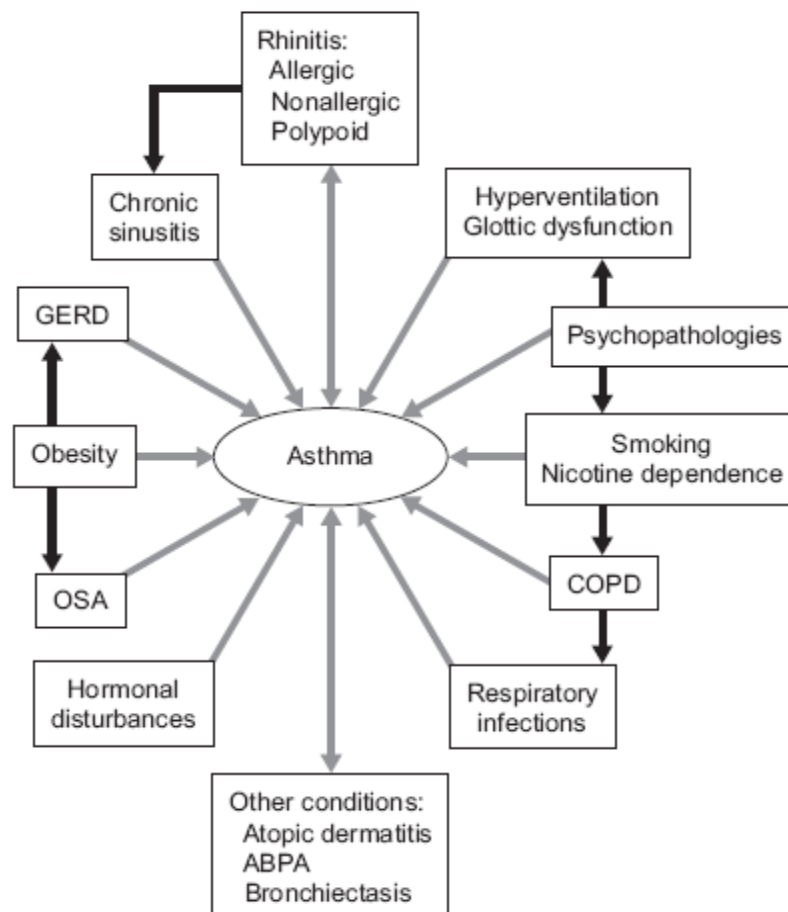
1. Van Hawermeiren F. et al. Treatment of TNF mediated diseases by selective inhibition of soluble TNF or TNFR1. doi:10.1016/j.cytogfr.2011.09.004.
2. Perosa F. Et al. CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. J Intern Med 2010; 267: 260–277.
3. Bürli R. et al. Development of small-molecule therapies for autoimmune diseases. Autoimmunity, November 2010; 43(7): 526–538.
4. Ben Ami E. Et al. Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases. doi:[10.1016/j.autrev.2011.01.005](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.01.005).

MESA REDONDA: Singularidades del Asma

Porque la obesidad agrava al asma?

Dra. Rosana Morales

El asma ha sido definida como un desorden inflamatorio crónico con hiperreactividad de la vía aérea, que conlleva episodios recurrentes de dificultad respiratoria, sibilancias y tos. Durante las últimas décadas el incremento en la prevalencia de asma y obesidad, ambas enfermedades crónicas, ha mostrado un aumento constante (1-2). Factores de riesgo genético y ambiental han sido investigados con la expectativa de que su aplicación pueda contribuir a la prevención primaria del asma. En la mayoría de los pacientes se logra un buen control de los síntomas con educación apropiada, control ambiental y farmacoterapia individualizada. Varias condiciones comórbidas son hoy reconocidas también como contribuyentes a un mal control de síntomas, aunque su rol no ha sido bien dilucidado. La identificación de estas comorbilidades forman parte hoy del manejo integral del asma (3)



Dentro de estas pondremos atención en la obesidad como factor de riesgo de asma, como también su impacto en la salud pública ya que la obesidad está asociada a varios problemas de salud que redundan en mortalidad prematura. El asma en los paciente obesos parece responder a un fenotipo específico asociado con cambios en la función pulmonar causados

por una respiración a bajos volúmenes pulmonares, procesos inflamatorios sistémicos y una respuesta reducida a la medicación anti asmática

Diferentes estudios han demostrado una asociación entre obesidad y asma en los niños así como también un riesgo aumentado de inicio de asma en la edad adulta en las mujeres obesas comparados con no obesas, independientemente de la dieta, la actividad física o la condición alérgica (4).

Pero el principal interrogante ha sido saber si el asma precede a la obesidad o sigue a esta. Individuos con pobre control de síntomas pueden ganar peso como consecuencia de la actividad limitada. De cualquier modo diferentes estudios longitudinales han demostrado que un incremento en el BMI puede predecir el desarrollo subsecuente de asma.

Von Mutius y colaboradores sugirieron que los efectos del incremento del BMI sobre el asma, puede estar mediada por las propiedades mecánicas del sistema respiratorio o por una alteración de la regulación de los mecanismo inflamatorios(4). Otros estudios han demostrado que el tejido adiposo es un importante determinante de un estado de inflamación crónica como lo reflejan los niveles de IL-6, FNT alfa y proteína C reactiva, así como la demostración en modelos animales de que la leptina, la proteína del gen de la obesidad, produce un up-regulation de la respuesta inmune inflamatoria(5).

Los avances en las últimas décadas con impacto en el asma y en la obesidad incluyen cambios en el medio ambiente domiciliario y en la dieta, especialmente un alto consumo de grasas, un mayor tendencia a permanecer dentro del hogar con una inevitable disminución del ejercicio y un incremento a la exposición de alérgenos. Obesos mórbidos han demostrado una significativa reducción de la morbilidad por asma después de perder peso siguiendo estrictas dietas o cirugía bariátrica (6-7) Además el descenso de peso en mujeres obesas reduce significativamente los niveles de IL6 en tejido adiposo y suero.

La obesidad también tiene una gran influencia en la aparición de Apneas de Sueño (SAHOS) y Reflujo gastroesofágico (GERD) y ambas condiciones pueden teóricamente actuar negativamente sobre el asma

Bibliografía

1. *World Health Organization*. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva: WHO; 2000.
2. *Center for Disease Control and Prevention*. Surveillance for asthma-US, 1980-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998;51:1-14
3. Influence of comorbid conditions on Asthma. L-P. Boulet. Eur Respir J 2009; 33: 897-906
4. Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005;5:185-93.
5. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. Pediatrics. 2001;107:13
6. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. BMJ. 2000;320:827-32.
- 7.-Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. Obes Surg. 2000;10:428-35
- 8-Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. Chest 1999; 116: 766-774
- 9- Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. J Asthma 2003; 40: 865-871.

El asma bronquial lleva al EPOC?

Dra Adriana Sosso

Médica de planta del Servicio de Neumonología del Hospital Presidente Perón de Avellaneda

La prevalencia del ASMA y EBOC continúan aumentando en la mayoría de los países. Se ha asociado el aumento de morbilidad y mortalidad, del asma, a la inadecuada educación de los médicos y de los pacientes.-

Con respecto al EBOC; siendo una enfermedad obstructiva de la vía aérea, con la consecuente limitación espiratoria del flujo de aire, provocando atropamiento aéreo, (que en su grado máximo se denomina hiperinsuflación pulmonar), siendo éste el principal compromiso de la función pulmonar. Es una patología prevenible, de curso progresivo y tratable con repercusión y afectación sistémica. La causa principal es el tabaquismo y otras como la exposición a humo de combustible y déficit de alfa 1 antitripsina.

Al comparar EBOC y asma crónica persistente (ACP) se demuestra una similar y pequeña respuesta a los broncodilatadores inhalados, asimismo, los pacientes EPOC comparados con los ACP presentan más altos niveles de enfisema cuantificado mediante TAC o indirectamente por el DLCO, como así también mayor hiperinsuflación pulmonar con valores mas elevados de TLC Y RV. Llamativamente los pacientes con ACP a pesar de tener menos obstrucción de la vía aérea, presentan mayor engrosamiento bronquial, producido por remodelación bronquial que explicaría el aumento de la resistencia de la vía aérea. El hallazgo, en los pacientes con EBOC que al bajar el BMI es mayor la presencia de enfisema cuantificado por DLCO, confirma la hipótesis clásica que los pacientes con enfisema predominantemente representan el fenotipo A o “pink buffer”.

Existe otra entidad como el ASMA relacionada al trabajo (ART) que representa del 10 al 15% de todas las formas de asma bronquial en adultos. Se clasifican en dos tipos : Asma ocupacional donde la exposición a determinados agentes es la causa y el ASMA exacerbado por el trabajo , donde la afección es preexistente al vínculo laboral y es agravada por el mismo.

El motivo de consulta, el antecedente genético y familiar y los factores ambientales nos orientaran al diagnostico y predecir la evolución de la enfermedad; además de una vez realizado el diagnóstico, evaluar el cumplimiento con las indicaciones en cuanto a las dosis prescritas, controlar el medio ambiental, tabaquismo pasivo y activo y visitas periódicas, que se deberán pautar de acuerdo con severidad y control de la enfermedad.

Debido a todo lo expuesto se nos hace difícil muchas veces diferenciar ambas entidades sobre todo cuando son severas, pero al tener similitudes, también vemos las diferencias, fundamentalmente fisiopatológicas, y de su evolución según el seguimiento y el tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Rabe KF, Anzueto A, et al. GOLD: Global Initiative for Chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit care Med 2007; 176:532-55.
- 2-Viegi g, Pistelli f, Sherrill DL, Maio S, Baldacei s, Carrozi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. Eur Resp.J 2007;30:993-1013.
- 3-Gene RJ, Giugno ER, Abbate EH, el al. Nuevo consenso argentino de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Medicina (Buenos Aires) 2003;63:419-46.
- 4-Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American collage of chest physicians consensus statement; Chest 2008;134:1-41.
- 5-Global Initiative for asthma (GINA). Gina Report, Global Initiative for Asthma management and prevention (GINA 2005)
- 6-Ogawa Y, Calhou WJ, Phenotypie characterization of severa asthma. Current opion in pulmonary Medicine 2010; 1648-54.
- 7-Weiss KB, Sullivan SD, Lyttle CS. Trends in the cost of illness for asthma in the United States 1985-1994 J Allergy Clin Immunol. 2000;106:493-9.
- 8- Raimondiga GA, Bossio M, Menga. Factores que pueden afectar el manejo y pronóstico de pacientes con asma bronquial severa. Rev Am Med Resp 2009; 9: 9-76.
- 9-Pascansky D, Sívori M, Saenz C. Mortalidad por asma en Argentina año 200-2007. Rev Am Med Resp 2009; 9: 9-76.
- 10- Raimondi GA, Falcón L, Urrutial . Fleni Argentina. Comparación de características tomográficas y funcionales entre pacientes EBOC y Asma Crónica prsistente. Rev. Am. Med Resp. 2010; 1-17.

TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL SEGUN NIVELES DE CONTROL

Dra. Cristina Gaitán

Jefa del Servicio de Neumonología del Hospital Presidente Perón de Avellaneda

El asma es una de las enfermedades más frecuentes, como causa de morbilidad mundial. En los últimos 20 años su prevalencia ha ido en aumento, especialmente en la población pediátrica.

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) fue creada para difundir los conocimientos a todos los profesionales de la salud, tomar conocimiento público y por consecuencia mejorar el diagnóstico, manejo y pronóstico de esta enfermedad.

Estas guías ofrecen recomendaciones tendientes a lograr y mantener el control de los pacientes asmáticos y cuando éstos están adecuadamente controlados dejan de tener síntomas molestos diurnos y nocturnos, con tolerancia al ejercicio, sin necesidad de medicación de rescate y con función pulmonar dentro de límites normales. Además, esto redundará en una significativa disminución de las exacerbaciones.

Las características a evaluar para la clasificación de Asma Controlada, Poco Controlada o Sin Control son:

- Síntomas Diarios
- Limitación de las Actividades
- Síntomas Nocturnos (Despertares)
- Necesidad de Medicación de Rescate
- Evaluación de la Función Pulmonar (mediante Vef1 o Pico Flujo)

CARACTERISTICA	CONTROLADA	POCO CONTROL ADA	NO CONTROLADA
SINTOMAS DIARIOS	NO (2 ó </semana)	➤ 2 v/semana	TRES O
LIMITACION DE LAS ACTIVIDADES	NO	CUALQUIERA	MAS
SINTOMAS NOCTURNOS	NO	CUALQUIERA	CARACTERISTICAS
MEDICACION DE RESCATE	NO (2 ó </semana)	➤ 2 v/semana	DEL ASMA

FUNCION PULMONAR	NORMAL	< 80 % predicto	PARCIALMENTE CONTROLAD A
---------------------	--------	-----------------	--------------------------------

Para lograr y mantener este adecuado control es imprescindible:

- Adecuada relación Médico/Paciente
- Identificar y reducir la exposición a factores de riesgo
- Abordaje, tratamiento y monitoreo del asma
- Manejo de las exacerbaciones

Existe gran variedad de medicamentos controladores, siendo la vía inhalatoria la preferida, ya que se distribuyen directamente en el árbol bronquial en forma efectiva y con mínimos efectos sistémicos secundarios. Los dispositivos disponibles son: Inhaladores presurizados de dosis fijas (MDI), inhaladores de dosis fijas activados por la respiración, inhaladores de polvo seco y los nebulizadores. Los espaciadores y las aerocámaras facilitan el uso de los aerosoles y disminuyen los efectos indeseables de los corticoides inhalados

Medicamentos de rescate:

Agonistas Beta estimulantes de acción corta: Salbutamol, Fenoterol, Clembuterol, Terbutalina

Medicamentos de control:

De los pasos 2 a 5 los pacientes requerirán uno o más medicamentos controladores. Los corticoides inhalados son los de elección: Beclometasona, Budesonide, Fluticasona, Ciclesonida y Mometasona.

Agonistas Beta estimulantes de larga duración: Formoterol, Salmeterol, Indacaterol (a partir escalón 3)

Modificadores de los Leucotrienos: Montelukast (alternativa válida a partir del escalón 2)

Metilxantinas: Teofilinas A.P.

(se pueden agregar a partir del escalón 3)

Corticoides sistémicos: Metilprednisolona, Hidrocortisona, Betametasona y Dexametasona (uso limitado a exacerbaciones y a escalón 4)

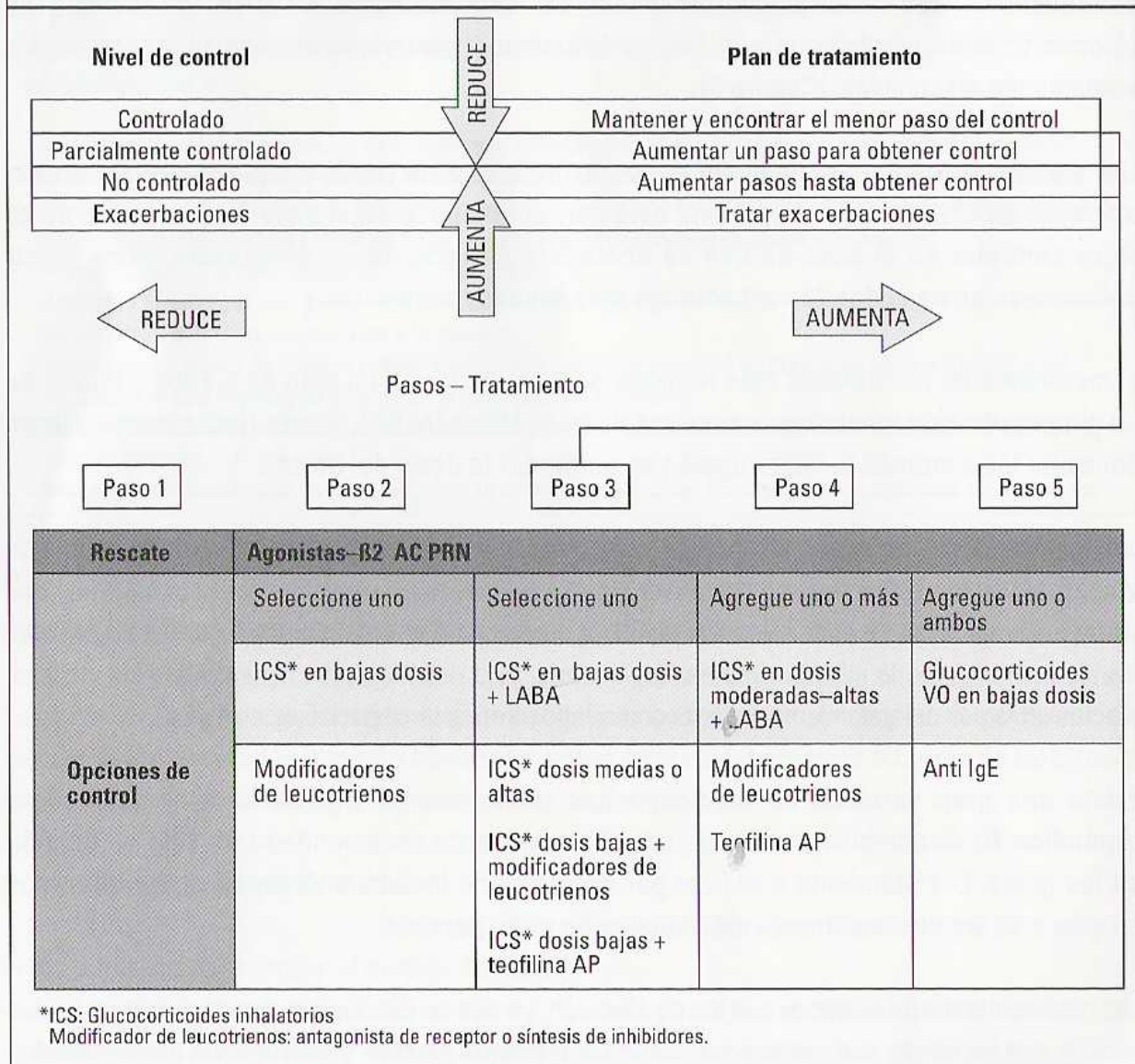
Anti IgE – Omalizumab: Anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE libre circulante bloqueando su unión con los receptores de alta y baja afinidad. Se utiliza para pacientes con asma alérgica no controlada (escalón 5). Cabe aclarar que hay otras guías (como la NHI), que divide el tratamiento en 6 niveles, indicando el Omalizumab en el 5 y los corticoides en el 6.

Exacerbación: Episodio de aumento progresivo de la disnea, tos, sibilancias y opresión torácica o una combinación de todos estos síntomas.

Se utilizan los Estimulantes Beta adrenérgicos inhalados en dosis de 2 a 4 inhalaciones cada 20 minutos en la primera hora según la severidad del cuadro.

En la exacerbación moderada-grave se administrarán precozmente glucoorticoides sistémicos y oxígeno si hubiera insuficiencia respiratoria.

Cuadro 5. Manejo simplificado del asma basado en el control para niños mayores de 5 años, adolescentes y adultos



BIBLIOGRAFIA

- 1) GUIAS GINA -2010
- 2) GEMA – Guía Española para el manejo del asma 2009
- 3) U.S.National Institutes of Health (NIH)
- 4) Consenso Latinoamericano sobre A.D.C.
- 5) Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del ADC de la AAAeIC y AAMR

Consenso sobre Inmunoterapia

Mesa 1: *Motivo del consenso*

Dr. Miguel Alberto Marina:

Medico especialista consultor en Alergia e Inmunología.

Jefe de la Unidad de Alergia. Hospital Presidente Perón. Avellaneda. Pcia. de Buenos Aires

Ex – Presidente de AAIBA drmiguelfmarina@hotmail.com

Teniendo en cuenta que la fisiopatología de las enfermedades alérgicas se basa en la inflamación y con la constante irrupción en el mercado farmacológico de los aerosoles y los polvos inhalados que actúan en dicha inflamación, tanto corticoides como broncodilatadores de larga duración. cada vez más efectivos, con mayor seguridad y eficacia para prevenir y tratar los accesos del asma bronquial y la rinitis alérgica, en cierto modo se ha desplazado la inmunoterapia (IT) de los tratamientos que históricamente eran utilizados por los médicos especialistas en Alergia para y prevenir dichas patologías . Pero no debemos olvidar las últimas consideraciones de la OMS que indican que la inmunoterapia específica es el único instrumento terapéutico eficaz para prevenir y modificar el curso de las enfermedades alérgicas, hecho fundamental que la diferencia del tratamiento farmacológico. Otro de los motivos que realizamos este consenso, es que existe una anarquía en la selección del paciente que va a ser sometido a la inmunoterapia, o sea no se tienen en cuenta las indicaciones precisas que determinan el éxito del tratamiento y los resultados negativos , lo que conlleva al desprestigio y descreimiento tanto de los pacientes como del profesional que deriva el paciente al especialista en alergia. Creemos con si coincidimos en los aspectos principales que conllevan a realizar una correcta inmunoterapia, tendremos una arma eficaz y diferenciada de otros tratamientos de las enfermedades alérgicas, que redundará en beneficio del paciente alérgico y por ende de la especialidad.-

Mesa 2: Inmunoterapia específica._Mecanismo de acción. Eficacia. Respuesta de la ITE

Dr. Edgardo Esteban Bevacqua

Especialista en Alergia e Inmunología

Ex presidente de AAIBA

La fisiopatología de la respuesta inmune es compleja y depende de múltiples factores.

Del alérgeno, su vía de ingreso, su tiempo de exposición, su cantidad y la impronta genética del individuo.

La repuesta a este contacto es distinta en el individuo sano y en el individuo alérgico

El atópico recibirá este estímulo e iniciará una respuesta particular, producción de IgE específica, por linfocitos B inducidos por células CD4+ Th2, que producen citokinas ; IL4, IL 13, IL 5, que convocan y activan células endoteliales, mastocitos, basófilos y eosinófilos, con consecuencias clínicas que conocemos Rinoconjuntivitis alérgica, asma, eczema atópico o anafilaxia.

En el saludable la respuesta es distinta, direcciona la repuesta hacia un perfil Th1, Treg Foxp3, Th17, con sus citokinas IFN gama, IL10 TGF beta.

Las células Th0 son activadas por aeroalergenos, alergenoso alimentario, autoantígenos, súper antígenos bacterianos

En la ITE se observan efectos clínicos e inmunológicos, algunos son tempranos otros intermedios y otros tardíos

La generación de células T reguladoras y de células T periféricas tolerantes es el paso esencial en la ITE para una respuesta exitosa

Distintos subconjunto de células reguladoras, tienen distintos fenotipos y mecanismos de acción, Cel T reg, Cel Tr1, Cel Treg Foxp3, estas producen especialmente IL 10 y TGF beta, que inducen tolerancia en las células T alérgico específicas.

Foxp3 y las células de Treg son producto del timo. Suprimen la activación y expansión de las células naïve y su diferenciación la célula de T efectoras incluyendo Th1, Th2 y Th17 mediante las contestaciones inmunes de una variedad de estímulos patológicos y fisiológicos.

Foxp3 las células de Treg también diferencian las células naïve en la periferia, aunque la importancia fisiológica de este Treg como vía generativa debe ser determinado

Las células T reguladoras eran las antes llamadas supresoras

La IL10 , induce anergia de células T , no actúa sobre células B, tanto que si la neutralizamos reaparece la actividad. Los estudios se han hecho con PLA (fosfolipasa A) y BV (veneno de abeja).

Los niveles de IL 10 a la 4 semana de IT y la anergia esta establecida.

La IL10 es de origen celular intra citoplasmático se vio en PBMC

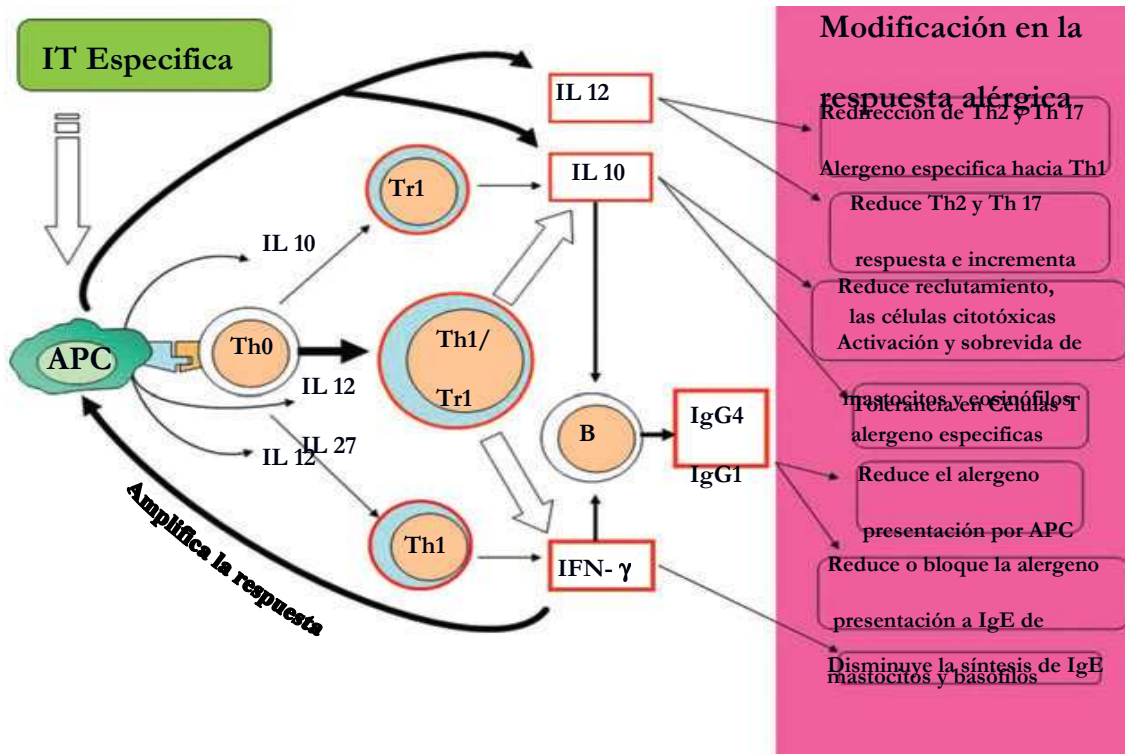
La IL10 aumenta al 7ª día de ITE

La IL10 es el mayor regulador de la respuesta inflamatoria

La IT eficaz esta asociada con cambios en la contestación de las células T y disminución de cito kinas en contestación Th2 inducida por alergenoso las Treg se generan temprano en la IT produciendo nivel alto de IL10 y TGF disminuyendo la respuesta tanto Th1 como Th2.

Pacientes tratados 1 año con IT de pólenes de gramíneas producían mas IL10 y tenían un numero elevado de Treg, CD4 y CD25 que tiene influencia en el alérgico incluso suprimiendo la respuesta de mastocitos y eosinófilos, cambiando la producción de IgE a IgG4

La ITE controla la producción de células CD4+ CD 25+



Efectos de la ITE parámetros clínicos e inmunológicos

Mastocitos; Lo afecta temprano la ITE.

Disminución del número en los tejidos

Disminución de la liberación de mediadores

Disminuye la producción de citosina pro inflamatoria

Basófilos; Lo afecta temprano la ITE

Disminución de la liberación de mediadores

Disminuye la producción de citosina pro inflamatoria

Eosinófilos; Disminución de la liberación de mediadores

Disminuye el número en los tejidos

Células T; Disminuye la producción inducida por el alérgeno

Induce producción de células Treg

Aumenta la secreción de IL10 y TGF beta

Supresión de células Th2 y sus citokinas

Decrece el número de células T y la reacción alérgica tardía

Células B; Incremento inicial y luego disminución de IgE específica

Aumento de IgG4

Aumento de IgG1 menos

Aumento de IgA

Células dendríticas; CPA, diferentes subtipos dependiendo del blanco

Suprime la presentación del Ag a la IgE

Monocitos; incrementa la producción de IL 10

Modifica la liberación de mediadores y citokinas:

Disminuye la liberación de histamina por basófilos y mastocitos

Reduce los niveles de histamina y PGD2 en secreciones nasales

Disminuye la liberación de factores quimiotactico de eosinófilos y neutrófilos

Reduce la producción de IL4, IL5 e IL13

Incremento de INF- γ IL12, IL10, TNF- β

Parámetros clínicos; Cura a largo tiempo

Disminuye los síntomas y el uso de fármacos

Disminuye la respuesta a los test de desafío

Disminuye el tamaño y flujo celular en la respuesta alérgica tardía

Disminuye la reacción tipo I en piel

Mejora la calidad de vida

Hay nuevos acercamientos para una IT de menos riesgos y más efectiva, están en estudio, proteínas recombinantes, péptidos, fragmentos e híbridos de alergen.

Se consideran requerimiento para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento:

1 – La vacuna tanto de alergen como de péptidos recombinantes debe estar perfectamente estandarizada.

2 – La vacuna debe inducir tolerancia en las células T, que es el efector específico, suprimir la producción de IgE y promover anticuerpos de bloqueo IgG4 e IgA

3 – No debe inducir efectos indeseados.

4 – La vacuna debe administrarse fácilmente.

5 - El tratamiento debe lograr éxito y protección a largo plazo en tratamientos cortos.

6 – Debemos identificar marcadores biológicos / inmunológicos que tempranamente indique el curso exitoso o no del tratamiento

Es objetivo de la ITE, lograr un estado de “tolerancia inmunológica” o hiposensibilización por el cual la respuesta clínica del paciente a la subsiguiente exposición natural al alergen esté disminuida o ausente

Mesa 3. INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALERGENOS

Indicaciones, selección del paciente, contraindicaciones, edad de comienzo, IT en el embarazo.

Prof. Dr. Juan Carlos Copioli

Profesor Titular de Clínica Médica, Fac. Cs. Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Director de la Carrera de Especialistas en Alergia e Inmunología, Sec. de Graduados, Fac. Cs. Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Desde que Noon y Freeman, en 1911, crearon, en forma empírica, esta modalidad de tratamiento para ser aplicada a pacientes con “Fiebre de Heno”, rinitis alérgica polínica, a lo largo de, prácticamente un siglo, se han venido observando distintas etapas. Ordenando esta introducción las dividiré en:

- a) La etapa empírica: en que, en una total carencia de recursos farmacológicos, ya se demostró eficaz en rinitis alérgica.
- b) Desde 1940, en que se ponen en evidencia cambios inmunológicos que empiezan a explicar su modo de acción. Está aún abierta, y las últimas demostraciones apuntan a una inmunomodulación desde un perfil Th2 hacia un Th1 e inducción de LT reg.
- c) La del escepticismo y los cuestionamientos, cuando llevando años de aplicación, no solo en rinitis alérgica, sino también en asma bronquial e hipersensibilidad a picaduras de himenópteros, surgen escuelas que pretenden negar su valor, especialmente en el tratamiento del asma, años 80 del siglo pasado.
- d) Desde 1990, y hasta la actualidad, se acumulan evidencias incontestables de su eficacia, en numerosos metaanálisis que están disponibles en la base Cochrane, que le han asignado el máximo grado de evidencia y recomendación, por ser el único tratamiento capaz de modificar el curso clínico de las mencionadas afecciones, disminuir el riesgo de asma futura, en pacientes con rinitis alérgica y prevenir nuevas sensibilizaciones.
- e) La etapa actual, o de las limitaciones en que, resaltando y exagerando sus flaquezas, se la condiciona o subordina al fracaso de otras estrategias terapéuticas, priorizando el tratamiento farmacológico, que no se ha demostrado capaz de modificar el curso evolutivo de las afecciones alérgicas.

Las guías internacionales que han proliferado hasta componer, en la actualidad, una verdadera sopa de letras, GINA, ARIA, GOLD, GLORIA.....etc., etc., etc., son, en gran parte, las responsables de esta situación distorsiva. Cuando uno las aborda surge de inmediato una página entera de empresas patrocinantes, todas ellas, multinacionales de la industria farmacéutica, las que, valiéndose del discurso de “referentes”, a quienes reúnen en lujosos escenarios y adulan exageradamente, y que terminan produciendo documentos que, en un 10-20%, abordan aspectos de la etiofisiopatogenia y prevención, y que, en el grueso restante, inventan clasificaciones y niveles de control con tratamientos farmacológicos escalonados.

Dejan para la inmunoterapia, unas pocas líneas o, como en el caso de la última guía de bolsillo GINA, la hacen desaparecer. Eso si, ya incluyen el Omalizumab. Hasta pareciera que, con el mensaje de que las afecciones alérgicas deben ser tratadas por el médico general y, solo en caso de fracaso derivar al especialista, se promoviera que se busque el control de las mismas con, hasta cuatro o cinco medicamentos que, frecuentemente son mal indicados por aquellos. De hecho se está demostrando que las guías, no han representado un gran avance en el control de las afecciones alérgicas. En nuestra misión como especialistas, defender el concepto de que, la ITEA no es un tratamiento alternativo sino, de primera línea, cuando está indicada, y seleccionar adecuadamente a nuestros pacientes para obtener los mejores resultados y, de ese modo, contribuir al prestigio de la misma.

Les propongo que trabajemos sobre los siguientes ítems:

- Indicaciones precisas, criterios de inclusión/exclusión/interrupción.
- Duración/valor de los test para decidir su discontinuación.
- Criterios de selección de antígenos, vías de administración. Análisis de menú de marcas que nos ofrece nuestro mercado.
- Experiencia en reacciones adversas severas (shock anafiláctico, empeoramiento/exacerbación de la afección.
- Consentimiento informado
- Otros que los participantes quieran incluir.

Hay acuerdo absoluto en que, son indicaciones precisas de la Inmunoterapia Específica con Alergenos (ITEA), las enfermedades respiratorias de causa alérgica, mediadas por mecanismo tipo I de Gell y Combs, entendiendo por tales: Rinitis, Rinosinusitis, Rinoconjuntivitis, Rinofaringitis, Laringitis, Otitis media con efusión, secundaria a Rinitis Alérgica y Asma Bronquial. Por supuesto, no tiene discusión, su indicación para hipersensibilidad inmediata a picadura de himenópteros.

Las mejores y mas rápidas respuestas deben esperarse en pacientes monosensibles estacionales o peremneales. Con respecto a los polisensibilizados, las respuestas a esperar serán mas demoradas y modestas, no obstante lo cual, sabiendo seleccionar los antígenos dominantes y aplicando la correlación clínica, hubo acuerdo en que debe utilizarse, teniendo en cuenta, además, el valor agregado que determina que un paciente bajo ITEA, cuando la realiza correctamente, es un paciente bien controlado en otros aspectos del tratamiento. Este último punto opera como potenciador mientras se produce la inmunomodulación que esperamos obtener del tratamiento específico.

Con respecto a la edad de inicio, uno de los participantes opinó que, desde que se realice un correcto diagnóstico que la indique, independientemente de la edad y aún en menores de dos años. La opinión mayoritaria es que, la edad de dos años, es una buena orientación de referencia. También hubo ponencias minoritarias sugiriendo inicio entre los cuatro y cinco años.

Se acordó que no debe ser indicada a pacientes que no tienen convicción de que podrán prolongarla por períodos apropiados, aceptando como tales, los sugeridos por los consensos internacionales, 3 a 5 años. Cuando los síntomas respiratorios no están bien controlados, hasta tanto se logre un adecuado control farmacológico. Tampoco deberá indicarse cuando

el paciente presente alguna otra enfermedad autoinmune sistémica o neoplasia maligna que no esté en remisión.

La decisión de alta estará basada en que, cumplidos los tiempos recomendados, se haya podido lograr control de la sintomatología sin o con mínima medicación. Se acepta que los test cutáneos deben ser tenidos en cuenta cuando se negativizan o disminuyen notablemente en su intensidad pero que, la persistencia de la positividad no es indicación de prolongación, en estos casos debe priorizarse el dato clínico.

En pacientes embarazadas hubo consenso en que, no debe iniciarse durante la gestación pero que, producido el embarazo durante la ITEA, no se requiere su discontinuación sino un amesetamiento o progresión más lenta de las dosis de antígenos.

Está indicado discontinuar la ITEA cuando se verifica tendencia a respuestas desfavorables de tipo anafilácticas y/o agravamiento de los síntomas relacionados a la aplicación de las dosis. También debiera ser motivo de interrupción, la falta de respuesta evidenciable al cabo de un año. No debe mantenerse en pacientes que no la realizan adecuadamente, registran frecuentes discontinuaciones y tienden a autodosificarse.

En lo atinente a selección de vía de administración, tipo de preparación antigénica y control de calidad de parte del médico de los antígenos que utiliza: hubo diversidad de opiniones y preferencias de los integrantes de la mesa en cuanto a uso de la vía sublingual vs. subcutánea acuosa o depot. Si bien primó el concepto de que la vía sublingual es mas adecuada para pacientes menores, todas fueron aceptadas como eficaces, siendo la preferencia del Especialista la que determine la modalidad a aplicar. Se consideró necesario chequear mediante titulado periódico "in vivo", ejemplo prick test con las distintas concentraciones de extractos que nos provee el mercado, versus el extracto glicerinado que la casa productora provee para prick test.

Se analizó el tema del riesgo de anafilaxia por ITEA, tomando como referencia la publicación del coordinador (Archivos de Alergia e Inmunología Clínica, 2009: 40; 3, 83-89) y las experiencias personales de los integrantes. El riesgo es mucho menor del que se deriva de la indicación ambulatoria de muchos fármacos pero es real. El temor al shock debe ser motivo de todas las precauciones que un buen Especialista debe conocer y practicar, pero no debe inducir a utilizar dosis subóptimas como tope a riesgo de no lograr la eficacia del tratamiento. Mediante consentimiento informado el paciente deberá ser instruido para reconocer los signos y síntomas de anafilaxia, en especial cuando se provea la vacuna para que la misma sea aplicada en un lugar distinto al consultorio del alergólogo que la indica.

Mesa 4. BATERIA MÍNIMA DE ALERGENOS EN EL PRICK TEST SU JUSTIFICACIÓN

Dr. Humberto J. Barata

Bioquímico especializado en inmunología
Licenciado en Análisis Clínicos
Gerente de planta en farmaceutica
Profesor, Inmunología UBA 2000 – 2011

Director de Carrera. Escuela Superior de Enseñanza Médica (ESEM) Provincia de Buenos Aires

Las pruebas cutáneas pueden confirmar el diagnostico de una alergia específica. Su simplicidad, rapidez, bajo costo y alta sensibilidad la definen como una herramienta muy útil en el diagnostico de alergia. La principal limitación de la prueba cutánea es que una reacción positiva no necesariamente significa que los síntomas son causados por una reacción mediada por IgE, sujetos libres de síntomas pueden tener IgE específica a determinado alergeno.

La reacción alérgica mediada por IgE en la piel produce una reacción de habón y eritema dependiente de mediadores proinflamatorios y neurogénicos (reacción inmediata). Seguido, algunas veces, por una reacción de fase más tardía representada por una reacción inflamatoria eritematosa. La reacción inmediata es inducida por degranulación de mastocitos. La reacción de fase tardía es causada por anticuerpos IgE y mecanismos Tipo III (complejos inmunes).

El Prick Test positivo probablemente detecte la presencia de anticuerpos IgE específicos a alergenitos ambientales, aunque su presencia puede no siempre coincidir con clínica de alergia. La presencia de un test cutáneo positivo en individuos asintomáticos puede predecir el inicio de síntomas alérgicos.

Crobach demostró que el valor predictivo de la historia clínica sola para el diagnostico de rinitis alérgica fue 82-85% para alergenitos estacionales (y al menos 77% para alergenitos perennes) e incremento a 97-99% cuando el test cutáneo (Prick o IgE sérica específica) fue realizado.

Por lo tanto, al seleccionar los alergenitos que usaremos en la prueba cutánea debemos guiarnos por la historia clínica y un minucioso interrogatorio, a fin de encontrar una “causa / efecto” y al mismo tiempo conocer el hábitat del paciente. Esto es conocer cuáles son los alergenitos predominantes o presentes en la zona geográfica en que vive o trabaja el individuo. Por otra parte debemos tratar de utilizar la menor cantidad de alergenitos posibles, para evitar la incomodidad del paciente, sobre todo en niños y para no sobrecargar antigénicamente en el caso de reactividades cruzadas.

La prevalencia de un alergeno depende mucho de las condiciones ambientales (temperatura, humedad relativa, régimen de lluvias y vientos, etc.).

Los alergenitos más importantes son aquellos que pueden ser transportados por el aire, es decir: neumoalergenitos.

Un aeroalergeno tendrá importancia clínica cuando reúna estos dos requisitos:

1. Poseer grupos antigénicos específicos capaces de provocar respuestas reagínicas en el hombre.

2. Encontrarse en concentración suficiente en el aire, de manera tal que el nivel de exposición sea adecuado para provocar una respuesta inmunológica.

Estos criterios, aparentemente sencillos, no siempre se consiguen a la vez en muchas de las partículas potencialmente alergénicas posibles.

Los neuroalergenos más relevantes son los ácaros del polvo doméstico, los pólenes, epitelios de animales, hongos y cucarachas.

Los ácaros son en su conjunto y en nuestro medio, el principal neuroalergeno en el asma. Los más frecuentes son el *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Acaro siro* y *Tyrophagus putrescentiae*.

Los pólenes son el segundo alergeno más frecuente en el asma, y el primero para el conjunto de las enfermedades alérgicas. Entre éstos los más relevantes son los de gramíneas, seguidos de los de árboles y arbustos.

De los epitelios de animales, el más frecuente e importante es el de gato.

Los hongos son menos frecuentes (dependiendo de la zona geográfica) y las cucarachas son muy poco relevantes, salvo en determinados entornos urbanos.

Ácaros

Son el principal agente alergénico de interior relacionado con el asma.

Los ácaros son unos artrópodos microscópicos de unos 0,3 mm de longitud, ciegos y fotofóbicos. Pertenecen al orden Acari, suborden Acaridae, siendo la familia más relevante a efectos alergénicos la Pyroglyphidae, en donde se encuentran varias especies del género *Dermatophagoides* (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* y *D. sydneyi*).

Otros ácaros, de menor relieve son el *D. microceras*, *Blomia tropicalis*, *Blomia kulagini* y algunos ácaros de almacenamiento como el *Tyrophagus putrescentiae*, el *Acarus siro*, *Chortoglyphus arcuatus*.

Dermatophagoides pteronyssinus y Dermatophagoides farinae

Su hábitat ideal son los ambientes domésticos en zonas de temperaturas medias con humedad alta y a nivel del mar. Crecen en el polvo, se acumulan en alfombras, colchones, almohadas y cortinas, y se alimentan de escamas humanas. En este tipo de entorno alcanzan concentraciones superiores a 1.000 ácaros por gramo de polvo.

Estudios realizados en hábitats a más de 1.000 metros sobre el nivel del mar o en entornos secos (téngase en cuenta que la humedad ambiental exterior es inversamente proporcional a la altitud) la población de ácaros se reduce drásticamente hasta desaparecer en situaciones de humedad ambiental inferior al 55%, lo que demuestra su baja resistencia a la desecación.

Se considera que concentraciones superiores a cien ácaros/gramo de polvo (equivalente a 2 microgramos del Der p1) pueden iniciar, en personas predispuestas, el fenómeno alérgico de

la inflamación asmática. Los alérgenos procedentes de los ácaros tienen una alta capacidad sensibilizante y su origen son las heces de dichos ácaros (proteínas del tubo digestivo, proteínas digestivas con capacidad enzimática, etc.)

Principales ácaros

Los ácaros que se encuentran en el polvo doméstico son una de las mayores fuentes de sensibilización en todo el mundo, fundamentalmente *Dermatophagoides Pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides microceras*, que desarrollan en las mismas áreas, pero las proporciones relativas de su distribución varían según el área geográfica.

Los alérgenos de los ácaros provienen de alérgenos comunes a la mayoría y otros que son específicos de cada especie, por lo que existe una alta reactividad cruzada entre los pyroglyphidae y una reactividad cruzada limitada con los no pyroglyphidae. Simultáneamente, algunas proteínas alérgicas de los ácaros, como la tropomiosina, tienen reactividad cruzada entre los invertebrados, como cucarachas, crustáceos, caracoles etc.

Los ácaros, junto con los escorpiones y arañas, pertenecen a la clase Arachnida

Se han identificado alrededor de 40.000 especies de ácaros. Haciendo una simplificación taxonómica los podemos clasificar en Pyroglyphidae, comúnmente llamados ácaros del polvo de casa, los cuales traen problemas de tipo respiratorio y dermatológico; y los No Pyroglyphidae o ácaros de depósitos, que causan problemas de tipo respiratorio exclusivamente.

Veamos un esquema:

<u>Familia</u>	<u>Género</u>	<u>Especie</u>
Pyroglyphidae	Dermatophagoides	Dermatophagoides Pteronyssinus
		Dermatophagoides farinae
	Euroglyphus	Euroglyphus maynei
Glycyphagidae	Glycyphagus	Glycyphagus domesticus
	Lepidoglyphus	Lepidoglyphus destructor
	Blomia	Blomia tropicalis
		Blomia kulagini
Acaridae	Acarus	Acaro siro

Miden alrededor de 300 micrones (1/3 de milímetro) y tienen 4 pares de patas. Su ciclo de vida es de entre 2 y tres meses y medio. Requieren de un ambiente ligeramente cálido (mayor a 25 °C) y húmedo (mayor a 45 % de humedad relativa). La materia fecal es la mayor fuente de exposición alérgica y dado su tamaño (similar a un grano de polen pequeño), puede penetrar en las vías respiratorias y llegar hasta los alveolos pulmonares.

En el siguiente cuadro veremos las 10 principales proteínas alérgicas del Dermatophagoides Pteronyssinus, con su nombre, peso molecular, funciones, ubicación en el ácaro y lo más importante que es el porcentaje de identidad en la secuencia de aminoácidos de las proteínas que comparte con el Dermatophagoides farinae, lo que explica su alta reactividad cruzada.

Las proteínas alérgicas más importantes son el Der p 1 y Der p 2, ya que más del 80 % de los pacientes alérgicos a este ácaro, tienen anticuerpos IgE a Der p 1 y Der p 2.

La Blomia tropicalis es una especie muy importante en países tropicales y sub tropicales y desarrolla casi simultáneamente con el Dermatophagoides Pteronyssinus. La reactividad cruzada entre ellos es de entre el 30 y 43 %, a pesar de que la reactividad entre Blomia y Lepidoglyphus destructor es muy superior.

Incluimos a Blomia Tropicalis como parte de ácaros del polvo doméstico porque las condiciones medioambientales de la Pampa húmeda hacen que lo encontremos más dentro de los hogares que en depósitos. La positividad de esta mezcla amerita realizar las pruebas con los antígenos separados. En este caso podemos tener los tres positivos, dado que comparten alérgenos; pero podemos tener negativos los Dermatophagoides y positivo el de Blomia, en este caso es muy probable que encontremos positividad en los ácaros de depósito, dado que Blomia también comparte antígenos con ellos.

Grupo	Nombre	Peso Molecular (Kd)	Función	Ubicación	Identidad de secuencias con el D. farinae
1	Der p 1	25 ²	Cistein proteasa	Intestinal, materia fecal	80 % con Der f 1
2	Der p 2	14 ²	Proteína epididimal	Intestino	88 % con Der f 2
3	Der p 3	30 ¹ , 25 ²	Serín proteasa	Materia fecal	81 % con Der f 3
4	Der p 4	56, 63 ¹	Amilasa		
5	Der p 5	14 ^{1,2}	Desconocida		
6	Der p 6	25 ^{1,2}	Serín proteinasa		
7	Der p 7	22 ² , 26, 30, 31 ¹	Glicoproteína		86 % con Der f 7
8	Der p 8	25 ²	Glutathion 5 transferasa		
9	Der p 9	28 ¹ , 24 ³	Colágeno lítico serín proteinasa		
10	Der p 10	37 ¹ , 33 ²	Tropomiosina		98,5 % con Der f 10

1. Determinado por SDS-PAGE
2. Calculado luego del análisis de secuencias de cADN de la proteína
3. Determinado por espectroscopia de masa.

Pólenes

Para el conjunto de las enfermedades alérgicas, el polen se considera como el alérgeno más relevante; y para el caso concreto del asma, ocupan el segundo lugar tras los ácaros.

La característica más importante es la estacionalidad (calendario polínico); de tal modo que la presencia activa o efectiva de un polen no es igual a lo largo de los 12 meses del año, dependiendo también del ámbito geográfico.

Los pólenes más relevantes son anemófilos (son transportados por el aire) y de entre estos se destacan los de las gramíneas, árboles y malezas.

Gramíneas: Son la causa más importante de asma por polen, a lo largo y ancho del mundo. De forma coloquial corresponden a la hierba común, presente en los parques y pastos de las zonas verdes y húmedas, siendo los más conocidos el ballico (*Lolium perenne*), (*Dactylis glomerata*), la cañuela (*Festuca eliator*), la hierba timotea (*Phelum pratense*) y la espiguilla (*Poa pratensis*). Los grupos 1 y 5 de cada polen son los mejor identificados.

Arboles: Los más relevantes son los del orden de los Fagales (abedul, aliso, avellano, castaño y roble) y especialmente el abedul (*Betula verrucosa*), cuyo alérgeno Bet v1 es una proteína de 17 kD, muy alergenizante y con reactividad cruzada con otros alérgenos (especialmente alimentos, como la manzana, durazno o pera).

En la Europa mediterránea tiene especial interés el alérgeno del olivo (*Olea europae*); de tal relevancia, que en el sur de España su importancia llega a ser mayor que la alergia a gramíneas.

Malezas: Los alérgenos más conocidos son la Parietaria (*Parietaria judaica*) y la Artemisa (*Artemisa vulgaris*), ambos de especial relevancia en Europa y la Ambrosia (*Ambrosia artemisiifolia* o *eliator*) en América del Norte.

PRINCIPALES FAMILIAS BOTANICAS CAUSANTES DE POLINOSIS

- 1) **BETULACEAS:** Abedul, aliso, avellano. Muy importante en los países nórdicos, pero de escasa importancia en nuestro país. Los principales alérgenos mayores de este grupo son: Bet v 1 (17 Kd) que es el responsable de la reactividad cruzada con Fagáceas (roble, encina, castaño etc.), y con otras betuláceas. Otro alérgeno mayor es el Bet v 2 (15 Kd), identificado como una profilina y responsable de la reactividad cruzada con frutas y vegetales (manzana, pera, nuez y zanahoria).
- 2) **GRAMINEAS:** Son la principal causa de polinosis en el mundo. Se conocen alrededor de 12.000 especies distribuidas desde la montaña hasta el mar. No es posible distinguir diversas especies a través del microscopio óptico, pudiendo separar solamente por el tamaño del polen en grandes (mayores a 45 micras), medianos (de 30 a 45 micras) y pequeños (de 20 a 30 micras). El periodo de polinización es muy amplio y abarca desde julio a abril, pero especialmente en noviembre y diciembre. Las gramíneas más relevantes desde el punto de vista alérgico, tienen reactividad cruzada entre ellas y son: *Phleum*, *Dactylis*, *Lolium*, *Trisetum*, *Festuca*, *Poa*, *Holcus*, *Agrostis* y *Anthoxanthum*. Hay otros dos géneros importantes que tienen alérgenos no compartidos y son el *Cynodon* y el *Sorghum* / *Paspalum*. Si nos remitimos a la clasificación botánica, la esquematizamos de la siguiente forma:

FAMILIA GRAMINEAS

SUBFAMILIA POOIDEAE:	ESPECIE	Phleum Dactylis Lolium Trisetum Festuca Poa Amthoxantum Holcus Agrostis Alepecurus
SUBFAMILIA CHLORIDOIDEAE	ESPECIE	Cynodon
SUBFAMILIA PANICOIDEAE	ESPECIE	Sorghum pasp.

Dada la alta reactividad cruzada que existe entre ellas, bastaría con tomar sólo una de cada subfamilia, tratando de elegir entre las de mayor potencia alergénica. Es por esta razón que hemos seleccionado tres de la primera subfamilia (Lolium, Festuca y Bromus), a la que le agregamos Cynodon (segunda subfamilia) y Sorghum (tercera subfamilia). De esta forma tenemos cubierto un amplio espectro para el diagnóstico de sensibilización a gramíneas.

Se ha demostrado una relación directa entre la cantidad de lluvia caída en la época pre estacional (abril a septiembre) y las concentraciones de pólen de gramíneas al momento de polinizar.

Los grupos de alergenios de gramíneas más importantes son:

Grupo I 35 Kd

Grupo II 11 Kd

Grupo III 11 KD

Grupo IV 57 Kd

Grupo V 26 – 33 Kd

Siendo los más importantes y responsables de la reactividad cruzada los grupos I y V.

95 % de los alérgicos a gramíneas presentan IgE específica frente a alérgeno del grupo I

80 % frente a alergenios del grupo V

60 – 70 % frente a alergenios del grupo II y III

75 % frente al grupo IV

3) **CUPRESACEAS:** Los representantes más importantes de este grupo son los Cupresus (arizónica y ciprés) y Juníperus (enebro). Muy relacionados con las cupresaceas están la Criptomeria japónica. El pólen es inaperturado y de un tamaño entre 19 – 38 micras. Polinizan entre abril y octubre, pero en mayor proporción en agosto y septiembre. El alérgeno mayor es una glicoproteína de 42 -43 Kd.

- 4) **OLEÁCEAS:** Son árboles y arbustos distribuidos ampliamente, cuyos representantes más caracterizados son Olivo, Fresno, Lila y Ligustro. Polinizan entre septiembre y diciembre. Entre ellos hay reactividad cruzada

Olivo: Suele existir alternancia bianual en las concentraciones de polinización y dado que es una polen con buenas características aerodinámicas, suele desplazarse más de 300 Km de su lugar de origen. Al realizar el análisis electroforético del pólen de olivo encontramos más de 20 bandas ubicadas entre 17 y 82 Kd. Dentro de éstas se han caracterizado, secuenciado y clonado alrededor de 9 (Ole e 1 al Ole e 9). El más importante es el Ole e 1 que se comporta como un epítopo alérgico en el 60 % de los pacientes y comparte en un 36 % la identidad con el tomate y maíz. El Ole e 3 tiene la secuencia de aminoácidos muy similar al Aln g 4 del Aliso (Agnus glutinosa), al Bet v 4 de la Betuna, al Cyn d 7 de Cynodon y al Phl p 7 del Phleum; por lo que puede tener reactividad cruzada con ellos.

El Ole e 5 muestra identidad de secuencias de entre 65 % y 79 % con varias dismutasas de origen vegetal, sobre todo con espinaca, papa, maíz y tomate.

Fresno: Árbol muy difundido en la Pampa húmeda argentina, en sus variedades Fraxinus excelsior y Fraxinus agustifolia. Poliniza en septiembre y octubre. El polen tiene una medida de entre 18 y 24 micras.

Ligustrum: ampliamente distribuido en nuestro país. Es un pólen de 30-33 micras de retículo grueso

- 5) **COMPUESTAS O ASTERÁCEAS:** La mayoría son entomófilas, por lo que tienen poca trascendencia clínica, como el Taraxacum, Chrysanthemum, Helianthus, excepto Ambrosía y Artemisia que tienen polinización anemófila.

La clasificación taxonómica de la familia de las compuestas:

Tribu Anthemideae	género	Artemisia
		Achillea
		Chamaemelum
		Crisanthemum
		Matricaria
		Taraxacum
Tribu Astereae	género	Aster
		Conyza
		Solidago
Tribu Heliantheae	género	Ambrosía
		Helianthus
		Parthenium
		Xanthium
Tribu Lactuceae	género	Cichorium
		Lactuca
		Tragopogon

Se ha descrito la asociación entre sensibilización a pólenes de compuestas, básicamente Artemisia y Ambrosía y sensibilidad a alimentos de origen vegetal (por

ejemplo Ambrosía/ Plátano o Artemisia/ Apio). Existe una asociación denominada síndrome apio-zanahoria-artemisia especias. Se ha demostrado la presencia de un alérgeno en el apio de 15 Kd como posible responsable, además de una profilina presente en diversos pólenes (Abedul, Gramíneas, Artemisia) que también está en la zanahoria y el apio. Posteriormente se encontraron otras asociaciones con arvejas, mostaza, frutos secos, papas, tomate, lentejas, garbanzos, avellana y kiwi.

Se ha identificado una proteína responsable de la transferencia de lípidos de 9,7 Kd como un potencial panalérgeno, en frutas de la familia de las rosáceas, como manzana y durazno, y con castaña.

También existe reactividad cruzada entre Artemisia y otros polen como Diploma erucoides, planta de tabaco y entre la misma familia comola Manzanilla (Matricaria chamomilla), con la que se han descrito reacciones anafilácticas con la ingesta de infusiones de manzanilla y conjuntivitis alérgica por lavados oculares con la misma.

La reactividad cruzada entre Ambrosia y Artemisia se ha considerado tradicionalmente baja, aunque recientemente se ha confirmado la existencia de alérgenos comunes y reactividad cruzada, sobre todo con Art v 1.

También se ha descrito reactividad cruzada entre Artemisia y gramíneas, olivo y abedul y entre Ambrosia y cupresáceas, por la homología entre Amb a 1 y Amb a 2 con Cry j 1 (alérgeno mayor de Criptomeria japónica) y Cha o 1 (Chamaecyparis obtusa o ciprés de Japón).

Por otra parte, más de 200 especies de compuestas han demostrado su capacidad de producir dermatitis por contacto. Los principales componentes sensibilizantes son las lactosas sesquiterpénicas (LS) que están localizadas en la fracción resonoleica de la hojas, tallos y flores. De estas LS, que existen más de 1.300 en la familia de las compuestas, se ha demostrado que al menos 50 son contactantes alérgicos.

Las compuestas también contienen poliacetilenos fototóxicos, con posibilidades de producir fotosensibilidad.

Si bien suelen producirse como enfermedades ocupacionales entre floricultores, agricultores, jardineros etc. También puede producirse por contacto local con plantas ornamentales (Chrisantemum, Dalia) o bien cuando se usan como remedios naturales, como Árnica, Achillea o Calendula. Los cocineros o verduleros pueden presentar la sintomatología por el contacto permanente con ellas.

El diagnóstico se realiza mediante pruebas epicutaneas. Existe una mezcla de lactosas sesquiterpénicas, con una mezcla equimolar en concentración de 0,1 % de tres diferentes lactosas (alantolactona, costunolido y dehidrocostuslactona), pero siempre existe la posibilidad de encontrar falsos negativos, por lo que se recomienda que en determinados casos en que se sospeche de una planta en particular, se deben testear por separado.

1.-MALEZAS Y FLORES SALVAJES		3.-HIERBAS MEDICINALES	
Ambrosia artemisifolia o ambrosía corta		Arnica montana	
Ambrosia trifida o ambrosía gigante		Achillea millefolium	
Ambrosia plostachya o ambrosia del oeste		Calendula officinalis	
Ambrosia anabthicarpa o falsa ambrosia		Matricaria chamomilla	
Parthenium officinale o diente de león		Chamaemelum nobile	
Artemisia vulgaris		Tanacetum parthenium	
Achillea millefolium		Taraxacum officinale	
Tanacetum vulgare		Helianthus annuus	
Matricaria chamomilla			
Centaurea cyanus			
2.-FLORES ORNAMENTALES		4.-VEGETALES	
Chrysanthemum spp		Lactuca Sativa (lechuga)	
Calendula officinalis		Cichorium endiva (endibia)	
Dahlia spp		Cynara scolymus (alcachofa)	
Helianthus annuus		Cichorium intybus (achocoria)	
Tagetes spp			

6) **URTICACEAS:** Comprende dos géneros muy similares al microscopio óptico: Urtica (ortiga) y Parietaria, pero sólo este último tiene trascendencia clínica. No existe reactividad cruzada entre ellas. Son polen de pequeño tamaño (13 -19 micras) cuyos picos máximos los encontramos en primavera. Esta es la razón por lo que en la mezcla de malezas participa Parietaria, pero no Urtica

7) **PLATANACEAS:** El Plátanos es una de los árboles que abunda en la Ciudad de Buenos Aires, sobre todo la variedad híbrida. Tiene un periodo de polinización corto y muy abundante a fin de agosto o primera quincena de septiembre. Forma parte de la mezcla de árboles. Polen trizonocolporado con colpos cubiertos de granulaciones y microreticulado con un tamaño de 16 a 25 micras.

8) **PINÁCEAS:** Son árboles perennes de muy escasa alergenicidad. Existen diversas variedades de cedros y pinos en nuestro país. Polinizan en el mes de agosto. Polen trilobulado con dos vesículas que le permiten volar a gran distancia.

9) **FAGÁCEAS:** Árboles de hoja caduca que comprende a los Robles, Haya, Encina y Castaños y entre todos ellos abarcan un gran periodo de polinización. Su tamaño va desde las 10 a 38 micras y son escasamente alergénicos.

10) **PLANTAGINÁCEAS:** El representante más conocido de este grupo es el Llantén (Plantago lanceolata). Poliniza de octubre a diciembre, coincidiendo en gran parte con las gramíneas y teniendo reactividad cruzada con ellas. El polen es poliporado, con 6 a 10 poros con annulus y opérculo, con una tamaño que oscila entre 22 y 28 micras.

11) **POLYGONÁCEAS:** La Acedera (Rumex) es una planta herbácea que poliniza en noviembre y diciembre, con muy poca alergenicidad. Polen trizonocolporado con colpos largos y estrechos con granulaciones en el interior. Tamaño entre 22 y 28 micras.

12) **CHENOPODIACEAS-AMARANTACEAS:** Dos familias con pólen muy similares y alta reactividad cruzada entre ellas. De las Chenopodiaceas se destacan la Salsola (cardo) y el Chenopodium (quinoa) y entre las Amaratáceas se destaca el Amaranthus retroflexus (Yuyo colorado). Son muy alergénicos. Polen polipantoporado, con 40 a 70 poros (como una pelota de golf), con un tamaño de 10 a 28 micras. Contienen dos alergenios mayores de 54 y 36 Kd. En nuestra mezcla de malezas participan el Chenopodium album (Quinoa) y Amaranthus retroflexus (Yuyo colorado)

13) **SALICÁCEAS:** Son árboles caducos, como el sauce y el álamo de poca importancia clínica. Polen inaperturado con intina gruesa como una rueda de neumático. Tamaño entre 28 y 32 micras.

14) **ULMACEAS:** Árboles caducos, representados en el Ulmus (Olmo). Poliniza en agosto y septiembre. Polen pantoporado con superficie cerebroide. Tamaño entre 26 y 30 micras.

15) **EUFORBIACEAS:** Son herbáceas como Mercuriales annua, con poca trascendencia alérgica. Polen trizonocolporado con membrana en colpos. Tamaño entre 20 y 25 micras.

16) **MORÁCEAS:** Representado en nuestro país por las moreras, Morus alba y Morus nigra (Moras blanca y negra). Polinizan en septiembre y octubre, con una alta producción de polen. Es diporado con una tamaño entre 16 y 28 micras. Dado la gran cantidad de moreras, la abundancia de polen emitido y su pequeño tamaño, lo hacen relevante desde el punto de vista alérgico y por esta razón es que las moreras forman parte de la mezcla de árboles.

OTROS POLENES MENOS RELEVANTES:

Casuarina: Poliniza de octubre a abril. Polen trizonocolporado, con vestíbulo marcado. Tamaño entre 22 y 26 micras.

Eucaliptus: Las diversas variedades de eucaliptus van polinizando a lo largo de casi todo el año. Polen trizonocolporado con tamaño de entre 20 y 24 micras. No hay alergenios bien caracterizados aún. Existe una gran reactividad cruzada entre las diversas especies de eucaliptus en sí y ocasionalmente puede tener reactividad cruzada con el género Malaleuca. Se han publicado casos de dermatitis de contacto y urticaria por el uso de aceite de eucaliptus.

Tilo: Existen tres especies. Florece en verano, por un corto periodo. Polen trizonocolporado con vestíbulo marcado, con una tamaño de 30 a 32 micras. Se ha detectado un alergenio de 50 Kd, pero todavía no ha sido bien caracterizado. Podría esperarse reactividad cruzada entre las tres especies.

Epitelios de animales: El alergenio de mayor importancia procede del gato doméstico (Felis domesticus), seguido muy detrás por el perro (Canis familiaris); si bien cualquier animal (vaca, caballo, roedores, conejos, ovino, aves...) podría producir sensibilización alérgica. La fuente principal del Fel d1 del gato es la saliva, por sus hábitos de lavado, la caspa y la orina.

Hongos: Las esporas y micelios de hongos pueden provocar sensibilización alérgica. Los géneros más frecuentemente asociados son la *Alternaria alternata* y el *Cladosporium herbarum*. Aunque son elementos ubicuos, la transcendencia de los hongos en el asma, varía mucho dependiendo del entorno geográfico que se analice.

Desde un punto de vista clínico, los hongos causantes de asma se dividen generalmente en hongos del interior y del exterior de las viviendas. Los hongos del exterior más comunes son la *Alternaria* y *Cladosporium*. Los hongos del exterior crecen en las plantas y vegetación en descomposición presentes en el suelo, predominando por tanto en comunidades rurales y granjas especialmente en aquellas donde se almacene pasto. Las concentraciones de hongos se ven afectadas por la temperatura, el viento, la lluvia y la humedad. La lluvia puede temporalmente disminuir los recuentos de esporas de hongos, pero éstos rápidamente ascienden cuando finaliza. Generalmente es durante el verano y otoño cuando se encuentra el máximo pico de esporas.

Cucarachas: Las cucarachas, alergenos de interior muy reconocidos en Estados Unidos, tienen poca transcendencia en Europa. Las más conocidas son la *Blattella germanica* o cucaracha rubia, la *Blatta orientalis* (cucaracha negra) y la *Periplaneta americana* (o cucaracha roja americana)

Argentina

Ácaros	Es el alergeno más frecuente, y entre ellos los de género <i>Dermatophagoides</i>
Pólenes	Segundo en frecuencia, por zonas geográficas: en el Norte de Argentina mora turca y tala. En el Centro (pampa húmeda y noreste (litoral) el plátano, fresno, arce, gramíneas y ambrosia
Animales	Tercero en frecuencia, el más relevante el gato
Hongos	Cuarto en frecuencia

Existen otros alergenos que son menos frecuentes en el sentido que afectan a menos personas que por su trabajo u otras actividades se encuentran expuestos a ellos, como epitelio de ganado bovino, equino u ovino, aves, polvo de semillas como girasol o soja o bien a pólenes que son autóctonos de determinados ecosistemas y que habitualmente los médicos no consideran al momento de evaluar como potenciales antígenos que afectan a sus pacientes. En nuestro país no está suficientemente estudiada la prevalencia de pólenes como los del quebracho colorado o el algarrobo, variedades éstas ampliamente difundidas en la zona centro/norte, sur de Paraguay y oeste de Brasil. O el polen de la vid en las provincias productoras de vinos. En estas mismas zonas habita un himenóptero llamado camoatí (*Polistes scutellaris*) cuyo antígeno mayor (antígeno 5) está perfectamente estudiado y caracterizado.

Dadas las consideraciones anteriores, agrupando por cercanía taxonómica y teniendo en cuenta potencia relativa de cada alergeno y reactividades cruzadas, y a la vez tratando de

simplificar la prueba cutánea, considero que para cubrir la mayoría epidemiológica involucrada en procesos alérgicos, seleccionamos 35 alérgenos agrupados en 9 mezclas.

Esta selección cubre los aspectos etiológicos siguientes:

1) Pólen de gramíneas:

- Lolium perenne
- Festuca elatior
- Bromus
- Cynodon dactylon
- Sorghum

2) Polen de árboles

- Olea europea
- Fraxinus excelsior
- Platanus
- Acer
- Morus
- Cupressus

3) Polen de malezas

- Parietaria
- Chenopodium
- Amaranthus
- Ambrosia
- Artemisia

4) Acaros del polvo domestico

- Dermatophagoifex pteronyssinus
- Dermatophagoides farinae
- Blomia tropicalis

5) Acaros de depósitos

- Acaro siro
- Tyrophagus putrescentiae
- Glycyphagus spp
- Lepidoglyphus destructor
- Chortoglyphus arcuatus

6) Derivados epidérmicos

- Epitelio de gato
- Epitelio de perro

7) Hongos aerógenos

Alternaria alternata
Cladosporium herbatum
Penicillium
Aspergillus fumigatus

8) Veneno de himenópteros

Apis melífera (abeja)
Vespula spp (avispa)

9) Mezcla de cucarachas

Blatta orientales
Blatella germánica
Periplaneta americana

Cuando alguna de estas mezclas muestre resultados positivos, se deberá realizar la prueba para cada alérgeno individualmente e inclusive agregar alérgenos sospechados luego del interrogatorio inicial.

Siempre se utilizarán, simultáneamente, para validar la práctica, los respectivos controles negativo de solución fisiológica glicerinada y positivo de histamina.

Como siempre, se deberán tener las precauciones mínimas como la presencia de un médico especialista. Un equipo de emergencia debe estar disponible con adrenalina en la sala de pruebas.

Determinar si el paciente recientemente ha utilizado antihistámicos, beta bloqueantes, corticoides u otros medicamentos que alteren la prueba.

Cuadro demostrativo de participación de alergenios mayores

Alergeno	Masa Alergénica	Nomenclatura	Alergenios mayores (mcg/ml)	Participación %
Phleum pratense	1.185 mg/ml	Phl p V	29	2,5
		Phl p VI	102	8,6
		Phl p VII	9	0,8
		Phl p VIII	247	20,9
		total	387	32,8
Lolium perenne	1.415 mg/ml	Lol p I	478	33,8
		Lol p X	154	10,9
		total	632	44,7
Dactylis glomerata	0,660 mg/ml	Dac g I	136	20,7
Poa pratensis	0,940 mg/ml	Poa p X	217	23,1
Parietaria judaica	0,180 mgr/ml	P j X	99	55
Olea europea	0,615 ng/ml	Ag 15	107	17,5
		Ag 17	180	29,3
		total	287	46,8
Epitelio de gato	9.450 mg/ml	Feld I	2,27 mg/ml	24,1
		Albúmina	4,02 mg/ml	42,6
		total	6,29	66,7
Dermatophagoides pteronyssini	10.460 mg/ml	Der p I	3.514	33,6
		Der p II	878	8,4
		total	4.392	42
Dermatophagoides farinae	4.325 mg/ml	Der f I	1.111	25,7
		Der f II	207	4,8
		total	1,318	30,5
Cladosporium herbatum	15,78 mg/ml	Cla h I	1,531	97
Alternaria alternata	9,08 mg/ml	Alt a I	2.905	32
Apis mellifera (veneno)	100 mcg/ml	Api ml I + Api ml V	19	19,1
		Api ml II	36	36,5
		total	55	55,6
Vespula sp (veneno)	100 mcg/ml	Ves g I	14	14,4
		Ves g II	1	1
		Ves g V	7	7,1
		total	22	22,5

Mesa 5: FORMAS DE INMUNOTERAPIA

Dra. Betina Dwek

Presidente de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología

La inmunoterapia con alérgenos consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico a un sujeto alérgico para mejorar la sintomatología causada por la exposición a dicho alérgeno.

FORMAS DE IT

- Subcutánea
- Oral
- Sublingual
- Tópica Nasal
- Tópica bronquial

IT SUBCUTÁNEA:

Consiste en la administración subcutánea del extracto alérgico asociado a sustancias co-adyuvantes que modifican la absorción sistémica del mismo

- Altera el curso natural de la enfermedad alérgica
- Eficaz en pacientes con Rinitis/Asma alérgicos y reacciones alérgicas a veneno de himenópteros
- En los pacientes mono sensibilizados puede prevenir la polisensibilización
- Previene la aparición de nuevas sensibilizaciones
- Único tratamiento que ofrece la posibilidad de reducir el riesgo de desarrollar asma en niños riniticos alérgicos
- Eficacia a largo plazo luego de concluido el tratamiento

No obstante, los efectos colaterales potencialmente severos asociados a esta forma de IT llevaron a la búsqueda de vías alternativas

IT ORAL:

- Al ser el tracto digestivo rico en tejido inmune asociado a mucosas era esperable una eficaz intervención de las células presentadoras de antígeno en este lugar, pero el lugar y la forma en que interactúa con el sistema inmune no está del todo aclarado

- Los resultados de eficacia (únicamente con altas dosis) fueron controvertidos y algunos casos negativos .
- Su uso clínico se suspende a principios de los 90.

IT SUBLINGUAL:

- Se administra en formas de gotas debajo de la lengua, las cuales deben ser retenidas durante uno o dos minutos y luego son deglutidas
 - Seguridad: mejor tolerada que la ITSC
 - Tiene a su favor la rápida absorción por esta vía y la riqueza de linfáticos en su zona de drenaje
 - Su eficacia es dosis y tiempo dependiente es variable según diferentes estudios
 - Los resultados de meta-análisis están a favor de la ITSL (rinitis en adultos, asma y rinitis en niños) aunque las conclusiones están limitadas por la gran heterogeneidad de los estudios.
 - La eficacia en asma está controvertida.
 - La mayoría de los efectos adversos aparecen al comienzo del tratamiento. No se registraron casos fatales como resultados de efectos adversos
 - Utilizada en Europa ampliamente, como así también en América Latina, la FDA aun no la ha aprobado.
- WAO 'Position Statement' 2009 sobre IT Sublingual:
- EFECTIVO niños riniticos ≥ 5 años
 - SEGURO niños riniticos ≥ 3 años
- Se necesitan mas estudios randomizados para aclarar ciertos puntos controvertidos. Entre ellos :
 - Dosis optima.
 - Su eficacia y efectividad en alergia al látex, alergia alimentaria, dermatitis atópica y alergia al veneno de himenópteros
 - Su uso en Asma
 - La ITSL puede alterar la historia natural de la alergia respiratoria previniendo la aparición de nuevas sensibilizaciones y/o reduciendo el riesgo de desarrollar asma.
 - En dosis optima es efectiva y puede inducir a a remisión después de discontinuado el tratamiento
 - Previene la aparición de nuevas sensibilizaciones

IT TOPICA NASAL Y BRONQUIAL:

Actualmente en desuso

FUTURAS ESTRATEGIAS PARA INMUNOTERAPIA:

- IT con Péptidos alergenicos:
 - Lo que se trata de lograr es disminuir la alergenidad de la Inmunoterapia, mientras se mantiene la inmunogenicidad.
 - Al fragmentar el antígeno en pequeños péptidos se tiende a evitar la activación del mastocito y la respuesta inmediata.

- IT con Alergenos Recombinantes:
 - Constituyen replica del alergeno natural.
 - Se realizan modificaciones puntuales a la molécula de ADN

- IT con nuevos Adyuvante :
 - Su función es potenciar ,mediante diferentes mecanismos, el efecto terapéutico del alergeno con el que es co-administrado

- Vacunas con Anticuerpos Monoclonales:
 - Anti-IgE : omalizumab
 - Anti-IL4

Mesa 6: REGULACION DE PRODUCTOS ALERGENICOS

AVANCES, OBJETIVOS Y DESAFIOS

Buenas Prácticas de Fabricación y Estandarización

Bioq. Patricia Aprea

INTRODUCCIÓN: El concepto de medicamento comprende, entre otros, a aquellos de origen sintético, semisintético y a los de origen biológico, cuya diferencia consiste básicamente en que éstos últimos se encuentran compuestos por proteínas, ácidos nucleicos, azúcares o una combinación compleja de esas sustancias o son entidades vivientes tales como células o tejidos o derivados de éstos, pudiendo ser aislados de una variedad de fuentes naturales de origen humano, animal o microorganismos, u obtenidos por métodos biotecnológicos u otras tecnologías, siendo por ende más complejos de caracterizar, requiriéndose para ello una descripción más detallada de su estructura y de su proceso de manufactura.

El aseguramiento de la calidad de los productos biológicos, requiere de consideraciones particulares de seguridad debido a la naturaleza de sus materiales de partida, los procesos de manufactura involucrados y los métodos de ensayo y control necesarios para caracterizar y asegurar la consistencia en su producción. El aumento de la complejidad y sofisticación de los productos biológicos- biotecnológicos, de las tecnologías y del rápido crecimiento del sector representan nuevos desafíos que deben enfrentar las Autoridades Regulatorias de Medicamentos. Para asegurar la consistencia de la calidad, seguridad y eficacia de este tipo de medicamentos, debe hacerse énfasis en la estandarización de la producción y la calidad de los ensayos de control.

Los productos alergenicos utilizados en seres humanos, conforme lo establece la legislación argentina son medicamentos de origen biológico destinados a identificar o inducir una alteración específica en la respuesta inmunológica a un agente alergizante, que contiene uno o una mezcla definida de alérgenos y que son administrados a los seres humanos con fines diagnósticos o terapéuticos. Como tales, su producción, control y administración se encuentra sujeta a precauciones especiales, debiendo por lo tanto ser regulados de forma tal de contemplar sus particularidades, todo ello bajo un marco normativo específico.

MARCO REGULATORIO APLICABLE A PRODUCTOS ALERGENICOS

El aumento a nivel internacional de las enfermedades atópicas tales como la rinitis alérgica/rinoconjuntivitis, asma alérgico y alergia alimentaria ha sido atribuido a un sinnúmero de factores ambientales, predisposición genética y al curso natural de las respuestas inmunológicas subyacentes.

En el tratamiento de estas afecciones, las estrategias a largo plazo tales como medidas preventivas y las terapias inmunomoduladoras juegan un rol importante además del tratamiento basado en la farmacoterapia.-

Sin duda alguna a partir de la publicación del WHO Position Paper Allergen Immunotherapy: therapeutics vaccines for allergic diseases (Geneva: enero1997), han sido importantes los avances realizados para regular mas eficaz y eficientemente la producción y utilización de los productos alergenicos utilizados en la inmunoterapia específica para el tratamiento de la enfermedad alérgica, con un fuerte enfoque en lograr mejor calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

Actualmente, diferentes tipos de productos alergenicos son utilizados en seres humanos tanto para el diagnóstico como en la inmunoterapia específica de la enfermedad alérgica (hipersensibilidad Tipo I). En ese sentido, estas preparaciones farmacéuticas obtenidas ya sea a partir de extractos de materiales de partida de origen natural (que contienen los alérgenos que causan o provocan la enfermedad alérgica) o bien vía técnicas de ADN recombinante, se encuentran disponibles como producto terminado, productos a granel, liofilizados o listos para uso. A fin de evitar ciertos problemas causados con la administración de productos que contienen alérgenos nativos, han sido desarrollados otro tipo de extractos como los denominados depot, utilizados en aquellos casos en los que el alérgeno nativo es degradado en el organismo del paciente, o los productos modificados, también denominados alergoides, utilizados para aumentar la seguridad de la terapia. Mientras que los primeros son elaborados mediante la adsorción de los alergenos a materiales que actúan como carriers, tales como hidróxido de aluminio o tirosina, los segundos son obtenidos por métodos que alteran la estructura espacial del alergen (la naturaleza de los alergenos es básicamente proteica) mediante polimerización con aldehídos (formaldehido, glutaraldehido).

Si bien la fabricación de productos alergénicos basados en procesos de extracción y posterior purificación puede considerarse relativamente sencilla, estos procesos involucran una variabilidad inherente, con diferentes rangos de productos e impurezas relacionados. Considerando además, la necesidad de utilizar controles que involucren técnicas analíticas biológicas, bioquímicas e inmunobioquímicas (las cuales también poseen una variabilidad mayor que las determinaciones físico-químicas) y la posible heterogeneidad de los materiales de partida, resultan requisitos esenciales para asegurar la calidad y seguridad de estos productos, que los procesos de manufactura y los controles en proceso sean robustos, y que los procesos de recolección/ producción y la manipulación de los materiales alergénicos de partida utilizados sean realizados de forma tal de asegurar uniformidad en la composición cuali y cuantitativa entre diferentes las partidas de dichos materiales. Se entiende que mientras el material alergénico de partida es aquel que contiene la sustancia activa responsable de la respuesta alérgica el cual será utilizado en la preparación de un producto alergénico, el producto alergénico nativo es el producto obtenido por extracción y separación del material alergénico de partida.

En los últimos años se ha producido una actualización importante en la regulación de productos alergénicos dentro de la Unión Europea, en particular en lo que hace a los aspectos relacionados con la producción y la calidad de productos alergénicos, expresado esto en los requisitos establecidos en la nueva Guía de la EMA: "Guideline for Allergen Products: Production and Quality Issues (EMA/CHMP/BWP/304831/2007)" y en la revisión de la monografía de productos alergénicos de Farmacopea Europea (2010:1063, Producta Allergenica- European Pharmacopeia)

La guía provee principios y lineamientos para la producción y el control de calidad de productos alergénicos de origen biológico, incluyendo extractos obtenidos de origen natural y alérgenos producidos por tecnología del ADN recombinante utilizados en Inmunoterapia específica o en el diagnóstico in vivo de enfermedad alérgica mediada por IgE. Esta guía aplica tanto a productos terminados, intermedios, como a todo aquel producto fabricado por un método que involucre un proceso industrial, siempre realizado bajo estándares internacionales sobre buenas prácticas de fabricación.

Se encuentran comprendidos los extractos alergénicos, los alérgoides, los conjugados y los obtenidos vía tecnología ADN recombinante, quedando excluidos los péptidos sintéticos, las

preparaciones a base de células, los alérgenos de bajo peso molecular de origen químico. La Guía provee también de lineamientos para la preparación y control de las preparaciones internas de referencia (In house reference preparation-IHRP), para el control de calidad, e incluye el análisis de la consistencia entre lotes, definiendo entre otros los criterios para la preparación de pools de suero utilizados en la medición de potencia.

En términos generales, la regulación establece que los establecimientos que elaboren este tipo de productos deben estar autorizados por la Autoridad Regulatoria de Medicamentos y cumplir con requerimientos de buenas prácticas de fabricación vigentes. También establece que los productos deban ser autorizados previo a su comercialización.

La nueva regulación europea introduce el concepto de Grupos homólogos a los efectos de la presentación de los “dossier” con fines de autorización. El concepto de grupos homólogos se basa en la “agrupación” de diferentes géneros o diferentes familias y a los productos terminados derivados de esos extractos alérgenos en la medida que cumplan con los siguientes criterios: Propiedades fisicoquímicas y biológicas comparables del material de partida, Reactividad cruzada/ homología estructural de los alérgenos, idéntica formulación del producto terminado, e idéntico proceso productivo del extracto alérgeno y del producto terminado. Este nuevo concepto reemplaza al anterior concepto de familia taxonómica limitando la extrapolación de datos a unos pocos parámetros.

Otra Guía importante sin duda alguna ha sido la introducción de la Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases (CHMP/EWP/18504/2006) que establece lineamientos para el diseño de estudios para demostrar la eficacia y seguridad de productos alérgenos para inmunoterapia específica destinada a mejorar la evaluación y comparación de los resultados de dichos estudios.

ESTANDARIZACIÓN DE EXTRACTOS ALÉRGICOS

Si bien la estandarización del proceso productivo y en consecuencia del producto final obtenido resulta clave para asegurar la calidad y seguridad de los productos alérgenos, éste suele ser un proceso difícil toda vez que estos productos son obtenidos a partir de la extracción de material de origen natural, resultando en mezclas complejas de compuestos

antigénicos que exhiben una variabilidad biológica considerable, o bien mediante procesos biotecnológicos que a diferencia del anterior determinan que la calidad de los lotes individuales obtenidos por estos procesos dependan del sistema celular y de los procesos de fermentación y purificación utilizados , con la consecuente presencia de productos e impurezas relacionadas con el proceso.

Por otra parte, son pocos los materiales de referencia certificados disponibles para la estandarización de estos productos. Este hecho determina que la regulación actual establezca que los fabricantes deban caracterizar sus productos partiendo desde la misma sustancia activa.

Esta caracterización debe basarse sobre los siguientes criterios:

- a) La composición total de alérgenos debe estar determinada por el fabricante de forma tal que aquellos que se consideren relevantes se encuentren presentes en el producto
- b) El fabricante debe asegurar que el proceso de manufactura es capaz de mantener dichos alérgenos en las proporciones adecuadas mediante la utilización de métodos apropiados y validados utilizando materiales de referencia certificados o preparaciones internas de referencia (In house reference preparation- IHRP)
- c) la actividad alérgénica total debe ser cuantificada a fin de determinar la potencia del producto.

REGULACIÓN DE PRODUCTOS ALERGENICOS EN LA REPÚBLICA ARGENTINA

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Autoridad Reguladora de Medicamentos a nivel nacional de la República Argentina, ha sido pionera en la regulación (reglamentación y fiscalización) de productos alergenicos en la región. Luego de años de trabajo estableció en el año 2002 la Disposición 6826/2002 sobre Prácticas y procedimientos de fabricación, control y comercialización que deben aplicarse para asegurar que las instalaciones, métodos y controles usados en la elaboración y comercialización de productos alergenicos de uso in vivo sean los adecuados para asegurar la eficacia, calidad, estabilidad y seguridad de los mismos. Ésta, conjuntamente con las normas aplicables a productos de origen biológico contempla gran parte de los requerimientos establecidos a nivel internacional.

Actualmente la producción de vacunas de alérgenos en la República Argentina es realizada en su gran mayoría bajo la práctica de vacunas individualizadas elaboradas a partir de una

prescripción médica, de allí que no existan solicitudes de autorización de productos alérgicos.-

No obstante ello se ha empezado a trabajar en la elaboración del marco normativo para el registro de productos alérgicos que sean elaborados bajo otra modalidad, incluyendo una guía que contemple los requerimientos para la realización de los estudios clínicos correspondientes.

Complementariamente se está trabajando en a) la revisión de la guía de buenas prácticas de fabricación vigente con la introducción de una guía para la inspección y clasificación de deficiencias detectadas en función de riesgo, b) la elaboración de una guía para la confección del Archivo Maestro de Planta aplicable a las actividades de fabricación e importación, c) el establecimiento de la monografía general de Productos alérgicos para ser incorporado a Farmacopea Argentina de forma tal de establecer las especificaciones para este tipo de productos, d) establecimiento de la reglamentación para que las empresas presenten los listados de concentrados elaborados/ importados con sus respectivos proveedores, expresión de unidades y características de producto de forma tal que estos listados se encuentren disponibles para consultas en la página WEB de ANMAT, e) establecimiento por norma de la obligatoriedad de presentar protocolos de control de calidad de los concentrados importados con un breve resumen de protocolo de producción previo a la autorización de su importación, f) establecimiento de programa de fiscalización de archivos maestros de productos (drug master file) tanto de productos nacionales como importados, g) inspecciones de verificación en las plantas productoras de concentrados de alérgenos localizadas en el exterior. Por último, y relacionado con procesos de estandarización, ANMAT se propone realizar talleres y foros para el establecimiento de guías destinadas a establecer requerimientos para la realización de estudios para la determinación de la potencia de productos alérgicos, mejorar la información contenida en la solicitudes de preparación de vacunas individualizadas y requerimientos mínimos para la comunicación de eventos adversos relacionados con la administración de estos productos. Se puede concluir, entonces, que el perfil de calidad/seguridad de los productos alérgicos, sólo será posible en la medida que se logre un alto grado de la solidez en la fabricación de los mismos, se establezcan procesos de estandarización factibles de ser aplicados sobre la base del conocimiento científico-técnico disponible y la mejora de los procesos de vigilancia con la intervención de todos los actores involucrados.

REFERENCIAS

1. Disposición ANMAT 6826/2002. Prácticas y procedimientos de fabricación, control y comercialización que se deben aplicar para asegurar que las instalaciones, métodos y controles usados en la elaboración y venta de productos alérgicos para uso in vivo sean adecuados para asegurar la eficacia, calidad, estabilidad y seguridad de los mismos.
2. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases (CHMP/EWP/18504/2006)
- 4.Guideline for Allergen Products: Production and Quality Issues (EMA/CHMP/BWP/304831/2007)”
5. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Monograph: Allergen Products – Producta Allergenica 01/2010:1063. In: Council of Europe (ed.) *European Pharmacopoeia*, strasbourg, ed. 6, 2010, supplement 6: 679-680, as implemented of 01. 01. 2010
6. A.R. Lorenz, D. Lüttkopf, S. May, S. Scheurer, S. Vieths. The Principle of Homologous Groups in Regulatory Affairs of Allergen Products – A Proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2008 Aug 12;148(1):1-17
7. Note for Guidance on Allergen Products” -CPMP/BWP/243/96-
8. Technischer Leitfaden für die Aktualisierung der Zulassungsunterlagen der bereits auf dem Markt befindlichen Allergenextrakte”, PEI in April 1992
9. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ (1998): Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 102 (4 Pt 1):558-62.

Mesa 7: “DOSIS Y MEZCLAS ADECUADAS”

Dr. Ricardo Zwiener

Las siguientes conclusiones se obtuvieron en base a estudios clínicos publicados que fueron categorizados por su fuerza de evidencia estadística y su grado de recomendación clínica.

1) ¿Que debemos tener en cuenta a la hora de mezclar los distintos extractos alérgicos?

Principios de mezclar.

Se deben considerar los siguientes principios al realizar una mezcla de extracto de alérgenos:

- (1) Reactividad cruzada de alérgenos.
- (2) Optimización de la dosis de cada componente.
- (3) Degradación enzimática de los alérgenos. B

(1) Mezcla de extractos con reactividad cruzada.

- La selección de alérgenos para la inmunoterapia debe basarse en la reactividad cruzada de alérgenos.
- Existen pólen relacionados botánicamente que contienen alérgenos con reactividad cruzada. En este caso se debe seleccionar un único polen dentro del género con reactividad cruzada o subfamilia.
- Cuando los alérgenos de polen no tienen reactividad cruzada significativa, se deberían utilizar tanto en las pruebas diagnósticas como en el tratamiento los pólen localmente prevalente. B

POÁCEAS CON REACCIÓN CRUZADA

Poáceas I	BROME SMOOTH	<i>BROMUS INERMIS</i>	Cebadilla de húngria o C. Mocha
	RYE ITALIAN	<i>LOLIUM MULTIFLORUM</i>	Raigrás o Raygrass
	BLUE KENTUCKY	<i>POA PRATENSIS</i>	Poa de los prados
	FESCUE MEADOW	<i>FESTUCA ELATIOR</i>	Festuca alta
	ORCHARD	<i>DACTYLIS GLOMERATA</i>	Pasto ovillo
	RYE PERENNIAL	<i>LOLIUM PERENNE</i>	Raigrás inglés o R. Perenne
Poáceas II	COUCH	<i>AGROPYRON REPENS</i>	Grama menor o Grama oficial
	Red Top	<i>AGROSTIS ALBA</i>	Pasto quila o agrostis blanco
	SWEET VERNAL	<i>ANTHOXANTHUM ODOR.</i>	Pasto dulce o heno blanco
	TIMOTHY	<i>PHLEUM PRATENSE</i>	Timiti o Coladezorro o Fleo
Poáceas III	BAHIA	<i>PASPALUM NOTATUM</i>	Pasto Horqueta o Bahia Grass
	GRAMA	<i>BOUTELOUA SPP</i>	B. Mefapotámica o Pasto Bandera
	JOHNSON	<i>SORGHUM HALEPENSE</i>	Sorgo de Alepo o Pasto ruso o Maiz
	SALT	<i>DISTICHLIS SPICATA</i>	Pasto salado o pasto puna
	BERMUDA	<i>CYNODON DACTYLON</i>	Pata de perdiz o Gramilla Brava o B

MALEZAS CON RACTIVIDAD CRUZADA

Malezas I	RAGWEED SLENDER	AMBROSIA TENUIFOLIA	Altamisa
Malezas II Artemisia	WORMWOOD ANNUAL	ARTEMISIA ANNUA	
Malezas III Chenopodiáceas	LAMBS QUARTER*	CHENOPODIUM ALBUM	Quimosa blanca
	MEXICAN TEA	CHENOPODIUM AMBROSIOIDES	Paico macho
	RUSSIAN THISTLE	SALSOLA PESTIFER	??cardo ruso
Malezas IV	CARELESS WEED	AMARANTHUS HYBRIDUS	Yuyo colorado
	PIGWEE SPINY*	AMARANTHUS SPINOSUS	
	DOCK YELLOW*	RUMEX CRISPUS	Lengua de vaca
	FIREBUSH	KOCHIA SCOPARIA	Morenita o Alfalfa de los pobres
	GOLDENROD	SOLIDAGO SPP	Vara de oro
	NETTLE	URTICA SPP.	Ortigas
	SORREL RED*	RUMEX ACETOSELLA	Lengua de vaca

ÁRBOLES CON REACTIVIDAD CRUZADA

No es tan pronunciada como las malezas y poáceas pero ocurre.

Familia de los abedules			
	ALDER RED	ALNUS RUBRA	Alisos
	ALDER TAG	ALNUS RUGOSA	Alisos
	ALDER WHITE	ALNUS RHOMBIFOLIA	Alisos
	BIRCH RED	BETULA NIGRA	Abedules
	BIRCH SPRING	BETULA FONTINALIS	Abedules
	BIRCH SWEET/BIRCH	BETULA LENTA	Abedules
	BIRCH WHITE	BETULA POPULIFOLIA	Abedules
Coníferas			
	JUNIPER ONESE	J. MONOSPERMA	Enebras
	JUNIPER PINCHOTII	JUNIPERUS PINCHOTII	Enebras
	JUNIPER ROCKY MOUNTAIN	J. SCOPULORUM	Enebras
	JUNIPER UTAH	J. OSTEOSPERM	Enebras
	JUNIPER WESTERN	J. OCCIDENTALIS	Enebras
	CEDAR MOUNTAIN	JUNIPERUS ASHEI	Enebras
	CEDAR RED	JUNIPERUS VIRGINIAN	Enebras
	CEDAR SALT	TAMARIX GALLICA	Tamarisco
244	CYPRESS ARIZONIC	CUPRESUS ARIZONICA	Ciprés de ariz
193	CYPRESS BALD	TAXODIUM DISTICHUM	Ciprés calvo

REACTIVIDAD CRUZADA CON HONGOS

Es muy común.

Cross-reacting fungi	Method employed	Refs.
1. Ascomycetes/Deuteromycetes		
a. <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus glaucus</i> <i>Aspergillus flavus</i>	RAST inhibition	59, 60
b. <i>Cladosporium herbarum</i> <i>Alternaria alternata</i>	RAST and immunoblot inhibition	61
c. <i>Cladosporium herbarum</i> <i>C. cladosporioides</i>	CIE, CRIE, and immunoblot	62, 63
d. <i>Alternaria alternata</i> <i>Helminthosporium spp.</i> <i>Curvularia spp.</i> <i>Spondylocadium</i>	RAST inhibition	64
e. <i>Alternaria</i> <i>Stemphylium</i>	RAST inhibition	64
f. <i>Alternaria alternata</i> <i>Ulocladium</i>	RAST inhibition	65, 66
g. <i>Fusarium solani</i> <i>Penicillium notatum</i> <i>Aspergillus glaucus</i>	RAST inhibition	67
h. <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Penicillium spp.</i>	RAST inhibition (IgE) RAST inhibition (IgG)	68
i. <i>Penicillium brevicompactum</i> <i>P. citrinum</i> <i>P. notatum</i>	Immunoblot inhibition	69
2. Basidiomycetes		
a. <i>Lentinus edodes</i> <i>Agaricus bisporus</i> <i>Pleurotus ostreatus</i>	RAST, immunoblot and ELISA inhibition	70
b. <i>Pleurotus ostreatus</i> <i>Psilocybe cubensis</i> <i>Coprinus quadrifidus</i>	IgE immunoprint	71
c. <i>Psilocybe cubensis</i> <i>Aspergillus glaucus</i>	RAST inhibition	72
3. Other fungi		
a. <i>S. cerevisiae</i> <i>Candida albicans</i>	RAST inhibition	73
b. <i>Malassezia furfur</i> <i>Candida albicans</i>	RAST inhibition	74, 75
c. <i>Trichophyton spp.</i>	Serological tests	76

Allergen Cross-Reactivity		
Allergen groups (species within the genus) listed below show strong cross-reactivity within the associated group. Using one member of the group for the allergy immunotherapy extract may be adequate to protect the patient against the entire group.		
Weeds: <i>(Ambrosia)</i> Short ragweed Giant ragweed False ragweed Western ragweed <i>(Artemisia)</i> Sages Worm wood Mugworts Chenopod and Amaranth families <i>(Salsola)</i> <i>(Chenopodium)</i> <i>(Kochia)</i> Russian thistle Lambs quarter Burning bush <i>(Amaranthus)</i> Pigweed Red root pigweed Amaranth <i>(Atriplex)</i> Saltbush Wingscale Dust Mites: <i>D. pteronyssinus</i> <i>D. farinae</i>	Southern and Slender ragweed do not cross-react as well as other ragweed species. Strong cross-reactivity between <i>Artemisia</i> species Skin testing suggests strong pollen cross-reactivity across chenopod and amaranth family boundaries. Predominant weed species in geographic region should be used. Strong cross-reactivity between <i>Atriplex</i> species <i>D. pteronyssinus</i> and <i>D. farinae</i> have allergens with extensive interspecific cross-reacting epitopes as well as unique allergens. Generally, considered individually, dosage modifications may be made if used in combination to account for this cross-reactivity	Grasses: Subfamily <i>Festucoideae</i> , Meadow fescue Timothy Rye Kentucky blue Orchard Red top Trees: <i>(Cupressaceae)</i> Juniper Cedar Cypress <i>(Betulaceae)</i> Birch Alder Hazel Hornbeam <i>(Fagaceae)</i> Beech Oak Chestnut <i>(Oleaceae)</i> Ash European olive Privet <i>(Populus)</i> Cottonwood Poplar Aspen Cockroach: German cockroach American cockroach
		Strong cross-reactivity between members of the <i>Festucoideae</i> subfamily but unique allergenicity of <i>Eragrostoidae</i> (Bermuda) & <i>Panicoideae</i> subfamilies (Bahia and Johnsn) (Johnson) . <i>Cupressaceae</i> family: strong evidence for cross-reactivity between members of this family. One member of this family should be adequate. <i>Betulaceae</i> and <i>Fagales</i> families have extensive cross-reactivity. The use of one of the locally prevalent members should be adequate. <i>Oleacea</i> family: Strong cross-reactivity between the <i>Fraxinus</i> (ash) and <i>Olea</i> (olive) species Although, German cockroaches are most likely to occur in American homes, an equal mixture of German and American cockroach is appropriate

(2) Selección de la dosis.

- La eficacia de la inmunoterapia depende de lograr una dosis óptima terapéutica de cada uno de los componentes en el alérgeno extracto de la inmunoterapia. A

(3) Enzimas proteolíticas y mezcla.

- Se recomienda la separación de los extractos con alta actividad enzimática proteolítica, tales como los hongos anemófilos y cucarachas, de otros como el polen. B

- En el caso de la preparación de vacunas sublinguales es posible mezclar los extractos con ácaros y polen.

MEZCLAS DE ALERGENOS POSIBLES DE ACUERDO AL CONTENIDO DE PROTEASAS

- **ALTA ACTIVIDAD DE PROTEASAS (PUEDEN MEZCLARSE JUNTOS)**

- Ácaros (glicerina prevendría la degradación por proteasas)
- Hongos (esporas)
- Cucaracha

- **BAJA ACTIVIDAD PROTEASAS**

- Pólenes de pastos, árboles y malezas.
- Epitelios de gato y perro

- **VENENOS DE INSECTOS REQUIEREN SIEMPRE VIALES SEPARADOS.**

No se recomienda mezclar distintos venenos juntos. Ni tampoco venenos con otro tipo de aeroalergenos.

¿Cuántos alergenosen se pueden colocar en cada frasco?

Se pueden utilizar hasta la máxima cantidad de alergenosen necesario para llegar a lograr la dosis de mantenimiento. **2) ¿Qué esquema de inmunoterapia y dosis debemos utilizar?**

Se debe preparar un extracto de inmunoterapia individualizado en base a la historia clínica alérgica del paciente y a los resultados de la prueba y podría basarse en uno o múltiples alergenosen. D

Concentrado de mantenimiento.

La dosis máxima o la dosis tolerada por el paciente (p. ej., 1: 1 vol/vol) que proporciona eficacia terapéutica sin reacción adversa local o sistémica es la dosis de mantenimiento y esta varía de un paciente a otro. D

Este principio tiene una salvedad que es en el caso de inmnoterapia para himenopteros la dosis mínima necesaria es de 50mcgs, que es la dosis mínima de proteccion ante una picadura de himenoptero.

Cálculo de la dosis de mantenimiento

Vol. a agregar = $\frac{\text{Concentración de mantenimiento}}{\text{Concentración informada (por el fabricante)}}$

- Ajustada para volumen de dosis de 0,5 mL.
- Puede ser necesario disminuir la dosis cuando se utilizan componentes con fuerte reactividad cruzada.

Dosis recomendada.

El concentrado de mantenimiento debe formularse para ofrecer una dosis que se considera terapéuticamente eficaz para cada uno de sus componentes constituyentes. **DOSIS TERAPÉUTICAS EFECTIVAS CON LA UTILIZACIÓN DE ALERGENOS ESTANDARIZADOS**

<u>ANTÍGENO</u>	<u>CONCENTRACIÓN (INFORMADA POR EL FABRICANTE)</u>	<u>DOSIS EFECTIVA</u>	<u>CONCENTRACIÓN EFECTIVA</u>
<u>Acaros</u>	<u>5,000; 10,000 y 30,000 BAU/mL</u>		<u>1000-4000 BAU/mL</u>
<u>D.farinae</u>		<u>7 a 11.9 mcg Depl</u>	<u>600 AU</u>
<u>D.pteronyssi.</u>		<u>10 mcg Der FI</u>	<u>2,000 AU</u>
<u>Gato</u>	<u>5,000 a 10,000 BAU/mL</u>	<u>11-17 mcg feld I</u>	<u>1000-4000 BAU/mL</u>

<u>Pastos</u>	<u>10,000-100,000 BAU/mL</u>	<u>15 mcg de varios</u>	<u>2000-8000 BAU/mL</u>
<u>Ambrosía (Creticos)</u>	<u>1:10-1:20 W/V 150-300 Amb 1 unit</u>	<u>6-12 mcg Amb a I</u>	<u>1:50-1:250 p/v</u>
<u>Pólenes</u>		<u>6-20 mcg de Ag mayor</u>	<u>1/100 a 1/30 p/v</u>
<u>Extractos NO estandarizados</u>	<u>Máxima dosis tolerada</u>	<u>Máxima dosis tolerada</u>	<u>1:50-1:250 p/v</u>

Efecto de dilución en dosis.

La dilución limita el número de antígenos que pueden agregarse a un concentrado de mantenimiento.
A

Diluciones de concentrado de mantenimiento.

Deben realizarse una serie de diluciones del concentrado de mantenimiento para la fase de inicio de la inmunoterapia. D

Tratamiento individualizado.

La administración de una inyección incorrecta a un paciente equivocado o una dosis incorrecta a un paciente correcto es un riesgo. La mezcla de antígenos en una jeringa no se recomienda debido a la posibilidad de que la contaminación cruzada de extractos.

Dosis de inicio

La dosis de inicio suele ser una dilución de 1000 o 10,000 veces del concentrado de mantenimiento, aunque una dosis inicial inferior es aconsejable para los pacientes muy sensibles. D

La frecuencia de administración de inmunoterapia durante la fase de inicio es por lo general de 1 a 2 inyecciones por semana para las vacunas acuosas. D

Esto no ocurre con la inmunoterapia de depósito que suelen administrarse en tiempos mas espaciados pero que no se aconsejan por el riesgo de reacción tardía que este tipo especial de inmunoterapia acarrea.

Esquema de **tratamiento convencional** con diluciones expresadas en Vol/vol

APPENDIX 3. Example of a build-up schedule for weekly immunotherapy

Dilution (vol/vol)	Volume (mL)
1:1000	0.05
	0.10
	0.20
	0.40
1:100	0.05
	0.10
	0.20
	0.30
	0.40
	0.50
1:10	0.05
	0.07
	0.10
	0.15
	0.25
	0.35
	0.40
	0.45
	0.50
	0.50
Maintenance concentrate	0.05
	0.07
	0.10
	0.15
	0.20
	0.25
	0.30
	0.35
	0.40
	0.45
	0.50

Dilutions are expressed as vol/vol from the maintenance concentrate.

AJUSTES DE DOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES

Ajustes de dosis para reacciones sistémicas.

La dosis de inmunoterapia debe reducirse adecuadamente después de una reacción sistémica, o determinar si se continúa el tratamiento. D

Reducciones durante los períodos de exacerbación de los síntomas.

La inmunoterapia administrada durante los períodos cuando el paciente está expuesto a mayor los niveles de alérgenos a los que es sensible (como por ejemplo un paciente sensible a polen en periodos de polinización) podrían estar asociado con un mayor riesgo de una reacción sistémica. Considere la posibilidad de no aumentar o incluso reducir la inmunoterapia durante este periodo sobre todo si el paciente experimenta una exacerbación de sus síntomas. C

Ajustes de dosis para las inyecciones tardías.

Se debe reducir la dosis de inmunoterapia cuando el intervalo entre las inyecciones es prolongada. D

- Hasta 7 días se debe continuar con la dosis del esquema.
- Entre 7 y 13 días se debe repetir la última dosis administrada.
- Entre 14 y 21 días de la última dosis se debe reducir la dosis un 25%
- Entre 21 y 28 días de la última dosis se debe reducir la dosis un 50%

Ajustes de dosis para pacientes embarazadas.

La inmunoterapia no se inicia nunca en una mujer embarazada, pero si esta se encontraba realizando inmunoterapia y luego se embaraza, debe permanecer con la dosis alcanzada, vale decir que nunca se aumenta durante este periodo.

ESQUEMAS ESPECIALES DE TRATAMIENTO

Existen otros dos esquemas de inmunoterapia que no recomendamos por el riesgo de reacciones que trae realizarlos.

Esquema rápido o rush.

Por este esquema se alcanza una dosis de mantenimiento más rápidamente que en las programaciones semanales. A

Las reacciones sistémicas y esquema rush.

Los esquemas rápidos o agrupados están asociados con un aumento del riesgo de las reacciones sistémicas. A

Esquema clúster o agrupada.

Se administran 2 o más inyecciones por visita para lograr la dosis de mantenimiento más rápidamente que con esquemas convencionales. C

APPENDIX 5. Example of a cluster immunotherapy schedule^{22,26}

Visit	Dose (mL)	Concentration as dilution of maintenance vial
1	0.10	1:1000 vol/vol
	0.40	1:1000 vol/vol
2	0.10	1:100 vol/vol
	0.20	1:100 vol/vol
	0.40	1:100 vol/vol
	0.07	1:10 vol/vol
3	0.10	1:10 vol/vol
	0.15	1:10 vol/vol
	0.25	1:10 vol/vol
4	0.35	1:10 vol/vol
	0.50	1:10 vol/vol
5	0.07	1:1 vol/vol
	0.10	1:1 vol/vol
6	0.15	1:1 vol/vol
	0.20	1:1 vol/vol
7	0.30	1:1 vol/vol
	0.40	1:1 vol/vol
8	0.50	1:1 vol/vol

Que dosis se deberían utilizar en la Inmunoterapia sublingual y oral

Altas dosis óptimas de IT sublingual y orales se encuentran bajo investigación clínica en los Estados Unidos. Los estudios tienen resultados contradictorios.

La IT sublingual en dosis altas es eficaz en muchos estudios de adultos y niños con rinitis alérgica y asma. Sin embargo, no existe una formula de IT sublingual u oral aprobada por la FDA.

Por lo tanto, las inmunoterapias sublingual y oral se encuentran bajo investigación en este momento.
A

Bibliografía:

“Allergen immunotherapy: A practice parameter second update” Supplement Editor: Linda Cox, MD Co-editors: James T. Li, MD, Harold Nelson, MD, and Richard Lockey, MD

Mesa 8: TEMA: INMUNOTERAPIA EN ALERGIA A INSECTOS

Dr. Félix Pal

Especialista en Alergia e Inmunología.

Ex Presidente de AAIBA.

Ex Director de la Carrera de especialistas en Alergia de la UBA

La experiencia con inmunoterapia utilizando venenos se remonta al año 1979 (aprobada por la FDA hace 30 años), 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. Se trata de los primeros extractos alergénicos estandarizados lanzados al mercado caracterizados por su extraordinaria eficacia, ya que protegen al 95%-97% de los pacientes tratados, que además se distinguen por su gran seguridad; muchos de los raros fracasos registrados, seguidos de muerte ante una nueva picadura, han ocurrido en individuos afectados de mastocitosis(30).

Se deben utilizar en el tratamiento todos los venenos para los que se encontró un test cutáneo o un RAST positivos. En el caso de las avispas, si es posible efectuar la inhibición del RAST y esta técnica muestra completa reactividad cruzada, puede utilizarse uno solo de estos venenos para el tratamiento, pero siempre es mejor usar la mezcla, que se encuentra en nuestro mercado.

La dosis ideal a alcanzar es la de 100µg para cada inoculación y por cada veneno a utilizar, tanto en adultos como en niños, salvo que se utilice la mezcla de venenos de avispas en cuyo caso se inyectan 300 µg en cada oportunidad. Si 100µg de un veneno se muestran insuficientes, evento poco frecuente y observable en individuos hipersensibles, se puede aumentar la dosis final desde 150 hasta 250 µg.(31)

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 alergenicos, esto se debe a la imposibilidad de obtener veneno puro de estos insectos por su bajísimo volumen (50ng) en comparación con las abejas o avispas (50µg). Afortunadamente en este insecto el extracto del cuerpo es efectivo, **jamás debe usarse un extracto de cuerpo entero de abeja o avispa**, material utilizado para testificación y tratamiento durante casi medio siglo, en un ejemplo clásico de malentendido y aplicación defectuosa del criterio de utilidad de una terapia, ya que solo se trataba de un placebo.(19) (16)

Habitualmente los esquemas más utilizados alcanzan la dosis final de 100µg de veneno de abeja o avispa en ocho o quince semanas.

Los esquemas rápidos que administran siete a diez inyecciones semanales o los ultrarrápidos, no parecen tener mayor peligro de reacciones sistémicas, pero pueden afectar el mantenimiento de la protección a largo plazo, a pesar de producir una rápida disminución de la reactividad cutánea y una mayor respuesta de IL 10.(32)

Aunque la frecuencia de reacciones locales es mayor, las sistémicas usando veneno de himenópteros, es similar a la observada con otros alérgenos (inhalantes) en inmunoterapia.

Un problema especial lo constituye el enfermo que requiere el tratamiento con venenos y recibe β bloqueantes por una indicación cardiológica formal, como sucede en la enfermedad coronaria y ciertas arritmias, debiendo en estos casos sopesarse minuciosamente los riesgos inherentes a una nueva picadura sin inmunoterapia o los derivados de una reacción por la inmunoterapia en un individuo que responderá pobremente a la adrenalina por el bloqueo de sus receptores.(39)

Una vez alcanzada la concentración de 100 μ g de veneno por dosis inyectada, esta debe repetirse cada cuatro semanas los primeros dos años, otros dos años cada seis y luego cada ocho, aunque un grupo de investigación asegura iguales resultados con una inyección cada doce semanas.(33)

Este tratamiento mantenido por dos años conlleva una tasa de recaídas del 25%, prolongado por cinco años parece asegurar protección indefinida para la mayoría de los pacientes, sobre todo si el RAST se negativiza y una picadura provocada se revela inofensiva.

No obstante esta protección se agota una vez suspendida la inmunoterapia y a medida que transcurren los años, en determinados pacientes: aquellos que tuvieron una reacción sistémica durante el tratamiento y provocada por éste o cuya historia reporta extrema gravedad de las reacciones que condujeron a la consulta y en cierto grupo de los sensibles a abejas. Estos criterios son más seguros que cualquier parámetro inmunológico.

Se han informado reacciones sistémicas 8 a 13 años luego de haber suspendido la inmunoterapia, pero no durante su etapa de mantenimiento, siendo habitualmente más leves que las ocurridas antes del tratamiento, aunque no en todos los casos.(4)

Las reacciones severas parecen estar acompañadas con concentraciones basales elevadas de triptasa. Esta enzima aumenta con la edad, sus niveles son más altos en los varones y en las personas que reciben tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, estas características se observan en los individuos más propensos a reacciones sistémicas severas por picaduras de himenópteros. Además los pacientes que reciben inmunoterapia con veneno muestran una pequeña pero continua disminución del nivel de triptasa sérica. Coincidiendo con la tendencia aumentada a las reacciones severas en los adultos mayores, se observa en ellos un continuo aumento de la triptasa sérica con la edad y por lo tanto se puede inferir de ello un aumento paralelo de los mastocitos en estas personas. En vista de estas evidencias, el dosaje de triptasa sérica debe ser considerado seriamente en la etapa de evaluación de estos pacientes

Esta es la única forma de anafilaxia para la cual contamos con un tratamiento efectivo utilizando inmunoterapia alérgeno específica y ofrece un campo de investigación fascinante para el estudio de estas patologías y la obtención de tolerancia, contando con las picaduras en medio hospitalario como herramienta valiosa.

Mesa 9: Elaboración de extractos alérgénicos

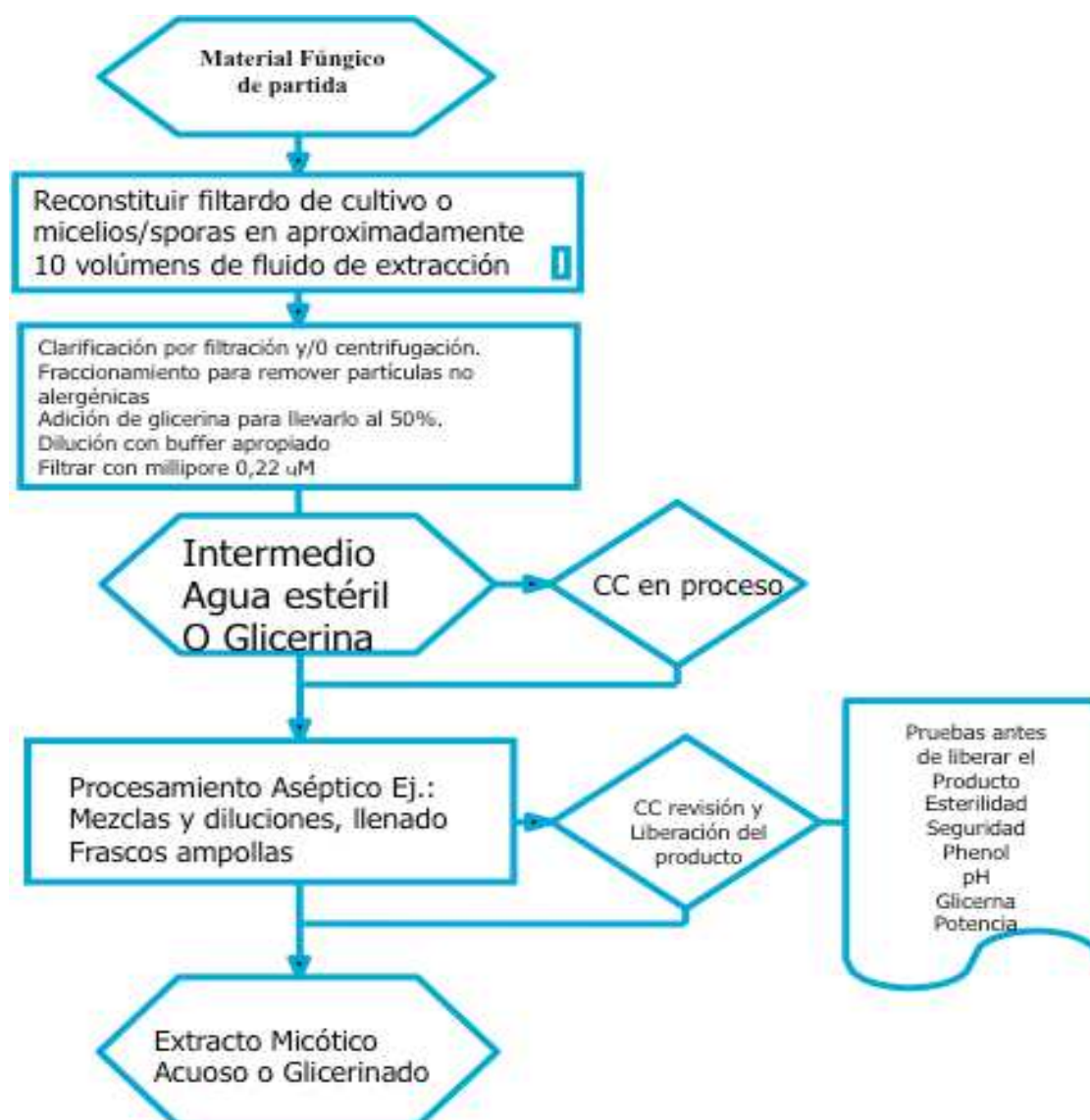
Dr. Gustavo A. Marino

Director Médico Alergo-Pharma

Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Austral

Como es sabido los extractos alérgénicos se utilizan para el diagnóstico y tratamiento específico de las alergias atópicas.

La elaboración busca obtener un alérgeno que remede las condiciones naturales expresando los epítopes que se encuentran en la naturaleza.



Pasos en la elaboración de un extracto alergénico

Los procesos que se utilizan para obtener un extracto, pueden cambiar la calidad del mismo haciendo que se agregue elementos o se modifiquen sus proteínas sus específicas.

Cuando se elaboran extractos se debe tener en cuenta lo siguiente:

1. Material de origen
2. Composición proteica (inmunogénica)
3. Seguridad
4. Estabilidad
5. Potencia

1. Material de origen

Es la fuente, la materia prima de donde se van a obtener los alergenicos.

Para la mayoría de los casos es mas que obvio, pero para otros aún esta en discusión como por ejemplo de donde debería provenir el material para el gato de la saliva, la piel, el pelo o la caspa o para el ratón de la orina, el pelo o la caspa.

Otro problema en este punto es que se tenga mucho material pero con poca cantidad de alergenicos. Por ejemplo si se realiza la cosecha mecánica del polen de la ambrosia se pierde mucho amb1.

Seguendo con los pólenes no es aceptable mas de 1% de contaminación con otras especies.

Los ácaros también presentan desafíos propios. Por ejemplo, como se los hace crecer en medios de cultivo, las proteínas de los mismos pueden contaminar el extracto, esto frecuentemente se observa como alto contenido proteico y baja capacidad antigénica específica. También, los cultivos se pueden contaminar con hongos anemófilos, de aquí que un buen extracto de ácaros cuente con controles de hongos como la alternaria.

El tiempo óptimo de cosecha, es otra elemento a tener en cuenta, como es sabido estos arácnidos en condiciones de calor y humedad favorables se reproducen muy rápidamente y así como nacen también mueren. Entonces si no se los cosecha a tiempo se obtendrá un extracto de pobre calidad por que es rico en sustancias de desecho.

Los alergenicos derivados de mamíferos pueden obtenerse a partir de pelos, caspa, suero, saliva y orina. Por lo tanto debe investigarse con que material fue realizado el extracto por que puede que nuestro paciente no este expuesto al producto con el que se elaboró y por lo tanto nos den pruebas diagnosticas con resultados falsos negativos.

Para los insectos también hay que tener en cuenta la vía de contacto con el paciente, puede ser por inhalación, por picadura o mordedura. Hace mas de 20 años realizamos un trabajo con *Triatoma infestans* entendiendo que el cuerpo momificado, desecado y pulverizado podría sensibilizar a un individuo susceptible. Hecho que finalmente pudimos probar. Ahora bien también estaba descripto reacciones por otro triatomideo llamado *T. protracta* que

desencadena anafilaxia, pero no por proteínas que derivan de su exoesqueleto, sino por la regurgitación de saliva al momento de morder. Entonces nuevamente importante conocer con que material se elaboró el extracto por que de esto dependerá un diagnostico y tratamiento exitoso.

Los alergenitos alimentarios presentan desafíos particulares. Los hay naturales, transgénicos, cocidos (de diferentes formas), crudos y para cada caso se puede condicionar la producción del extracto alérgico.

He dejado para el final los hongos anemófilos (no comestibles) sin lugar a dudas el mayor de los desafíos por que al producir proteasas en altas cantidades se pueden auto degradar. En algunos casos en cuestión de horas. Otro problema es la gran variabilidad para la misma especie (Fig.:1)

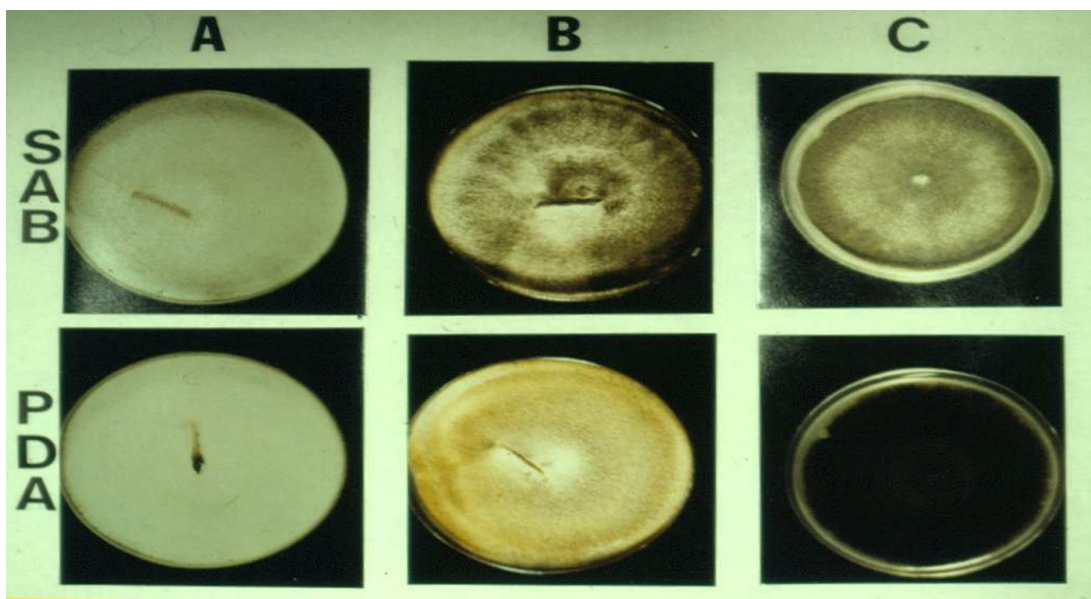


Fig.: 1: Apariencia macroscópica de cultivos de *alternaria alternata* en Sabouraud (SAB) y Agar Papa-Dextrosa (PDA)

2. Composición proteica

El contenido proteico total e incluso en muchos casos los determinantes antigénicos mayores, no siempre se correlacionan con la potencia, como se puede observar en la tabla 1.

Extracto	W/V	Proteína	CHO	Alt a 1	RP
G	1:10	0,73	4,3	1,85	1,33
H-S	1:10	0,19	11,4	2,75	0,25
ALK	1:10	0,03	17,1	0,04	0,28
AL	1:20	0,06	31,3	0,05	0,06
AM	1:10	0,15	2,4	0,05	0,58

Tabla 1:

Composición de extractos de alternaria entre distintos productores- (W/V peso/vol.; CHO contenido de carbohidratos, RP potencia relativa) Como se puede observar el extracto de Greer tiene una potencia relativa superior al resto de los extractos evaluados a pesar de no poseer el mayor contenido de determinante alergénico.

3. Seguridad

Indica básicamente que el extracto no este contaminado con elementos patógenos y/o tóxicos.

Para ello el laboratorio productor debe informar los controles de esterilidad, inocuidad y determinación de tóxicos como micotoxinas (ver tabla 2), metales pesados y pesticidas.

Hongo	Mycotoxina
<i>Fusarium</i>	Fumonisin B1-B2
	DON
	T-2 toxin
	Zearalenone
<i>Aspergillus</i>	Ochratoxine A
<i>Aspergillus flavus</i>	Aflatoxins B1, B2, G1, and G2
<i>Penicillium</i>	Patuline

Tabla 2: Micotoxina que se deben evaluar en extractos alérgicos de hongos anemófilos

4. Estabilidad

Indica el tiempo en que el extracto alergénico se mantiene activo.

Su estudio dependerá de :

- Tipo y calidad de alergen
- Temperatura de almacenamiento.
- Conservantes (de esterilidad como el fenol).
- Estabilizadores: (glicerina)
- Diluciones (1/100 habitualmente pierden actividad después de tres meses aún en condiciones optimas)..
- Presencia de proteasas.
- Liofilización: para la mayoría de los extractos es el mejor método para mantener la estabilidad. Pero el proceso puede alterar e inactivar algunos alergen
- Exige:
 - a. Estudios clínicos de actividad.
 - b. Estabilizadores
 - c. Albumina sérica humana (RIESGO BIOLÓGICO).
 - d. Glicerol
 - e. Fenol
- Capacidad vial y volumen del extracto.
- Diluyente utilizado.
- Material del vial (pérdida de actividad por adsorción del alergen)..

5. Potencia

Finalmente debemos conocer la potencia. Teniendo en cuenta que no siempre “mas es mejor”. Por que un extracto con mucha potencia es inseguro.

Claro esta que un extracto con baja potencia es ineficaz aún para el caso de que se lo utilice con fines diagnostico (Gráfico 1)

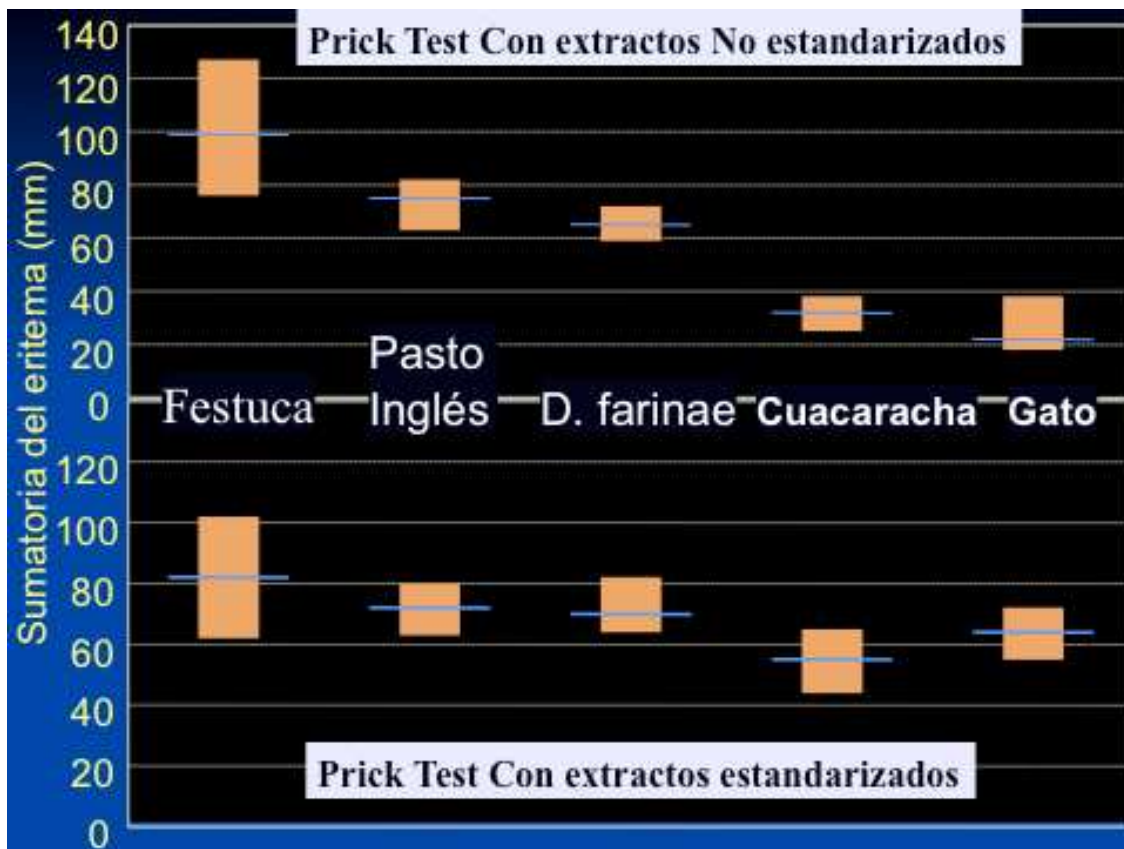


Grafico 1: Arriba se observa la gran variabilidad de un extracto no estandarizado. Por ejemplo para el caso de Gato no haríamos diagnóstico y para el tratamiento con festuca sería muy potente, haciéndolo inseguro.

Conclusiones:

La Alergología se impone en el diagnóstico y tratamiento específico. Como los cimientos de una casa, no contar con extractos de calidad supone que todo nuestro trabajo se fundamente en el error.

En tal sentido todo lo que podamos hacer para exigir extractos de calidad siempre será prioritario.

Mesa 10: Aspectos legales de la Inmunoterapia

Dr. Rodolfo Héctor Leveroni

Médico Legista

Asesor Médico Legal de AAIBA

INTRODUCCIÓN

El término de inmunoterapia es el que actualmente se acepta - y no otros como desensibilización ó hiposensibilización - para describir al procedimiento que, junto con el control ambiental, caracteriza al tratamiento **específico** de las enfermedades alérgicas. La inmunoterapia es un proceso de inmunización lenta que, a través de la administración parenteral de dosis crecientes de un aeroalergeno específico en pacientes con enfermedad de etiología alérgica demostrable, induce tolerancia progresivamente mayor al alergeno involucrado y, en consecuencia, disminución paulatina de sus síntomas.

El principal efecto secundario adverso de la inmunoterapia es la posibilidad de una reacción alérgica.

Por lo anteriormente descrito **es indispensable que la inmunoterapia sea indicada y supervisada exclusivamente por un Especialista en Alergia (Alergólogo).** e idealmente que las vacunas sean aplicadas en una clínica o consultorio debidamente equipado y con un médico disponible entrenado y con experiencia en el manejo de estas reacciones sistémicas. Esto sobre todo en la primera aplicación o al cambiar o aumentar la concentración.

En el Congreso de Alergia, Asma e Inmunología de México en 2003 ya se afirmaba: "El Alergólogo, es el único especialista con entrenamiento e información actualizada suficiente para aconsejar y ofrecer los mejores extractos y tipos de esquema para inmunoterapia disponibles para su tipo de padecimiento alérgico, con las mejores expectativas de seguridad y eficacia."

No es solo en México que esta afirmación es válida sino que existen publicaciones de España, EEUU. y otros países del mundo, donde las distintas sociedades científicas se han manifestado en el mismo sentido.

En nuestro país, la justicia no reconoce especialidades, reconoce médicos que pueden actuar ejerciendo su profesión, y ante un problema o demanda, se deberá acreditar la pericia suficiente en la realización de sus actos.

Lamentablemente en la práctica diaria vemos cómo médicos especialistas de otras disciplinas realizan inmunoterapia sin tener la preparación adecuada al respecto, con resultados poco satisfactorios casualmente por su falta de preparación.

Esto hace que en la práctica, al realizarse la inmunoterapia por médicos sin experiencia ni conocimientos, se pierda en los pacientes credibilidad en la eficacia del tratamiento.

También es preocupante que los laboratorios que preparan estas vacunas y se preocupan por el mejoramiento de sus productos, no puedan chequear quién indica el tratamiento. Si bien no pueden impedir el suministro de lo solicitado por un profesional deberíamos advertirles el daño que esta pérdida de credibilidad trae aparejada, aparte de los problemas médicos legales que pueden suceder. De todos modos, no son los laboratorios quienes deben determinar qué profesional está preparado para realizar y supervisar la inmunoterapia. Afortunadamente, los laboratorios están más preocupados en mejorar la calidad de los productos que en aumentar sus ventas.

Las asociaciones científicas de alergia deberían en forma unificada crear consenso en primer lugar entre sus asociados, y luego a través de una fuerte campaña de concientización llevar este problema al seno de la sociedad en general, y luego al Ministerio de Salud y a la justicia a través de presentaciones en los distintos fueros.

MESA REDONDA: Urticaria, angioedema y farmacodermias, “el brote sin alergia”

Urticaria Crónica AutoInmune (UCAI): actualización

Dra. Marta Patricia La Forgia

Médica especialista Dermatología (UBA) y Alergia e Inmunología (UBA)
Jefa S. Dermatología HGA “Dr JM Penna” (GCABA)

La urticaria crónica (UC) es definida por la persistencia de aparición diaria o casi diaria durante más de 6 semanas de habones urticarianos (ronchas)¹. El prurito que acompaña las lesiones causa un serio deterioro de la calidad de vida ².

UC incluye a las urticarias físicas (UF), a las idiopáticas (UCI) y a las urticarias vasculitis (UV). El reconocimiento de estas variantes por pruebas de provocación para el caso de UF o por biopsia cutánea para UV merece ser investigado ya que el abordaje difiere.

A pesar que muchos pacientes con UC la causa permanece desconocida (UCI) , en los últimos años se ha comunicado que un gran número de ellos tiene una base autoinmune (AI) y es así que se reconoce que 45% de las UCI son UCAI lo que resulta importante a la hora de planificar investigaciones diagnósticas y tratamientos.

En UCAI, anticuerpos IgG (la mayoría co-localiza en subclases IgG1 e IgG3, ocasionalmente IgG4, pero no en la subclase IgG2), dirigidos contra el FcεRI (35-40%) y en menor medida contra la Ig E (5-10%) provocan la activación de los mastocitos cutáneos *in vitro* y de basófilos de sangre periférica dando como resultado la liberación de histamina y otros mediadores de inflamación. Los tests de detección de dichos anticuerpos (inmunoblot y ELISA) lamentablemente resultan también positivos en otras enfermedades autoinmunes, en personas normales o en otras formas de urticaria, pero son no-funcionales y no pueden usarse para el diagnóstico de UCAI. El *gold standard* para la detección de autoanticuerpos relevantes anti FcεRI, es la liberación de histamina *in vitro* de basófilos de donante provocada por el suero del paciente (test de liberación de histamina de basófilos): la activación de mastocitos y basófilos es casi específica de la UC y define UCAI. Si bien la patogenicidad no está formalmente demostrada, los autoanticuerpos causan ronchas cuando son inyectados y su remoción resulta en remisión³. Además la presencia de dichos autoanticuerpos determina en resistencia al tratamiento por lo que las opciones de inmunomodulación pueden ser de ayuda.

Además de la histamina; proteasas, interleuquina-1, y TNF-α (TNF-α) son liberadas por los mastocitos activados. Estas citoquinas incrementan la expresión de moléculas de adhesión por los endotelios poscapilares. Los mediadores sintetizados *de novo* incluyen a leucotrienos, prostaglandinas, citoquinas y quimioquinas de lo que resulta reclutamiento de eosinófilos responsables de la reacción de fase tardía. Además en su rol de presentadoras de antígeno los mastocitos activan células T manteniendo así la duración de las ronchas⁴

La activación de la vía clásica del complemento con formación de C5a resulta también importante para la activación del mastocito ya que C5a resulta un quimioatrayente de eosinófilos y neutrófilos. La depleción del complemento o su inactivación disminuye la liberación de histamina provocada por los autoanticuerpos *in vitro*. Además explica la intrigante observación acerca del porqué los signos y síntomas de la interacción mastocitos y autoanticuerpos quedan confinados a la piel, y que es que los mastocitos pulmonares carecen del receptor de C5a⁵.

Se ha asociado a UCAI con autoinmunidad tiroidea, los anticuerpos antitiroideos deben ser estudiados ya que se debe recordar que pueden estar aumentados aún en pacientes eutiroideos. Sin embargo, un reciente estudio que demostró elevación de los títulos de los anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales en 42.6% y 57.4% respectivamente de los pacientes UC, encontró una asociación estadísticamente significativa entre UC e hipotiroidismo (42.6% de los pacientes UC), por lo que solicitar un perfil tiroideo completo (anticuerpos antitiroideos, TSH, T3 y FT4) es altamente recomendable ante el diagnóstico de UC⁶.

En algunos pacientes con UC la activación de la vía extrínseca de la coagulación con activación de trombina puede jugar un rol importante. Trombina es una serino proteasa que puede jugar un rol en urticaria, al inducir edema a través del incremento en la permeabilidad vascular y activación y degranulación mastocitaria e inducción de la producción de anafilotoxina C5a⁷.

Los pacientes UC frecuentemente muestran signos de generación de trombina debido a la activación de la vía extrínseca de la coagulación y signos de fibrinólisis como demuestran los incrementos de los niveles plasmáticos del dímero D. Los niveles del dímero D se incrementan con la gravedad de la urticaria y son muy superiores a los de los sujetos normales.

Por lo tanto algunos pacientes UC pueden tener anticuerpos anti FcεRI, mientras que en otros la activación de la vía extrínseca de la coagulación con generación de trombina puede jugar un rol trascendente. Si ambos mecanismos coexisten o no, si actúan de forma ligada, sinérgica o secuencial, merece establecerse a futuro.

El test del suero autólogo (ASST) o test del autosuero se ha propuesto como sustituto para definir la presencia de anticuerpos o como rastreo de los mismos, si bien lo que identifica es la presencia de un factor liberador de histamina no necesariamente un anticuerpo. Ha demostrado una sensibilidad del 70% y una especificidad del 80%.

El ensayo de liberación de histamina por los basófilos o el ensayo de activación de los mismos usando citometría de flujo para medir CD63 y más recientemente expresión de CD203c puede usarse para identificar UCAI⁸.

El tratamiento para todas las formas de UC incluye un estilo de vida con evitación del estrés, del exceso de cansancio, del alcohol, de los AINES y de la ropa ajustada. Baños con agua tibia, temperatura interior fresca y lociones refrescantes con calamina y mentol son

recursos usuales. Los antihistamínicos anti H1 constituyen la piedra angular del tratamiento para todos los tipos de urticaria. En UCAI resulta también la primera opción siendo los AH1 de segunda generación seguros y efectivos aún en dosis superiores a las aprobadas.

Para los casos resistentes ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis han sido propuestas. Otros como tacrolimus, metotrexato e hidroxyclorequina pueden ser considerados. Un reciente estudio de omalizumab demostró que resulta seguro y efectivo para tratamiento de UCAI con presencia de anticuerpos Ig E antiperoxidasa⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Goh CL, Tan KT. Chronic autoimmune urticaria : Where we stand ?. Indian J Dermatol 2009;54:269-74
- 2-O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on quality of life. Br J Dermatol 1997;136:197-201
- 3- Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. Clin Exp Allergy 2009;39:777-87
- 4-Grattan CE, Boon AP, Eady RA, Winkelmann RK. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late phase reactions. Int Arch Allergy Immunol 1990;93:198-204
- 5-Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2002;109:114-8
- 6-[Aamir IS](#), [Tauheed S](#), [Majid F](#), [Atif A](#). Frequency of autoimmune thyroid disease in chronic urticaria. [J Coll Physicians Surg Pak](#). 2010 Mar;20(3):158-61.
- 7-Cugno M, Tedeschi A, Asero R, Meroni PL, Marzano A Skin autoimmunity and blood coagulation Autoimmunity 2010 43:2, 189-194
- 8-Boguniewicz M The autoimmune nature of chronic urticaria Allergy Asthma Proc 29:433–438, 2008
- 9-Maurer M, Altrichter S, Bieber T et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011 128(1) 202-209

Apnea y Reflujo Gastroesofagico

Dr. Carlos Daniel De Luca

Otorrinolaringólogo

Apnea significa interrupción de la respiración. Corresponde a una pausa respiratoria mayor de 20 segundos de duración acompañada de cambios de la coloración y/o bradicardia menor de 100cpm y/o caída de la saturación de O₂ por debajo de 80%.

Estas alteraciones pueden producirse en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP) con una pausa de menor duración. También son patológicas aquellas que duran menos de 20 segundos pero tienen caída de la frecuencia cardíaca (FC) (20% de la basal) o saturación de oxígeno (SatO₂) menor de 80%. La severidad de la apnea depende fundamentalmente de la disminución de la FC y de la SatO₂ y no de la duración del evento.

La incidencia y la severidad de la apnea están en relación inversa con la edad gestacional.

Según la presencia o no de esfuerzos respiratorios se clasifican en centrales, obstructivas y mixtas.

- Centrales: hay cese de movimientos respiratorios, representan un 10-25%.
- Obstructivas: hay movimientos respiratorios, pero no flujo aéreo (10-20%).
- Mixtas: hay obstrucción más pausas de movimientos respiratorios (50-75%). Son las más comunes.

Es de gran utilidad clínica la distinción entre apneas primarias y secundarias.

- Primarias: se vinculan a la inmadurez del centro respiratorio. Sólo se explican por la prematuridad.
- Secundarias: se ven tanto en pretérminos como en términos. Las causas más frecuentes de apneas secundaria son:
 1. Infección: es la causa más frecuente. Podría determinar depresión del SNC.
 2. Reflujo gastroesofágico (RGE): muy discutido. Si bien los RN con apneas tienen mayor frecuencia de RGE, la gran mayoría de las apneas no se produce en coincidencia con el episodio de RGE.
 3. Desórdenes metabólicos: sobre todo alteraciones del calcio y la glucosa.
 4. Distermias.
 5. Alteraciones del SNC: convulsiones, hemorragia intracraneana, asfixia perinatal, malformaciones, hipoventilación central congénita.
 6. Ductus arteriovenoso permeable.
 7. Hipoxemia de cualquier causa.
 8. Fármacos neurodepresores: fenobarbital, benzodiacepinas, narcóticos.

9. Anemia: discutido. Hay trabajos que demuestran que las transfusiones de glóbulos rojos tienen escaso efecto sobre la apnea del pretérmino.

Consecuencias fisiológicas de las apneas

En los bebés prematuros, la respuesta típica a una apnea es un descenso en la PO₂ arterial y en la saturación de oxígeno, aunque la magnitud de esa caída varía entre los lactantes. Presumiblemente, el descenso en la oxigenación se relaciona directamente con la duración de la apnea y el nivel inicial de la PaO₂, y suelen informarse descensos mayores en las apneas obstructivas que en las apneas centrales.

La bradicardia que acompaña a las apneas y la desaturación resultante se ha atribuido a la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo, especialmente en ausencia de expansión pulmonar. Además se ha observado que la bradicardia puede acompañar a la apnea en ausencia de desaturación. Con los casos de bradicardia más severa, tanto la presión sistólica como diastólica pueden caer y esto se asocia con una disminución en la velocidad de flujo sanguíneo cerebral, a veces hasta alcanzar un grado en el cual el flujo sanguíneo detectado es mínimo o bien nulo. De esta manera, en lactantes con una autorregulación inadecuada, la perfusión cerebral puede disminuir a niveles muy bajos durante episodios de apnea prolongada y potencialmente pueden exacerbar la injuria cerebral hipóxico-isquémica en prematuros susceptibles.

Asociaciones clínicas

Aunque típicamente la apnea resulta de inmadurez del sistema de control respiratorio, también puede ser signo de presentación de otras enfermedades y estados fisiopatológicos que afectan de manera frecuente a los lactantes prematuros. Es fundamental, en todos los casos, llevar a cabo una consideración detallada de las posibles causas, especialmente cuando se observa un incremento inesperado en la frecuencia de los episodios de apnea y/o bradicardia.

Patologías del sistema nervioso central, particularmente hemorragia intracraneal pueden precipitar apnea en el lactante prematuro.

Las infecciones (bacteriemia posiblemente acompañada por meningitis) pueden causar patrones respiratorios inestables, y deben ser una indicación de realizar estudios para pesquisa de sepsis e iniciar tratamiento antibiótico.

A menudo, se incrimina al reflujo gastro-esofágico (RGE) como causa de apnea neonatal. Sin embargo, se debe tener precaución en atribuir la apnea al reflujo. A pesar de la

coexistencia frecuente de apnea y RGE en lactantes prematuros, las investigaciones en cuanto al momento del reflujo en relación con los eventos apneicos indican que ambos por lo común no están relacionados de manera temporal. Los estudios de monitoreo han demostrado que cuando se observa una relación entre el reflujo y la apnea, la apnea suele preceder en vez de seguir al episodio de reflujo. Esto sugiere que, en algunos lactantes la pérdida de las descargas neuronales respiratorias puede estar acompañada de una disminución en el tono del esfínter esofágico inferior y resultar en reflujo. Además, se ha documentado en forma reciente que cuando estos eventos coinciden, no existe evidencia de que el RGE prolongue la duración de la apnea concurrente. Aunque los experimentos fisiológicos en modelos animales revelan que el reflujo del contenido gástrico en la laringe induce apnea refleja, no existe una evidencia clara de que el tratamiento del reflujo afecta la frecuencia de la apnea en la mayoría de los lactantes prematuros. De esta manera, el tratamiento farmacológico para el reflujo con agentes que disminuyen la acidez gástrica o aumentan la motilidad intestinal deben quedar reservados para aquellos prematuros que exhiben signos de emesis o regurgitación con las comidas, más allá de que la apnea está presente o no.

Las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), en especial las de la vía aérea superior (VAS), son de difícil diagnóstico y requieren la intervención de un equipo multidisciplinario.

El reflujo puede ser tanto desencadenante como factor agravante de múltiples enfermedades de la VAS, recidivantes o crónicas. La mayoría presenta síntomas intermitentes con escasa respuesta a los tratamientos convencionales. La sospecha de la posible asociación de estas patologías con reflujo y el concepto de reflujo oculto (sin síntomas evidentes) son necesarios para establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Kennedy describió, en 1962, la presencia de manifestaciones respiratorias en pacientes con ERGE sin los síntomas digestivos habituales.

El reflujo faringolaríngeo o supraesofágico (RFL o RSE), término introducido por James Koufman en 1988, ocurre cuando el contenido gástrico refluye más allá del esófago hacia la orofaringe y nasofaringe y producen síntomas y daño tisular relacionados con la exposición directa al contenido gástrico (ácido/pepsina) o mediados por reflejos vagales.

Últimamente, se tiende a considerar al RFL como una entidad diferenciable del reflujo gastroesofágico (RGE) (**Tabla 1**).

TABLA 1. Diferencias entre RFL y RGE

	RFL	RGE
1) Comportamiento	- principalmente de pie - períodos cortos de exposición ácida	- principalmente en decúbito supino - períodos más prolongados de exposición ácida
2) Fisiopatología	- disfunción del EES (UES) - motilidad esofágica normal	- disfunción del EEI (LES) - dismotilidad esofágica
3) Manifestaciones clínicas	- síntomas faríngeos, laríngeos, óticos (la mayoría con pocos síntomas esofágicos) - pueden no correlacionarse con pH-metría de un canal	- principalmente esofágicos - se correlacionan con pH-metría
4) Tratamiento	- menor predicción sobre respuesta terapéutica	- respuesta satisfactoria al tratamiento ²

La incidencia de RFL en niños no está estudiada; en adultos, se estima que constituyen entre el 4 y el 10% de las consultas otorrinolaringológicas. Algunos pacientes presentan tanto RFL como RGE, aunque sólo el 20-40% de aquellos con manifestaciones ORL en los que se sospecha reflujo tienen síntomas digestivos clásicos.

Estudios en población adulta demuestran que solamente el 20% de los pacientes con RFL documentado tienen esofagitis. Esto confirmaría la sospecha de que los mecanismos de producción y las manifestaciones difieren en ambas entidades.

REFERENCIAS

- Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988; 112: 847-58. [[Links](#)]
- Comes H, Lallemand P. Infant apnea and gastroesophageal reflux. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 8-11. [[Links](#)]
- Ramet J. Cardiac and respiratory reactivity to gastroesophageal reflux: experimental data in infants. *Biol Neonate* 1994; 65: 240-6. [[Links](#)]
- Simpson H, Hampton F. Gastroesophageal reflux and the lung. *Arch Dis Child* 1991; 66: 277-83. [[Links](#)]
- See CC, Newman LT, Berezin S, Glassman MS, Medow MS, Dozor AJ et al. Gastroesophageal reflux-induced hypoxemia in infants with apparent life-threatening events. *Am J Dis Child* 1989; 143: 951-4. [[Links](#)]
- Boyle JT, Tuchman DN, Altschuler SM, Nixon TE, Pack AI, Cohen S. Mechanisms for the association of gastroesophageal reflux and bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: S16-20. [[Links](#)]
- Journal of the Arab Neonatology Forum Vol 2 Issue 3, December 2005
- Grisemer AN. Apnea of prematurity; current management and nursing implications. *Pediatric Nursing* 1990; 16: 606-611.
- Jones RAK. Apnoea of immaturity. 1. Controlled trial of theophylline and face mask continuous positive airways pressure. *Arch Dis Child* 1982;57: 761-765.

MESA REDONDA Alergia a Drogas. ALERGIA A MEDICAMENTOS, ALGORITMO

Dr. Luis Daniel Berrutti

Médico Especialista en Alergia e Inmunología, Neumonólogo
Encargado del Grupo de Alergia del Hospital Parmenio Piñero
Ex Presidente de AAIBA
Subdirector de la carrera para médicos Especialistas en Alergia e Inmunología AAIBA/UBA

Las alergias a medicamentos son causa de enfermedad, constituyendo aproximadamente un 3% de las consultas en los servicios de la especialidad. Un 15% al 30% de la población sufre, ha sufrido o cree sufrir una reacción alérgica a algún fármaco y esta cifra va en aumento por la aparición de drogas aparentemente nuevas con nombre genérico cambiado o con reacción cruzada a drogas viejas.

En la práctica diaria los antecedentes de reacciones adversas a drogas constituyen un problema frecuente, tanto en el consultorio como en las guardias, crean dudas y temor acerca de la conducta a seguir ante la indicación de una terapéutica medicamentosa tanto para el paciente como para el profesional. Esto se debe en parte a la falta de formación en el pregrado este tema.

La mayor parte de los casos se puede resolver apelando al sentido común, y al conocimiento farmacológico.

Todos los medicamentos al ser administrados en dosis y en vías adecuadas producen efectos que son los esperados y beneficiosos (acción terapéutica) pero a su vez pueden inducir otros efectos inesperados e indeseables (reacción adversa).

La frecuencia de complicaciones durante el tratamiento farmacológico se estima en el 1 al 15% según diversos autores; en el medio quirúrgico se reporta una mortalidad inducida por fármacos del 0,01 % mientras, en el ámbito médico aumenta hasta el 0,1%. *Las reacciones inmunoalérgicas representan el 5 al 10% del total de todas las reacciones adversas a los medicamentos.*

Las reacciones adversas a medicamentos en general, constituyen un problema que no se incluye en la mayoría de los contenidos curriculares de las carreras de Medicina, provocando esto, una diversidad y confusión de criterios sobre como afrontar el tema.

Una reacción adversa a drogas, puede definirse como cualquier respuesta no deseada y no esperada, que ocurre con la dosis de una droga apropiada para la terapéutica, diagnóstico o profilaxis del paciente.

REACCIONES INDEPENDIENTES DEL FÁRMACO

- a) Fobia medicamentosa
- b) Reacciones vasovagales
- c) Enfermedades concomitantes

REACCIONES DEPENDIENTES DEL FÁRMACO

I - PACIENTES NO SUSCEPTIBLES

- a) Toxicidad
- b) Efectos colaterales
- c) Efectos secundarios
- d) Interacciones farmacológicas
- e) Efectos teratogénicos y carcinogénicos
- f) Reacciones relacionadas con enfermedad

II PACIENTES SUSCEPTIBLES

- a) **Intolerancia:** Efecto característico farmacológico de una droga pero cuantitativamente aumentado.
- b) **Idiosincrasia:** Respuesta inesperada que difiere de sus acciones farmacológicas esperadas y simula hipersensibilidad.
- c) **Alergia:** Respuesta inmune a una droga después de una exposición anterior a la misma droga o a una sustancia inmuquímica relacionada, que produjo la formación de anticuerpos específicos, o de linfocitos T sensibilizados.
- d) **Pseudoalergia:** Reacción generalizada inmediata que involucra la degranulación mastocitaria por un mecanismo independiente de la inmunoglobulina E (IgE).

CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A FÁRMACOS

- a) Contacto previo.
- b) Período libre.
- c) Dosis desencadenante. La primera dosis se puede tolerar, salvo en las reacciones anafilácticas, los síntomas aparecen tras la primer semana de tratamiento continuo. En la reexposición, los síntomas son más precoces.
- d) Las reacciones son dosis independiente.
- e) Las manifestaciones clínicas no asemejan a los efectos farmacológicos generales del medicamento. Están limitadas a un número pequeño de síndromes que suelen considerarse de tipo alérgico.
- f) Implicadas estructuras inmunológicas (células o anticuerpos) que reaccionan en forma específica con grupos químicos definidos.

- g) Se presentan en un pequeño grupo de la población.
- h) Reproducción de la misma reacción al administrar una cantidad pequeña del fármaco ó fármacos sospechosos de estructura química similar (reacción cruzada).
- i) Puede presentarse Eosinofilia.
- j) La reacción cede al suspender la medicación.

Es imprescindible tener en cuenta que:

- 1) No toda reacción adversa es alérgica.
- 2) Toda reacción alérgica se refiere a un determinado grupo químico.
- 3) No puede haber reacción alérgica sin un contacto previo, aunque sea en forma insospechada (contacto sensibilizante).

Dada la necesidad de que se realicen adecuadamente los estudios de detección y prevención de reacciones adversas a drogas y alergenicos potencialmente mortales, se sugiere la utilización de los siguientes algoritmos y formularios de uso actual en el Hospital Parmenio Piñero.

El primer formulario es el instructivo para profesionales, válido para penicilina y orientativo para los demás medicamentos, el segundo es el que llena el médico que receta y se le entrega al paciente y que puede guardar en un libro foliado el personal de enfermería que aplique el medicamento y el tercero, es el que debería usarse para remitir un paciente con antecedente de alguna reacción adversa aportando datos vitales sobre la composición del producto y describiendo el cuadro clínico.

Luego está la ultima normativa sobre Consentimiento Informado **“FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA PRÁCTICAS ESTÁNDAR” Anexo Resolución 356-MSGC/09** que es de uso actual en todos los hospitales del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y su normativa precursora, la Resolución 435/89 que explica en forma concisa, la forma de proceder ante un adulto que puede estar: Consciente o inconsciente, incapaz o discapacitado, o en el caso de menores de edad, que se encuentren acompañados o solos.

Resulta conveniente recordar que la última modificación del consentimiento incluye la firma de un tercero que cumpla el papel de testigo.

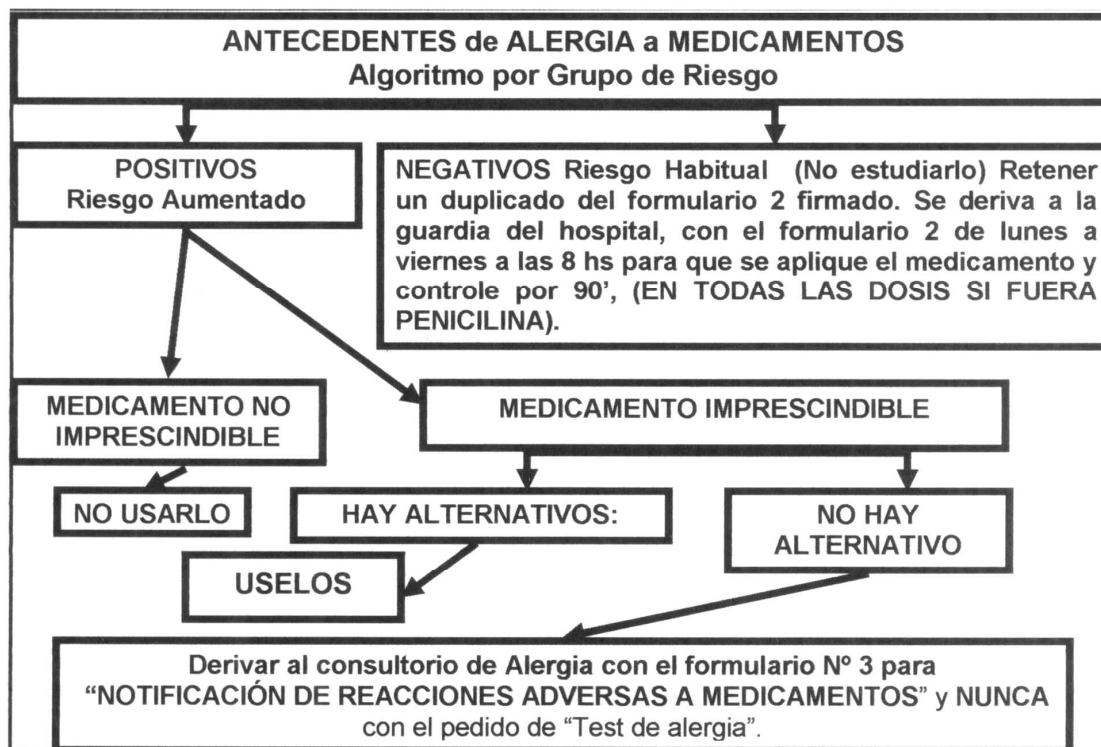
Son herramientas que pueden ser usadas en el ámbito privado y espero que puedan ser utilizadas por los colegas.



GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS
PARMENIO T. PIÑERO
INSTRUCTIVO SOBRE SENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS
(Para profesionales)

Cómo enviar un paciente para inyectarse penicilina:

1. Se debe hacer el interrogatorio del formulario N° 2 denominado **"VALORACIÓN DE FACTORES DE RIESGO a medicamentos"** al paciente y escribir el grado de riesgo de puño y letra al final según fueron las respuestas del paciente por duplicado, deben firmarlas ambos como declaración jurada y conservarse el duplicado con firma original.
2. Si el puntaje es de **"Riesgo Habitual"** (No existe población sin riesgo) debe ser enviado a la guardia del Hospital de lunes a viernes a las 8 hs para que se aplique el medicamento y controle por 90', con el formulario N° 2 (**EN TODAS LAS DOSIS**).
3. En caso de **"Riesgo Aumentado"**, usar un antibiótico de alternativa o consultar con infectología.
4. Si no hay alternativo y se considera necesario, consultar con el servicio de Alergia e Inmunología Clínica derivando al paciente con el formulario N° 3 para **"NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS"** y **NUNCA** con el pedido de "Test de alergia".





GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL PARMENIO T. PIÑERO

VALORACIÓN DE FACTORES DE RIESGO A MEDICAMENTOS EN GENERAL
Modificado de Dozo y Lucena

1. A. F. D. A. Antecedentes de Familiares Directos de Alergia:
 - a. No presenta Negativo = 0
 - b. Si presenta Positivo = 1
2. A. P. A. Antecedentes Personales Alérgicos:
 - a. No presenta Negativo = 0
 - b. Si presenta Positivo = 1
3. A. P. R. A. D. Antecedentes personales de reacciones alérgicas a drogas
 - a. Para ningún grupo farmacológico = 0
 - b. Para un solo grupo farmacológico = 1
 - c. Para dos o más grupos farmacológicos = 2
4. A. P. R. A. D. E. Antecedentes personales de reacción alérgica con la droga específica (Que se habrá de prescribir)
 - a. Nunca estuvo expuesta al fármaco = 0
 - b. Recibió pero no refiere reacción = 0
 - c. Reacción leve = 1
 - d. Reacción grave = 2
5. E. P. A. B. Edad y patología de base:
 - a. Menor de 60 años compensado = 0
 - b. Mayor de 60 años descompensados = 1

Puntaje obtenido:.....

- 0 a 1 puntosRiesgo habitual
- 2 o más puntosRiesgo Aumentado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A solicitud del Dr. se me aplicará el medicamento:
..... en la guardia del Hospital,
evaluando reacciones locales y/o generales.

Declaro que:

- Fui informado de que no es descartable la posibilidad de aparición de reacciones adversas durante el tiempo de control, de intensidad no predecible.
- Todo esto me fue interrogado e informado, se respondieron todas mis preguntas y acepto la aplicación del medicamento.-
- Acepto el cumplimiento del tiempo de control durante 90 minutos y no puedo retirarme sin avisar al médico y/o enfermero encargado.

Firma y sello del Medico solicitante

Firma, aclaración y DNI del paciente

Formulario Nº 3 de interconsulta para el consultorio de Alergia



GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS
PARMENIO T. PIÑERO

FICHA DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS

Objetivos: Implantar y mantener el funcionamiento del sistema de fármaco vigilancia, promoviendo el uso racional de los productos medicinales.

Datos del Paciente.

Nombre: _____ **Edad:** _____ **Sexo:** _____ **Peso:** _____ **Altura:** _____

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:	
Asma	Reacciones Vasculíticas
Rinitis	Síntomas Cardiovasculares
Síntomas oculares	Shock Anafiláctico
Fiebre	Síntomas Gastrointestinales
Discrasias Sanguíneas	Alteraciones Renales
Trastornos Hepáticos	Enfermedades del Suero
Disturbios Hormonales	Síndrome Mononucleosis -
Neumonitis	Exantema morbiliforme
Infecciosa Like	Erupción Liquenoide
Urticaria Angioedema	Reacción Simil Lupus
Erupción Fija por Drogas	Síndrome de Steven Jonson
Cambios Pigmentarios	Necrólisis
Erupciones Acneiformes	Necrólisis Epidérmica Tóxica
Fotosensibilizad	Otras (Especificar)
Eritema Polimorfo	

LOCALIZACIÓN:	
Cabeza.	Cuello.
Tronco.	Extremidades Superiores.
Extremidades Inferiores.	Genitales.
Otras (Especificar):	Mucosas.

FECHA: / /	FÁRMACOS			
NOMBRE COMERCIAL	P. ACTIVOS	Dosis/VIA	COMIENZO del uso	FIN TERAPÉUTICO

Consideración de la Reacción:

Comienzo de la reacción: / /

Resultado: Recuperado. No recuperado. Desconocido. Fatal

Reexposición al Fármaco: Si No

Diagnostico: Se consultó con alergista: Si No

Otras Observaciones:

Anticonceptivos	Si.... No	Droga-dependencia	Sí.... No
Alergia a droga	Si.... No	Tabaco	Si.... No
Alcohol	Si.... No	Embarazo	Si.... No
Terapia alternativa	Si.... No		

Datos Profesionales del Médico tratante:


Apellido y

Nombre: _____

Lugar de Trabajo: _____ Especialidad: _____

Domicilio: _____ Teléfono: _____

ANEXO - RESOLUCIÓN N° 356-MSGC/09

 <p>GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES MINISTERIO DE SALUD</p> <p>CONSENTIMIENTO INFORMADO Resolución N° /MSGC/09 - Ley N° 153 - Decretos N° 208/01 y N° 2316/03</p> <p>HOSPITAL:</p>	<p>H. Clínica N°</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%; text-align: center;">D</td> <td style="width:33%; text-align: center;">M</td> <td style="width:33%; text-align: center;">A</td> </tr> <tr> <td style="height: 40px;"></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	D	M	A			
D	M	A					
<p>A Datos del paciente:</p> <p>Nombre y apellido:</p> <p>Documento de Identidad</p>							
<p>LEER CON ATENCIÓN</p>							
<p>Este formulario contiene la información que suministra el médico sobre el estado de salud del paciente (el diagnóstico presunto o de certeza), el tratamiento que se aconseja o indica y los beneficios buscados; los riesgos típicos que presenta ese tratamiento, algún otro tratamiento o ningún tratamiento; finalmente la aceptación de la propuesta y su autorización para llevarlo a cabo o su rechazo. El presente formulario será firmado por el paciente, si no pudiera, el pariente más cercano o persona autorizada. En el reverso se encuentran las instrucciones para completar los espacios.</p>							
<p>B Diagnóstico:</p> <p>.....</p> <p>.....</p>							
<p>C Tratamiento y/o práctica propuestos:</p> <p>.....</p> <p>.....</p>							
<p>D Beneficios buscados:</p> <p>.....</p>							
<p>E Riesgos típicos del tratamiento o práctica propuestos:</p> <p>.....</p> <p>.....</p>							
<p>F Alternativas al tratamiento o práctica propuestos:</p> <p>.....</p>							
<p>G Manifestación de aceptación o rechazo: HE COMPRENDIDO LA EXPLICACIÓN Y</p> <p>ACEPTO - RECHAZO EL TRATAMIENTO (tachar lo que no corresponde)</p> <p>Firma y Aclaración</p>							
<p>H Observaciones y preguntas:</p> <p>.....</p> <p>.....</p>							
<p>I Firmas (aclarando nombre y apellido):</p> <table style="width:100%; margin-top: 20px;"> <tr> <td style="width:25%; text-align: center;"> <p>.....</p> <p><i>Paciente o Familiar</i></p> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> <p>.....</p> <p><i>Testigo - DNI</i></p> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> <p>.....</p> <p><i>Médico del equipo Tratante</i> N° de Matrícula</p> </td> <td style="width:25%; text-align: center;"> <p>.....</p> <p><i>Jefe de Servicio</i> N° de Matrícula</p> </td> </tr> </table>		<p>.....</p> <p><i>Paciente o Familiar</i></p>	<p>.....</p> <p><i>Testigo - DNI</i></p>	<p>.....</p> <p><i>Médico del equipo Tratante</i> N° de Matrícula</p>	<p>.....</p> <p><i>Jefe de Servicio</i> N° de Matrícula</p>		
<p>.....</p> <p><i>Paciente o Familiar</i></p>	<p>.....</p> <p><i>Testigo - DNI</i></p>	<p>.....</p> <p><i>Médico del equipo Tratante</i> N° de Matrícula</p>	<p>.....</p> <p><i>Jefe de Servicio</i> N° de Matrícula</p>				

015/G/0015

RESOLUCION 435 AUTORIZACION PARA PRACTICAS MEDICAS



Dres. Berrutti Luis-Edjin Claudia. H. PIÑERO 1995

INTOLERANCIA A AINE

SEGURIDAD DEL USO DE INHIBIDORES DE LA COX2 Y DE ANTIINFLAMATORIOS ENZIMÁTICOS

Dr. Claudio Fantini

AINE: Grupo de agentes de estructura química diferente cuyo efecto primario es impedir la síntesis de prostaglandinas, inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX). Son las drogas más vendidas en el mundo, por prescripción médica o automedicación

Las **PROSTAGLANDINAS** son un grupo de compuestos lipídicos derivados, por acción enzimática, de ácidos grasos, y que tienen importantes funciones en el organismo. Se encuentran en prácticamente todos los tejidos y órganos.

- Cumplen una función autocrina y paracrina.
- Actúan en las células a través de receptores.

Prostaglandinas: Funciones

- Citoprotección gástrica
- Regulación del flujo sanguíneo y función renal
- Regulación de la función plaquetaria
- Son mediadores de la producción de fiebre, dolor e inflamación (COX2).

La COX1 es una Isoenzima constitutiva presente en casi todos los tejidos (> en Estómago, Riñón, endotelio y plaquetas), mientras que COX2 es una Isoenzima inducible en respuesta a citoquinas, promotores tumorales, factores de crecimiento, etc

CLASIFICACIÓN de los INHIBIDORES DE LA COX

INHIBIDORES DÉBILES DE LA COX: Acetaminofeno, salsalato, salicilato sódico.

INHIBIDORES COX1/COX2: AAS, Piroxicam, Indometacina, sulindac, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ácido mefenámico, diclofenac, ketorolac, nabumetona, fulbiprofeno

INHIBIDORES DE COX2

Preferenciales: mejores inhibidores de COX2 que de COX1 (**dosis/dependiente**)

Meloxicam: 3 a 77 veces > Selectividad

Nimesulide: 5 a 16 veces > Selectividad

Específicos (dosis independiente)

Celecoxib: 375 > Selectividad

Rofecoxib: 800 > Selectividad

Los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen efectos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorias similares a los AINE tradicionales.

Mantienen poco o ningún efecto uricosúrico y de antiagregación plaquetaria.

Facilitan la trombogénesis.

Los INHIBIDORES COX2 **No** están exentos de toxicidad gastrointestinal, aunque reducirían el riesgo de complicaciones graves.

Esto debe confirmarse en tratamientos a largo plazo. Modifican la función renal, pues la COX2 se expresa principalmente en el riñón y su bloqueo se asocia con edemas, hiperpotasemia, hipertensión e insuficiencia renal.

Debido al elevado riesgo de episodios trombóticos y reacciones dermatológicas graves se retiraron del mercado el rofecoxib y valdecoxib (FDA y EMEA)

El ESTUDIO VIGOR: VIOXX GASTROINTESTINAL OUTCOMES RESEARCH: (8076 Ptes. Rofecoxib vs. Naproxeno)

Observó mayor riesgo de infarto de miocardio con el uso de rofecoxib (Este riesgo es mayor si se usa a altas dosis).

Respecto del CELECOXIB, el CLASS: Ensayo clínico a doble ciego, aleatorizado, controlado, en el que participan 8059 pacientes que tomaron 400 mg de celecoxib 2 veces al día, 800 mg de ibuprofeno 3 veces al día o 75 mg de diclofenac 2 veces al día **NO** muestra diferencias significativas en el número de episodios cardiovasculares entre el celecoxib y los AINE con los que se compara.

Pero esto posiblemente se deba al uso de AAS a dosis bajas o a las diferencias farmacológicas de los AINE usados como control en los dos estudios.

INHIBIDORES COX2

La modificación de la ficha técnica de celecoxib y rofecoxib contraindica estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave y se recomienda precaución en pacientes hipertensos.

ETORICOXIB

Indicaciones y dosificación autorizada:

- Artrosis (osteoartritis) dosis de 30 a 60 mg una vez al día.
- Artritis reumatoide, dosis de 90 mg una vez al día.
- Artritis gotosa (en plazos breves), dosis de 120 mg una vez al día.

ETORICOXIB

Contraindicaciones:

No prescribir Etoricoxib en pacientes con enfermedad cardiovascular, cardiopatía isquémica o enfermedad cerebro vascular, ni en pacientes con enfermedad arterial periférica (“ALERTA DIGEMID N° 35 – 2009.Perú”)

INHIBIDORES DE LA COX2:

CONCLUSIONES

Inhibidores selectivos de la COX-2

INHIBIDORES DE LA COX2

Debe evitarse su uso indiscriminado y hay que estar atentos ante la posibilidad de efectos adversos inesperados. El posible riesgo cardiovascular puede ser un ejemplo de ellos.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 poseerían capacidad para prevenir la aparición de cáncer, frenar el crecimiento tumoral y reducir la diseminación a distancia.

HIPERSENSIBILIDAD A AINEs

ALERGIA: IgE específica, reacción limitada a una sola droga, dosis independiente.

INTOLERANCIA O IDIOSINCRASIA (pseudoalergia): Mecanismo no del todo conocido, ausencia de IgE específica, desencadenada por 2 ó más AINE, dosis dependiente.

Por otra parte la **NOMENCLATURA DE LA WAO**, habla de:

(1) Hipersensibilidad Alérgica:

Reacciones inmediatas (Mediadas por IgE): urticaria, angioedema, broncospasmo, anafilaxia.

Reacciones demoradas (Mediadas por linfocitos): Dermatitis y fotodermatitis de contacto, Exantema fijo, necrólisis epidérmica tóxica, Stevens Johnson, Pustulosis eritematosa generalizada aguda, etc.

(2) Hipersensibilidad No Alérgica.

Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina -EREA- (asma, rinosinusitis, poliposis nasal e hipersensibilidad a AAS)

Urticaria/Angioedema

Anafilaxia no alérgica

Meningitis aséptica

Neumonitis por hipersensibilidad

PREVALENCIA de la Hipersensibilidad a AINE

Las reacciones cutáneas inducidas por AINE ocurren en 0,3 a 0,5% de la población general

El asma inducido por aspirina se da en 5 a 20% de asmáticos adultos

En pacientes con asma grave y poliposis nasal, la incidencia de intolerancia a ASA o AINE puede llegar a 78%

DIAGNÓSTICO

INTERROGATORIO

-Relación temporal administración droga/inicio de síntomas

-Recurrencia de síntomas ante reexposiciones a la misma droga u otros inhibidores de COX

Diagnóstico de Reacción Adversa a Medicamentos

Estudios In vitro

RAST: útil en reacciones mediadas por IgE

Test de degranulación de Basófilos Humanos (TDBH)

Test de activación de Basófilos (TAB)

TEST DE PARCHE (útil en la intervención de linfocitos, reacciones tardías)

TEST de PROVOCACIÓN PROGRESIVA CONTROLADA ORAL (patrón oro para el diagnóstico)

En la actualidad no existe ningún test in vitro que tenga un porcentaje de predictibilidad del 100 %, por lo tanto estas pruebas, si bien son de utilidad como orientación, solo revisten un rol complementario para el diagnóstico.

HIPERSENSIBILIDAD AINE

De 953 pacientes tratados con rofecoxib en 15 estudios, 28 presentaron urticaria o angioedema (2.9%).

De 437 sujetos que recibieron celecoxib en 7 estudios, 20 (4.5%) presentaron reacciones de hipersensibilidad.

De 56 pacientes tratados con etoricoxib, 4 presentaron episodios de urticaria o angioedema (7.1%).

Test de provocación Progresiva Controlada Oral: 38 PACIENTES CON INTOLERANCIA AINE

Un paciente sufrió urticaria con celecoxib

Todos toleraron meloxicam

(An. Med. Interna (Madrid) v.25 n.4 abr. 2008)

TOLERANCIA A MELOXICAM

Los 20 pacientes toleraron el medicamento sin presentar síntomas cutáneos, cardiocirculatorios ni respiratorios en ninguna de las fases del estudio. (22,5 mg dosis acumulada)

G. Gala Ortiz, et al Alergol Inmunol Clin 2003; 18: 275-279

HIPERSENSIBILIDAD A AINE: CONDUCTA

Los inhibidores selectivos de la COX2 son relativamente más seguros en esta población , pero se debe hacer el TPPC oral para determinar la tolerancia individual en cada paciente

ANTIINFLAMATORIOS ENZIMÁTICOS

En general se obtienen de bacterias o vegetales.

Sólo poseen efecto antiinflamatorio, fibrinolítico y casi nada analgésico.

Los más conocidos son:

- quimiotripsina, tripsina, bromelina, papaína, estreptoquinasa (endopeptidasas, porque hidrolizan uniones peptídicas internas y polipeptidos)
- estreptodornasa (exopeptidasa: hidroliza dipéptidos y aminoácidos terminales)

- alfa-amilasa (hidroliza polisacáridos y disacáridos)
- hialuronidasa

Actuarían sobre la microcirculación mejorando la eliminación de desechos y normalizando el aporte de oxígeno y nutrientes en el tejido afectado.

Facilitarían la degradación de las proteínas plasmáticas presentes en los tejidos desestructurados durante la inflamación aguda.

Presentan baja absorción gastrointestinal (amilasa, 44%; bromelina, 39%; quimotripsina, 16%; pancreatina, 19%; papaína, 7%; tripsina, 28%; rutina, 10%).

Podrían tener actividad fibrinolítica, por lo que se debe tener cuidado en pacientes anticoagulados

En **raros casos** pueden producir cuadros de hipersensibilidad.

No son de uso masivo.

No presentan reacción cruzada con los otros AINE.

ANESTÉSICOS LOCALES

Dra. Lidia Elena Tricio

Especialista en Anestesiología y en Alergia e Inmunología.
Médica del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Fernández.
Vicepresidente de AAIBA.

Los anestésicos locales son fármacos muy usados actualmente en Odontología y en ciertas áreas de la medicina.

Si bien habitualmente estos fármacos son bien tolerados, su uso puede generar reacciones adversas de diverso tipo y severidad. La frecuencia de las mismas se sitúa en el orden de 1/100.000 a 1/200000.

La verdadera incidencia de reacciones alérgicas se desconoce, aunque se consideran poco frecuentes. Aproximadamente las mismas corresponderían a menos del 1% de todas las reacciones. La mayoría de las reacciones adversas son no inmunológicas, sobre todo producidas por causas tóxicas o psicomotoras. No obstante, es habitual en la práctica diaria, que cualquier reacción adversa posterior a una anestesia local sea atribuida en primera instancia a un problema de origen alérgico, lo cual puede generar tanto en el paciente como en el profesional situaciones de temor y angustia y dificultar así el posterior tratamiento.

ESTRUCTURA

Los AL presentan la siguiente composición:

- Porción lipofílica
- Cadena intermedia
- Porción hidrofílica

La cadena lipofílica determina la liposolubilidad y penetrabilidad, y de acuerdo a sus características los anestésicos se clasifican en 2 grupos:

GRUPO ÉSTER

Del ácido paraaminobenzoico:

Benzocaína

Procaína

Tetracaína

Del ácido benzoico:

GRUPO AMIDA

Lidocaína

Carticaína

Mepivacaína

Prilocaína

Bupivacaína

Piperocaína

Ropivacaína

Proparacaína

Etidocaína

El primer grupo va a ser metabolizado por esterasas que se encuentran circulando en plasma (entre ellas la colinesterasa sérica) que, rápidamente los hidrolizan desdoblándolos en PABA y otros metabolitos. Se debe tener en cuenta que la mayoría de las reacciones alérgicas provocadas por estos anestésicos obedecen a cuadros de hipersensibilidad frente a dicho ácido. Los anestésicos de este grupo presentan reacciones cruzadas con:

- -colorantes diazoicos
- -pomadas y cremas con parabenos
- -tinturas capilares con parafenilendiamina
- -sulfamidas
- -ácido paraminosalicílico
- -antidiabéticos orales
- -ATB
- -diuréticos tiazídicos

Las drogas del segundo grupo resultan metabolizadas por las amidasas a nivel hepático (metabolismo microsomal) por lo cual hay que ser cuidadosos en su administración en pacientes con falla hepática. Son menos alergénicos que los anestésicos del primer grupo y en el presente son los más utilizados.

En cuanto a la excreción, la mayor parte de los metabolitos de ambos grupos se eliminan por riñón; muchos pueden resultar tóxicos, por lo que es necesario tener en cuenta la función renal del paciente al utilizarlos.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Tópica

En infiltraciones y bloqueos:

En estos casos se puede agregar un vasoconstrictor excepto en las siguientes situaciones:

- circulación terminal
- hipertiroidismo
- tratamiento con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa y fenotiazinas
- glaucoma de cámara anterior

-ciertas patologías cardíacas como taquicardia paroxística, arritmia de alta frecuencia e insuficiencia cardíaca descompensada.

No obstante, en general, la Asociación Americana de Cardiología recomienda el uso de vasoconstrictores con lo cual, el paciente recibe una mejor calidad de analgesia, con menores posibilidades de presentar reacciones por stress y menor incidencia de cuadros de toxicidad.

No está recomendado su uso en pacientes diabéticos y en embarazadas.

Intravenosa:

La procaína puede usarse como anestésico general y la lidocaína como antiarrítmico.

ETIOLOGÍA DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se clasifican en:

No debidas al anestésico

A) Psicomotoras

B) Hiperestimulación simpática endógena o exógena

C) Trauma operatorio

D) Sustancias asociadas

Debidas al anestésico

A) Tóxicas o por sobredosis

B) Idiosincrasia

C) Alérgicas

D) Pseudoalérgicas

1)

A) Psicomotoras

Son las más frecuentes. Algunos las sitúan entre el 1 ó 2% de los tratamientos odontológicos. Su origen se debe al temor del paciente ante la situación en que se encuentra.

Son habitualmente leves y transitorias.

Cuadro Clínico:

- Hiperventilación
- Parestesias
- Hipotensión
- Bradicardia
- Palidez intensa
- Obnubilación
- Pérdida fugaz de conciencia

El cuadro normalmente desaparecerá al colocar al paciente en decúbito supino o en Trendelenburg.

B) Hiperestimulación simpática

De origen endógeno (ansiedad con liberación de adrenalina), o **exógeno** (por exceso de absorción del vasoconstrictor).

Cuadro Clínico:

- Ansiedad
- Temblor generalizado
- Taquicardia
- Aumento de la presión arterial

C) Trauma operatorio

Son las reacciones locales que se producen por toxicidad local o por mala técnica de aplicación. Puede ocurrir hasta enfisema subcutáneo.

D) Sustancias asociadas

Las sustancias conservantes del anestésico, los parahidroxibenzoatos o **parabenos** (metilparaben y propilparaben), además de provocar reacciones irritantes, pueden determinar cuadros de hipersensibilidad retardada, excepcionales casos de alergia verdadera (mediada por IgE) y reacciones pseudoalérgicas, que son las más frecuentes. Están estructuralmente relacionados con el PABA, por lo que van a dar reacción con otros preparados que lo contengan en su composición, como hemos mencionado anteriormente. Los frascos multidosis contienen parabenos. Los anestubos los contenían pero no en la actualidad.

Los **bisulfitos**, utilizados como estabilizantes del vasoconstrictor, pueden provocar cuadros de urticaria, edema, síncope, incluso broncoespasmo. En algunos raros casos el cuadro es debido a alergia verdadera.

Hay que pensar en reacción adversa a las sustancias asociadas cuando se presenta reacción a más de un anestésico local.

También debemos recordar como reacciones a sustancias asociadas las que se producen por los vasoconstrictores, cuyos síntomas veremos más adelante.

Además, es importante tener en cuenta que, aunque no se hallen dentro de la ampolla del anestésico, pueden actuar otras drogas capaces de generar reacciones adversas. Por ejemplo, el paciente puede estar recibiendo, además de su medicación habitual, otros fármacos por razones circunstanciales como en los tratamientos odontológicos en que suelen indicarse entre otros, antibióticos y antiinflamatorios.

Tener presente al mismo tiempo la posibilidad de reacciones por látex y por desinfectantes y/o sustancias utilizadas en Odontología es de buena práctica

2)

A) Tóxicas

Por exceso de administración o por aplicación dentro de un vaso sanguíneo. Son muy frecuentes.

Cuadro Clínico

SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES:

- Disminución de la excitabilidad, frecuencia, y fuerza contráctil, con vasodilatación arteriolar que conduce a:
- Hipotensión
- Bradicardia
- IAM
- Paro cardiorrespiratorio

SÍNTOMAS DEL SNC:

- Inquietud y Temblor
- Hormigueo de labios
- Alucinaciones
- Logorrea
- Diplopía y Nistagmus
- Náuseas y Vómitos

- Mioclonías
- Convulsiones generalizadas

Las manifestaciones son variables según la cantidad de anestésico que pase a sangre. Tener en cuenta, además de las dosis correspondientes, la velocidad de administración, la posibilidad de una inyección intravenosa inadvertida, y si los tejidos están lacerados por el nivel de absorción.

B) Idiosincrasia

Metahemoglobinemia por prilocaína, benzocaína y procaína.

También se incluyen en este ítem reacciones de taquicardia e hipertensión arterial producidas por pequeñas dosis de lidocaína.

C) Alérgicas

Pueden ocasionar:

- REACCIONES LOCALES:

Por hipersensibilidad inmediata (reacción tipo I):

Generalmente se trata de áreas induradas, eritematosas y pruriginosas que aparecen a los 10 a 15 minutos. A veces comprometen también mucosas.

Por hipersensibilidad retardada (reacción de tipo IV):

Pueden ocurrir en ocasiones cuadros de dermatitis de contacto por este mecanismo. Generalmente se deben al uso reiterado de preparaciones tópicas que contienen anestésicos locales por ejemplo en tratamientos con antihemorroidales.. No habría riesgo de reacción sistémica según varios estudios realizados, al enfrentarse el paciente al anestésico que provocó la reacción tardía.

En ocasiones se han descrito cuadros de estomatitis severos, con dificultad deglutoria y respiratoria, por un mecanismo de tipo IV.

- REACCIONES GENERALES:

Mediadas por IgE (tipo I). Estos productos son compuestos de bajo peso molecular, que se comportan como haptenos. Son reacciones excepcionales.

Cuadro Clínico

- Urticaria

- Angioedema
- Broncoespasmo
- Shock anafiláctico

D) Pseudolérgicas

Producidas por activación del complemento, degranulación directa o por algún otro mecanismo que produzca liberación de mediadores celulares desde los mastocitos y basófilos. El simple stress del paciente muchas veces puede provocar liberación de histamina en forma considerable. El cuadro clínico es indistinguible con respecto al anterior.

DIAGNÓSTICO

1) INFORME DEL MÉDICO U ODONTÓLOGO

2) HISTORIA CLÍNICA

Debe estar dirigida a identificar el tipo de reacción adversa y el fármaco involucrado

Detallar si es posible:

Nombre del anestésico; cantidad, si es conocida; síntomas; tiempo de aparición y duración de los mismos; exposición previa a ese AL; antecedentes de otras reacciones adversas a drogas; antecedentes de alergia y de otras patologías. Pueden no existir factores de riesgo para las reacciones inmediatas.

Hay que reconocer primero qué tipo de reacción adversa se produjo. O sea que inicialmente se debe comprobar **responsabilidad**, y luego **tolerancia** a esa u otra droga.

ELECCIÓN DE LA DROGA

Como ya vimos, los anestésicos del grupo I presentan más capacidad antigénica que los del grupo II y reacciones cruzadas entre ellos. En general, no existen reacciones cruzadas entre anestésicos de los grupos I y II. Los anestésicos del grupo II son como dijimos los más utilizados actualmente y los que tienen menor poder de sensibilización.

Si se decide realizar una prueba, tener en cuenta que si existió una reacción a un AL del grupo éster (poco utilizados en la actualidad), o a un AL desconocido, debe hacerse la prueba con un AL del grupo amida elegido al azar. Si el agente sospechoso es del grupo amida, se utilizará otro anestésico diferente perteneciente al mismo grupo. Siempre se sostuvo que los anestésicos del grupo II (amida) no presentan reacción cruzada entre ellos. No obstante, datos recientes han sugerido que la lidocaína, la prilocaína y la mepivacaína que comparten una estructura amídica pueden reaccionar de forma cruzada, lo cual habrá que tenerse en cuenta.

PRUEBAS IN VITRO

Algunos equipos utilizan el test de degranulación de basófilos humanos (**TDBH**). Es una prueba de alta especificidad pero de escasa sensibilidad.

Aunque algunos autores encuentran una alta sensibilidad en estudios como el test de transformación linfoblástica, en la práctica clínica no resulta útil.

No se ha aislado una Ig E específica por lo que no se usan otro tipo de estudios in Vitro.

PRUEBAS IN VIVO

Deben realizarse en un lugar que cuente con todos los recursos humanos y materiales necesarios para reanimar a un paciente si se produce un accidente.

A) Prick-Test e Intradermorreacción

No son demasiado confiables por los posibles falsos negativos y positivos.

Falsos negativos: Son bastante frecuentes

Falsos positivos: Su frecuencia se ubica entre el 10 y el 15%. La I.D.R. con dosis no diluidas del anestésico puede resultar irritante y no tener valor. Sin embargo, en el caso de I.D.R. positivas realizadas con dosis muy diluidas de la droga habrá que considerar la prueba como positiva.

B) Test de Provocación Controlada

Es la técnica más empleada, mediante la cual se va exponiendo al paciente a dosis progresivamente crecientes del anestésico.

Elegir la droga con la que los resultados anteriores fuesen negativos.

Siempre se dijo que el anestésico para la prueba nunca deberá llevar añadidos conservantes ni vasoconstrictores. Ahora muchos sostienen que las reacciones adversas a los vasoconstrictores o a los sulfitos que los estabilizan no son ni lo suficientemente frecuentes ni están tan bien documentadas como para recomendar la evitación de vasoconstrictores en el preparado utilizado para la provocación o para el tratamiento.

El anestésico se administra con intervalos de 15 a 20 minutos y cada 30 minutos a partir de la concentración 1:10 subcutánea.

Hay que colocar una vía de infusión antes del desafío subcutáneo, y mantenerla como mínimo hasta 30 minutos después de la última inyección.

Si la reacción fue tardía, comprobar la reacción negativa de la prueba cutánea a las 24 ó 48 horas antes de proceder a la provocación incremental, y después de ésta antes de hacer uso clínico (Adelman).

Se debe entregar al paciente un informe como el siguiente:

El paciente ha recibido cc del anestésico local sin presentar ninguna reacción adversa, y no muestra un riesgo mayor que la población general de reacción alérgica al mismo.

C) Prueba del Parche

Útil para diagnosticar dermatitis de contacto por ésteres o amidas. Se usa generalmente el anestésico implicado presuntamente en las reacciones que presenta el paciente.

D) Pruebas Diagnósticas para Sustancias Asociadas

- Con respecto al diagnóstico de reacciones adversas a parabenos, se utilizan Prick-Test, I.D.R., y algunos equipos también emplean el TDBH.

- Las reacciones a los bisulfitos utilizados como estabilizantes del vasoconstrictor se presumen por descarte, al resultar negativas las pruebas a A.L. y parabenos. Se confirman realizando provocación oral con dosis progresivas, o bien Prick-Test frente a estas sustancias.

SIMPOSIO 3: NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Test de degranulación y de activación de basófilos ¿Mito o realidad?

Dra. Elena Yeyati

*Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica. Roque Sáenz Peña 1160 1°B (C.P. 1035AAT)
Ciudad de Buenos Aires. Tel/Fax: 4382-8302 / 7093 Correspondencia a: Elena Yeyati.
elenayeyati@yahoo.com.ar*

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata o anafiláctica incluyen la activación de mastocitos y basófilos. Esto trae aparejado la degranulación de estas células con liberación de la histamina preformada en sus gránulos, la síntesis *de novo* de metabolitos lipídicos derivados del ácido araquidónico, como los cisteinil-leucotrienos (o sulfido-leucotrienos), y el aumento de la expresión de determinados marcadores de membrana.

Esta activación puede originarse por la unión de un determinado alérgeno a mastocitos y basófilos sensibilizados con IgE (reacciones de hipersensibilidad de tipo I según la clasificación de Gell y Coombs o reacciones alérgicas propiamente dichas), o también por mecanismos no dependientes de la producción de una IgE específica (reacciones pseudoalérgicas o anafilactoideas).

Mientras que en una respuesta IgE dependiente, la positividad de un test cutáneo (prick test) o la determinación de una IgE específica (RAST) constituyen herramientas diagnósticas de uso frecuente, para el segundo grupo de efectos adversos, otros indicadores biológicos de activación de mastocitos y basófilos deben poder medirse para determinar el agente etiológico de dicha reacción. En estos casos, la estrategia diagnóstica 100% confiable, pero no exenta de riesgos, sigue siendo el desafío o provocación oral con dosis crecientes del producto en cuestión.

En esta charla se presentará la utilidad diagnóstica del Test de degranulación de basófilos (TDBH) en ambos tipos de respuestas y su correlación con la citometría de flujo, según la experiencia en nuestro laboratorio.

Importancia del laboratorio clínico en la evaluación diagnóstica de la hipersensibilidad inmediata (alergia) mediada por IgE.

Dr. Horacio Quevedo

Bioquímico

El diagnóstico de alergia comienza con una historia clínica minuciosa y un examen físico. Una vez que los síntomas compatibles con un trastorno alérgico han sido identificados, un test cutáneo, un análisis de sangre, o ambos para detectar e identificar los anticuerpos IgE alérgeno-específicos, proporcionan la confirmación de la sensibilización, lo que refuerza el diagnóstico.

Las pruebas cutáneas (in vivo) son realizadas por el médico alergólogo, mientras que las pruebas bioquímicas (in vitro) se realizan en el laboratorio clínico.

Los avances tecnológicos en mediciones serológicas de IgE alérgeno-específica han implicado una mayor automatización, con una reproducibilidad mejorada, una mayor cuantificación, mejor sensibilidad y calidad analítica y utilización de extractos alérgicos purificados.

Otros análisis de laboratorio para el diagnóstico de la alergia incluyen la medición de IgE sérica total, determinación de anticuerpos IgG específicos para sustancias orgánicas, enzimas de los mastocitos y los análisis de alérgenos ambientales.

Los alérgenos identificados y purificados son actualmente muy numerosos (aprox 400) y pueden clasificarse en aeroalérgenos (pólenes de árboles, gramíneas y malezas; epitelios y caspa de animales domésticos; ácaros y sustancias orgánicas del polvo doméstico), hongos y mohos, bacterias y parásitos, insectos (venenos y componentes orgánicos), alimentos (la mayoría), drogas, antibióticos (betalactámicos) y tóxicos ocupacionales (látex).

El laboratorio clínico especializado debe contar con un amplio menú de alérgenos (cerca de 100 alérgenos específicos y 20 paneles de mezclas de alérgenos), para medición cuantitativa de anticuerpos IgE alérgeno-específicos en el suero mediante el uso de autoanalizadores de laboratorio última generación, equipamiento que debe estar integrado a las fases pre y post analíticas y controlado mediante un sistema de gestión de calidad con auditorías internas y externas.

En la presentación se comentaran los resultados de las pruebas in vitro y su correlación con otros hallazgos clínicos. Se enunciarán las mejoras del estado del arte en bioingeniería y biotecnología y las tendencias futuras, como la necesaria integración de equipos interdisciplinarios para el abordaje de una creciente demanda de servicios especializados en salud.

ES ÚTIL LA DETERMINACIÓN DE LA IgE ESPECÍFICA?

Dra. Gabriela Feldhaus

Bioquímica.

Sin lugar a dudas, las enfermedades alérgicas son un desafío de Salud Mundial. Cada vez más pacientes son diagnosticados con esta enfermedad.

Según la Organización Mundial de Alergia, actualmente, 2,500 millones de personas sufren de alergia, de las cuales 350 millones padecen asma, y 250.000 mueren cada año.

Muchas veces, la alergia es confundida con resfríos comunes, debido a la similitud de los síntomas. De todas maneras, cuando estos síntomas persisten, probablemente, se trate de alergia y ésta deba ser diagnosticada y tratada.

El diagnóstico precoz y un correcto tratamiento mejoran, notablemente, la calidad de vida del paciente.

La alergia es una respuesta inmune mediada por anticuerpos IgE a una sustancia (alergeno) que, normalmente, no es peligrosa pero que es reconocida por el organismo como extraña. Algunos alérgenos comunes son polen, animales, alimentos, polvo, insectos, metales (sobre todo níquel), y drogas.

En la cascada alérgica, cuando un Linfocito B de nuestro organismo reconoce a un alérgeno, produce anticuerpos IgE. Estos anticuerpos circulan por el torrente sanguíneo; algunos interactúan con la superficie de mastocitos y basófilos presentes en los conductos nasales, pulmones, piel y tracto digestivo. Cuando un alérgeno es reconocido nuevamente, se une a los anticuerpos IgE en la superficie de estas células, produciendo la liberación de múltiples mediadores inflamatorios, incluyendo histamina. Estos mediadores inflamatorios son los que causan los síntomas de la alergia, que varían de leves a severos, hasta incluso la muerte.

La marcha de la alergia describe la progresión de la enfermedad en individuos atópicos. Esta progresión, frecuentemente, comienza con una dermatitis atópica, resfríos recurrentes y trastornos digestivos, durante los primeros años de vida. A la edad de 3 a 7 años, pueden comenzar los trastornos del tracto respiratorio superior, como rinitis y sinusitis, con otitis y conjuntivitis como las complicaciones más frecuentes. La progresión de la alergia termina con asma, enfermedad que, generalmente, se manifiesta entre los 7 y 15 años.

Las estadísticas establecen que la incidencia de asma en niños hasta 4 años aumentó 160% entre los años 1980 a 1998. Además, Möller y colaboradores, demostraron en el año 2002, que la identificación temprana de la enfermedad puede detener la progresión y su morbilidad.

Asimismo, el CDC comprobó en el año 2007, que el 29% de los niños que presentaban alergia a alimentos no tratada, también presentaron asma o alguna otra condición alérgica.

El 90% de los alimentos causantes de las alergias a alimentos son: leche, mariscos, almendras, maní, trigo, huevo, soja y pescado. Las alergias alimentarias afectan al 6% de los niños menores de 3 años, especialmente, a través de la leche y el huevo. Sus síntomas son: malestar en la boca, congestión nasal, dificultades para respirar, dolor abdominal, diarrea, vómitos, vértigo y anafilaxis en casos extremos.

¿Cuál es el gold standard para el diagnóstico de alergia? No existe un solo test considerado como el gold standard. El diagnóstico de alergia debe ser realizado en base a una combinación entre la historia clínica del paciente y los tests in vivo e in vitro existentes.

Según el algoritmo diagnóstico presentado por Bernstein L et al, la historia clínica, junto a los signos y síntomas, son los que definen el diagnóstico de alergia, confirmándose a través de tests diagnósticos in vivo como los tests cutáneos o in vitro como la IgE específica.

Definitivamente, los tests in vivo e in vitro no son reemplazables entre sí, sino que son complementarios, brindando al profesional médico un mayor número de herramientas para un mejor diagnóstico.

Hay factores que influyen en los resultados de las pruebas cutáneas como ser la cantidad de alérgeno inyectado, los extractos utilizados, los fármacos y la reactividad de la piel, sobretodo en edades extremas.

La utilidad de los tests in vitro es fundamental cuando los tests cutáneos están contraindicados (en reacciones alérgicas severas o historia de anafilaxis), cuando existen discrepancias entre la historia clínica y el test cutáneo, para iniciar inmunoterapia, y, sobretodo, en el diagnóstico de lactantes y niños.

Los tests in vitro presentan ventajas muy importantes como no presentar riesgos de efectos adversos, no requerir necesidad de suspender la terapia antihistamínica, son mediciones cuantitativas objetivas, son metodologías no invasivas para el paciente y, a través de una sola muestra de sangre, se pueden obtener múltiples resultados.

Exploremos la evolución de los ensayos desde el desarrollo del RAST original en 1960, su evolución a ensayos de segunda generación con tecnología fluorescente en los años 1990 hasta la introducción de ensayos de tercera generación en el año 2000.

Los primeros ensayos RAST medían cuentas radioactivas por segundo (CPS), emitidas por un anticuerpo marcado isotópicamente y los resultados eran semicuantitativos, ya que no existía disponibilidad de material para calibración. Estos tests eran sumamente incómodos y lentos; para ser incorporados en la rutina del laboratorio.

A pesar de que los primeros ensayos no tenían buena sensibilidad, con un 50% de falsos negativos, el interés en esta tecnología continuó. Más adelante, se demostró que se podría mejorar la sensibilidad duplicando el volumen de muestra, incrementando los tiempos de incubación (de 3 a 18hs) y aumentando los pasos de lavado.

De esta manera se mejoró la sensibilidad, pero a expensas del tiempo y la conveniencia del laboratorio.

La performance y practicidad de estos tests se vio mejorada durante los años '90, a través de nuevos ensayos cuantitativos semiautomáticos. Diferentes tecnologías, como la fluorescencia, mejoraron significativamente la sensibilidad y el tiempo para el primer resultado. Se construyeron curvas de calibración multipunto que posibilitaron las mediciones cuantitativas. A los ojos de los especialistas en alergia, estas mejoras justificaron la designación de estos ensayos como de segunda generación.

Debido a que pudo probarse la mejor sensibilidad y especificidad de los ensayos de segunda, por sobre los de primera generación, investigadores y alergistas reconocieron el potencial de los ensayos in Vitro, los cuales proporcionaban información clínica útil, especialmente por los resultados cuantitativos.

Los ensayos e instrumentos de segunda generación carecían de precisión a bajas concentraciones de IgE específica (concentraciones por debajo de 0.35 kU/L). Debido a esta limitación, los especialistas comenzaron a considerar valores por debajo de este valor de corte como negativos.

Los obstáculos para investigar los efectos de bajas concentraciones de IgE específica fueron salvados con la introducción de ensayos y sistemas de tercera generación. Así surgió la posibilidad de correr estos ensayos en sistemas totalmente automatizados, de acceso continuo, como IMMULITE 2000.

De esta manera, Siemens ofrece el primer ensayo en sangre de 3era generación aprobado por la FDA para el diagnóstico de alergia, ofreciendo una alternativa al test cutáneo, que junto a la historia clínica del paciente ayuda al médico en el cuidado del paciente alérgico.

El laboratorio puede satisfacer la demanda de tests in vitro, consolidando sus ensayos en un sistema de Inmunoensayo, totalmente automatizado, IMMULITE 2000.

El sistema para Inmunoanálisis IMMULITE 2000 de Siemens Healthcare Diagnostics es pionero en el procesamiento de tests específicos de alergia por Quimioluminiscencia que incluye más de 450 alérgenos específicos además de IgE total y ECP (Proteína Cationica de los Eosinófilos).

Los Sistemas IMMULITE 2000, permiten la consolidación de tests de alergia junto a un amplio menú de ensayos como tiroides, fertilidad y reproducción, anemia, infecciosas marcadores cardíacos, tumorales, inflamatorios, de metabolismo, perinatales y óseos, factores de crecimiento y otros tests esotéricos (raros). Los ensayos de tercera generación in Vitro para alérgenos específicos de IMMULITE 2000 por metodología Quimioluminiscente generan el primer resultado a los 65 minutos.

La posibilidad de contar con alérgenos líquidos, hace que la tecnología Siemens Healthcare Diagnostics se destaque por su sensibilidad, especificidad y confiabilidad. Los soportes basados en polímeros solubles aumentan los sitios de unión y su accesibilidad a anticuerpos IgE específicos. Estudios comparativos entre la performance del IMMULITE 2000 y los tests cutáneos muestran una excelente correlación, en términos de sensibilidad y especificidad.

El uso de estos tests promueve una mayor colaboración entre el laboratorio de análisis clínicos, los alergistas y los profesionales de atención primaria en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, lo que beneficia a millones de pacientes en todo el mundo.

Referencias

1. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology Task Force. The Allergy report. http://www.aaaai.org/ar/working_vol1/009.asp
2. Lenney W. The burden of pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 15:13-16
3. Wahn U. The atopic march. <http://www.shsweb.co.uk/neocate/prof/docs/focus5.pdf>
4. Sly RM. Textbook of Pediatrics: part XIV, Allergic Disorders. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). 16th edition WB Saunders Co. 2000, p. 650-3.
5. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. The Allergy Report. Allergic Disorders: Promoting Best Practice. Diagnostic testing. http://www.aaaai.org/ar/working_vol1/058.asp Accessed June 2006).
6. Wide L, Bennich H, Johansson SGO. Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 2:1105, 1967 as cited in Fadal RG, Nalebuff DJ, editors. RAST in Clinical Allergy. Miami: Symposia Specialists, Inc.; 1981. p. 35–48.
7. Gordon BR. In Vitro Allergy Testing: An Overview 1997. <http://www.nwallergylab.com/bloodallergy.htm> (Accessed May 2006).
8. Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559-69.
9. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Is it allergy? The allergic child—optimal diagnosis by primary care physicians [monograph on the Internet]. Brussels: The Academy; 2006 [cited 2006 Jun 21]. Available from: <http://www.eaaci.net/media/PDF/B/683.pdf>
10. Ollert M, Weissenbacher S, Rakoski J, Ring J. Allergen-specific IgE measured by a continuous randomaccess immunoanalyzer: interassay comparison and agreement with skin testing. *Clin Chem.* 2005 Jul;51(7):1241-9.
11. Cobbaert CM, Jonker GJ. Allergy testing on the IMMULITE 2000 random-access immunoanalyzer—a clinical evaluation study. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(7):772-81.

TALLER DE PEDIATRÍA

Coordinadores:

Dr. Edgardo Bevacqua – Dr. Roberto Portes– Dr. Leonardo Kuperman - Dra. Nora Ferreres – Dra. Silvia Correali

Mesa 1) MACROLIDOS Y ASMA

Doctores: De Carli, Norberto (Coordinador); Segesso, Lorena (Secretaria); Checcacci, Edgardo; De Carli, Estela; De Carli, Javier; Tusaint, Romina y Valle, Santiago

Generalidades

Los Macrólidos son un grupo de antibióticos compuestos por un anillo lactónico, al cual se unen desoxiazúcares aminados. El anillo lactónico puede ser 14-, 15- o 16- membrado.

El primero en utilizarse fue la Eritromicina, descubierta en 1952, y posteriormente fueron sintetizados otros, con el objetivo fundamental de mejorar algunas características farmacocinéticas y la tolerancia gastrointestinal. Entre los diferentes componentes no varía mucho el espectro de acción y la Eritromicina continúa siendo el antibiótico tipo de la familia.

Los miembros más importantes de la familia son: la Eritromicina, la Roxitromicina y la Claritromicina (14-membrados) y la Azitromicina (Azálido) (15-membrado). Los dos actualmente más utilizados en la práctica clínica son: la Claritromicina y la Azitromicina; ambos se administran por vía oral con un buen nivel de tolerancia digestiva.

Farmacocinética y Farmacodinamia

Con pequeñas variaciones, todos ellos se absorben en el intestino, son metabolizados en el hígado y se eliminan fundamentalmente por vía biliar. Difunden a través de la membrana celular, acumulándose dentro de la célula, especialmente en los Fagolisosomas. Su concentración intracelular es varias veces superior a la sérica y en el caso de la Azitromicina es especialmente elevada, manteniendo esos niveles hasta siete días después de la última dosis. Pasan a la saliva y a las secreciones bronquiales.

Son antibióticos bacteriostáticos que ejercen su acción inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias, uniéndose a las fracciones 50S y 70S del ARN Ribosomal. En algunas ocasiones pueden ser bactericidas, dependiendo del microorganismo, la fase del crecimiento, el pH, el inóculo y la concentración del antibiótico.

Espectro de Acción

La Eritromicina es activa frente a:

-Cocos Anaerobios Gram + (excepto los *Neumococos* resistentes a Penicilina y *Estafilococos Aureus* o *Epidirmidis*)

-*Micoplasma Neumoniae*

-*Clamidia Tracomatis*

-*Clamidia Neumoniae*

-*Legionella Pneumophila*

-*Bordetella Pertussis*

-*Corinebacterium Difteriae*

-*Helicobacter Piloni*

La Claritromicina tiene mayor actividad sobre *Neumococos* y *Estáfilococos* y la Azitromicina amplía su acción hacia *Haemofilus* spp. y *Moraxella* spp.

Resistencia

La resistencia a los Macrólidos puede darse por diversos mecanismos:

1- Modificación del Sitio Blanco:

-Por metilación del ARN Ribosomal (mecanismo prevalente)

-Por mutaciones a nivel del ARN Ribosomal

-Por mutaciones a nivel de las Proteínas Ribosomales

2- Inactivación Enzimática (poco importante)

3- Mecanismo de Salida o Bombas de Eflujo: el macrólido es expulsado fuera de la pared bacteriana (ocurre con macrólidos de 14 y 15 miembros).

El riesgo de que un paciente esté infectado por gérmenes con resistencia adquirida a los macrólidos, aumenta si concurre a una guardería; si recibió tratamiento con antibióticos en los últimos dos meses o si no hay respuesta clínica dentro de las 72hs de iniciado el tratamiento.

El uso indiscriminado de Macrólidos en infecciones respiratorias a cualquier edad, sospechando etiología por gérmenes atípicos, cuando generalmente son virales, es la mayor causa de resistencia adquirida a los mismos. La resistencia del Neumococo en Latinoamérica es del 25%, llegando hasta el 75% en Países de Asia.

Ha sido comunicado que el uso prolongado de los mismos a baja dosis no incrementa la resistencia bacteriana, pero esto no parece ser así.

El estudio de la sensibilidad de *Neumococos*, aislados de pacientes que habían recibido prolongadamente Eritromicina o Claritromicina por diversas afecciones respiratorias, mostró que la casi totalidad eran resistentes al macrólido utilizado.

También se demostró que el uso prolongado de Azitromicina reduce la prevalencia en el esputo del crecimiento de *Estáfilococo Aureus*, *Neumococo* y *H. Influenzae*, pero incrementa la resistencia del *E. Aureus* a dicha droga.

Indicaciones Antibióticas

La Eritromicina está indicada en:

- 1- Infecciones por *Clamidia Tracomatis*, *Clamidia Neumoniae*, *Mycoplasma Neumoniae* y *Legionella Pneumophila*, productores de Neumonías Atípicas en lactantes de primer semestre y niños mayores de 5 años.
- 2- Infecciones por *Bordetella Pertussis* y profilaxis en los contactos domiciliarios.
- 3- Infecciones por *Corynebacterium Difteriae*.
- 4- Infecciones por *Streptococos A, B, C y E* y por *Neumococos Penicilina sensibles* y *Treponema Pálidum*. en pacientes con alergia a betalactámicos.
- 5- Profilaxis de Fiebre Reumática y de Endocarditis Bacteriana en alérgicos a betalactámicos.

La Claritromicina y la Azitromicina incluyen las anteriores con la ventaja de su mejor tolerancia y la comodidad de administración, en el caso de la Azitromicina. En Sinusitis Aguda, Otitis Media Aguda, Amigdalitis Estreptocócica y Neumonía son drogas de segunda elección.

Las dosis adecuadas por vía oral son:

- Eritromicina: 40 – 50 mg/Kg/día, cada 8hs, durante 10 días
- Claritromicina: 15 mg/Kg/día, cada 12hs, durante 10 días
- Azitromicina: 10 mg/Kg/día, cada 24hs, durante 5 días

Actividad Antiinflamatoria

A partir de la década del 70 comenzó a intuirse que los macrólidos podrían atenuar la respuesta inflamatoria. Actualmente existe creciente evidencia de que los macrólidos de 14 y 15 miembros, además de su actividad antibacteriana, pueden actuar como agentes antiinflamatorios e inhibidores de determinados factores de virulencia bacterianos. La más utilizada es la Eritromicina en enfermedades respiratorias crónicas.

El mecanismo de acción por el cual ejercen estos efectos aún está bajo investigación, pero existen varios mecanismos propuestos. Los estudios in vitro, sugieren que ejercen una acción directa sobre los neutrófilos y las células epiteliales por los siguientes mecanismos:

1) Disminución de la liberación de Citoquinas en los Neutrófilos y otros Macrófagos: ellas actúan como mensajeros intercelulares para la maduración y ampliación de la respuesta inmune y la modulación de la cascada inflamatoria.

2) Disminución de las moléculas de adhesión en los Neutrófilos y Células Endoteliales disminuyendo la entrada de neutrófilos y macrófagos del torrente sanguíneo a la vía aérea u otro órgano blanco.

3) Aumento de la Apoptosis de los Neutrófilos (por incremento del AMPC)

4) Inhibición de la expresión de Endotelina: vinculada con la secreción mucosa, edema y broncoconstricción, tanto de origen infeccioso como alérgico.

5) Aumento de la liberación de Oxido Nítrico: regulando el tono muscular de la vía aérea.

6) Protección del Epitelio Ciliado: evitando el daño del mismo por los fosfolípidos bioactivos

7) Disminución de Adherencia Bacteriana: se unen a determinados componentes de la bacteria e impiden su unión a la mucosa respiratoria (*Pseudomonas*)

8) Inhibición de la Formación de Biopelículas: en algunas bacterias (*Pseudomonas*) anulando su efecto danino.

De los ensayos in vivo parecería que su uso durante períodos cortos potenciaría la respuesta inmune, mientras que tratamientos prolongados provocarían inmunosupresión. Este efecto es independiente de su actividad antibiótica: de hecho su utilización como antiinflamatorios se efectúa a dosis bajas (subterapéuticas) durante tiempo prolongado y en el caso de infecciones por *Pseudomona*, germen resistente a los macrólidos, su utilización a dosis subinhibitorias disminuye la respuesta inflamatoria y la cantidad de bacterias viables.

Entre las patologías en que se han utilizado Macrólidos por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador están:

- Panbronquiolitis Difusa
- Fibrosis Quística
- Bronquiectasias
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- Sinusitis Crónica
- Pólipos Nasales
- Otitis Media con Derrame
- Asma Bronquial
- Dermatitis Atópica y Acné

Macrólidos y Asma Bronquial

La utilización de los Macrólidos en el Asma Bronquial estaría justificada por dos mecanismos:

- 1) Su actividad sobre gérmenes atípicos (*Micoplasmas* y *Clamidias*) que en ocasiones perpetúan la crisis.
- 2) Su actividad antiinflamatoria sobre la mucosa bronquial, a dosis bajas.

En la década del 70 hubo descripciones de que el uso prolongado de macrólidos permitiría disminuir la dosis de corticoides en pacientes con asma grave dependiente de los mismos.

Estudios del año 2003, muestran que la Claritromicina disminuye la hiperreactividad de la vía aérea provocada por la Metacolina y la cantidad de eosinófilos en el esputo de pacientes con asma.

En el año 2005 se efectuó una revisión de trabajos que evaluaban pacientes con asma crónica, tratados con macrólidos (Claritromicina o Roxitromicina) durante más de cuatro

semanas: observaron una reducción de los síntomas y una leve mejoría de la función pulmonar, sin diferencias en el FEV1 ni en el requerimiento de corticoides.

Posteriormente se publicaron nuevos estudios sobre el uso de Claritromicina y Azitromicina en Asma.

La Claritromicina (500mg c/12hs durante 8 semanas) en pacientes con asma grave produjo mejoría clínica, sin cambios en el FEV1, y reducción de los marcadores inflamatorios, que volvieron a incrementarse a partir de las 4 semanas de suspendido el tratamiento.

El uso de Claritromicina (15mg/Kg/día durante 5 días) en niños con exacerbación aguda de asma no mostró diferencias en la evolución clínica, pero sí disminución de la concentración nasofaríngea de algunas citoquinas a los tres meses del tratamiento, especialmente en los pacientes sobreinfectados con *Clamidia* o *Mycoplasma*, por lo que el mecanismo inmunomodulador no parece ser completamente independiente de la actividad de la Claritromicina como antiinfecciosa.

La Azitromicina (600mg/día durante 3 días y luego 600 mg/semana durante 6 semanas) en pacientes con asma crónica, produjo disminución de los síntomas clínicos y del uso de inhaladores de rescate, manteniéndose la mejoría, tres semanas después de finalizado el tratamiento. Otro estudio, en niños, después de 8 semanas de tratamiento, no mostró diferencias en la función pulmonar, pero sí disminución del número de neutrófilos y de la hiperreactividad bronquial inducida.

Conclusiones

Si bien ha sido demostrado un efecto antiinflamatorio de algunos macrólidos, como Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina, tanto in vivo como in vitro, su utilidad sólo parece demostrada en algunas afecciones pulmonares como Panbroquiolitis Difusa y Fibrosis Quística.

Si bien hay sugerencias sobre su utilidad en el tratamiento a largo plazo de pacientes con Asma Bronquial, aún no hay datos suficientes que lo confirmen, ni mucho menos indicaciones sobre el régimen de utilización. Por otra parte hay datos que demuestren un incremento de la resistencia adquirida por diferentes gérmenes por el uso de estas drogas tanto a dosis antibióticas como a dosis mas bajas.

Por todo lo anterior, concluimos que esta indicación debe continuar investigándose y que, en la actualidad, sólo podría justificarse su utilización en algunos pacientes asmáticos graves, corticodependientes, después de evaluar los riesgos del uso prolongado de corticoides vs. el de macrólidos.

Mesa 2. ASMA BRONQUIAL: CORTICOIDES INHALADOS VS. CORTICOIDES INHALADOS MAS B2 AGONISTAS DE ACCIÓN PROLONGADA (LABA).

Autores: Dr. DI CICCIO Pablo – Dra. TOURON Andrea – Dra. ORIA Maite – Dr. CARLINO Gonzalo – Dra. SAMANIEGO Mónica – Dra. ACOSTA Verónica – Dra. FERRERA María Agustina –

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas inferiores en el que muchas células y elementos celulares juegan un rol (GINA 2010). Se pone de manifiesto una interrelación compleja caracterizada por obstrucción bronquial, hiperreactividad bronquial e inflamación subyacente. A partir de lo anterior se originan síntomas recurrentes y variables, ya sea solos o con tratamiento (NAEPP 2007).

Es un problema mundial, con 300 millones de personas afectadas, variaciones en la prevalencia (del 1 al 18%) y un aumento de los casos, sin hallarse un nexo causal claro (especialmente en los niños).

Los signos y síntomas más frecuentes son: disnea (más de noche), tos, dolor torácico, intolerancia al ejercicio y sibilancias. Las manifestaciones clínicas de asma pueden ser CONTROLADAS con un adecuado tratamiento. Por lo tanto, las recaídas asmáticas significativas son raras, mientras que las crisis severas muy infrecuentes.

El manejo del paciente asmático contempla cuatro componentes: la educación, el control ambiental, la evaluación objetiva de la función pulmonar y el tratamiento farmacológico.

La medicación antiasmática se divide en dos clases: MEDICACIÓN CONTROLADORA para obtener y mantener el control de los síntomas en el asma persistente; y MEDICACIÓN RESCATADORA usada para tratar los síntomas agudos y exacerbaciones.

- Los glucocorticoides inhalados constituyen la medicación controladora más efectiva.
- Los agonistas β_2 de acción corta son de elección en el alivio de la obstrucción bronquial y como pre tratamiento del bronoespasmo inducido por ejercicio. Su uso repetido debe hacer pensar en mal control de la enfermedad.

Los β_2 -adrenérgicos se clasifican en dos grandes grupos: DE ACCIÓN CORTA (3-6 horas) y DE ACCIÓN PROLONGADA (12 horas). El salbutamol, el fenoterol y la terbutalina corresponden al primer grupo, mientras que el salmeterol y el formoterol son considerados de acción prolongada.

En la actualidad, se recomiendan los β_2 -agonistas de acción corta para el tratamiento de las exacerbaciones, mientras que los de acción prolongada se indican como coadyuvantes de una medicación antiinflamatoria controladora. La terapia combinada (corticoide inhalado/ β_2 de acción prolongada) tiene como finalidad evitar el uso de dosis elevadas de corticoides tópicos y así disminuir sus potenciales efectos adversos. Esta modalidad permite obtener un control simultáneo de la inflamación y de los síntomas, y puede ser una estrategia para tener en cuenta al inicio de un tratamiento (EVIDENCIA D, controversia), para prevenir el broncoespasmo producido por el ejercicio (no en forma frecuente y crónica) y, principalmente, en casos de asma parcialmente o no controlada (EVIDENCIA A-B).

En cuanto al tratamiento con β_2 agonistas de acción prolongada (LABAs), se recomienda:

- Los β_2 -agonistas de acción prolongada NO deben ser usados como monoterapia para el control a largo plazo del asma bronquial (EVIDENCIA A).
- Los β_2 -agonistas de acción prolongada junto con corticoides inhalados se usan para lograr control a largo plazo y prevenir los síntomas en asma persistente moderado o severa (PASO 3 o mayor en niños ≥ 5 años y adultos). (EVIDENCIA A para ≥ 12 años y EVIDENCIA B para $\geq 5-11$ años).
- Los β_2 -agonistas de acción prolongada son la terapia coadyuvante preferida a ser combinada con los corticoides inhalados en niños ≥ 12 años y adultos (EVIDENCIA A).
- Aunque constituye un fenómeno poco común, los beneficios del uso de los β_2 -agonistas de acción prolongada en forma de terapia combinada con corticoides inhalados, en aquellos pacientes que requieren mas que dosis bajas de corticoides inhalados para controlar el asma, debe ser balanceado contra el incremento de probabilidades de desarrollar exacerbaciones asmáticas severas asociadas al uso diario de β_2 -agonistas de acción prolongada.
- Debe dársele el mismo peso o mayor al uso de los β_2 -agonistas de acción prolongada junto con corticoides inhalados que al aumento de la dosis de corticoides inhalados en pacientes ≥ 5 años con asma moderada persistente o asma inadecuadamente controlada con dosis bajas de corticoides inhalados.
- La terapia combinada (corticoide inhalado/ β_2 agonista de acción prolongada) es la preferida en pacientes ≥ 5 años con asma persistente severa o asma inadecuadamente controlada con el PASO 3 de tratamiento preventivo.
- Se debe desaconsejar el uso de los β_2 -agonistas de acción prolongada en forma frecuente y crónica para prevenir el broncoespasmo inducido por el ejercicio ya que este uso puede disfrazar asma pobremente controlada.

Se han realizado numerosas revisiones sobre el uso de β_2 -agonistas de acción prolongada versus el uso de corticoides inhalados solos, y estos a distintas dosis.

Las revisiones de Cochrane sobre el tema hacen hincapié en la preferencia de la terapia combinada por sobre la dosis baja o el aumento de la dosis de corticoides inhalados en aquellos pacientes que no responden a los corticoides inhalados solos, siendo la evidencia incierta en niños. Esta preferencia se basa en la reducción de las exacerbaciones que requieren corticoides orales, mejoría síntomas, función pulmonar, y finalmente menor uso de agonistas β_2 de acción corta.

El estudio VIAPEDP recomienda la adición de β_2 -agonistas de acción prolongada a corticoides inhalados en baja dosis por sobre el aumento al doble de la dosis de corticoides inhalados solos en niños mayores de 4 años con asma sintomática.

Los beneficios terapéuticos se conocen claramente, pero desde su aparición, su seguridad ha sido motivo de controversia. Existe evidencia de que el uso regular de β_2 -agonistas de acción prolongada produce tolerancia a su efecto broncoprotector y disminución del efecto broncodilatador a los β_2 -agonistas adrenérgicos. Luego de que fueran introducidos en el mercado surgió preocupación en relación al aumento de exacerbaciones graves y óbitos por asma asociados con su uso.

En 1994 se efectuó el estudio SNS (*Salmeterol Nationwide Surveillance Study*) que comparó la seguridad del salmeterol contra el salbutamol como terapia diaria, quienes recibieron salmeterol tuvieron 3 veces más probabilidad de muerte por episodios graves relacionados con asma que los que recibieron salbutamol; en base a estos resultados en 1996, se diseñó el estudio SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*). Los pacientes recibieron salmeterol o placebo asociado a su terapéutica habitual durante 28 semanas, este estudio fue prematuramente suspendido, los decesos atribuibles al asma fueron 4,4 veces mayores en el grupo con salmeterol que en el grupo placebo (IC 95%: 1,3-5,3; P= 0,02). Esta

complicación fue más frecuente entre afroestadounidenses con asma grave y sin tratamiento con corticoides inhalados.

Existen numerosas teorías sobre la causa de los episodios graves observados con el uso de β_2 -agonistas de acción prolongada (potencial que tienen los β_2 -agonistas de acción prolongada para enmascarar la inflamación de la mucosa bronquial, característica genética particular que predispone a ciertos individuos al desarrollo de episodios graves...etc.) pero hasta el momento ninguna pudo ser confirmada.

La Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA, por su sigla en inglés) recomendó entonces colocar avisos en los envases de los fármacos desaconsejando su empleo como monoterapia. Desafortunadamente, tanto el SNS como el SMART no fueron diseñados para evaluar la seguridad del salmeterol asociado a corticoides inhalados. Mientras se aguardan resultados de estudios definitivos sobre el tema, la FDA concluyó que los beneficios del uso de los β_2 -agonistas de acción prolongada superan los eventuales riesgos de efectos adversos cuando los fármacos son usados de forma apropiada, por lo tanto los β_2 -agonistas de acción prolongada se reservan para aquellos pacientes cuyo asma no puede ser controlado adecuadamente con corticoides inhalados solos en dosis baja o media. Estos fármacos están recomendados sólo en aquellos pacientes mayores de 4 años, no existe suficiente información para utilizarlos en niños asmáticos menores de esa edad, tanto en relación a su eficacia como a los efectos adversos. Debe recordarse que, si bien estos fármacos son muy útiles y efectivos mejorando la evolución del asma en muchos pacientes, no se han observado ventajas al incorporarlos en quienes no han recibido previamente corticoides u otra medicación preventiva para controlar la enfermedad.

Además la FDA recomienda continuar con corticoide inhalado solo una vez alcanzado el control con la terapia combinada (controversia con guías de asma) y la utilización únicamente de dosis fijas en el mismo dispositivo inhalatorio con el fin de asegurarse la adherencia con ambas medicaciones.

Reunida toda la información, la evidencia actual indica que el tratamiento regular con β_2 -agonistas de acción prolongada está asociado con un riesgo mayor de episodios graves relacionados con el asma (crisis graves y muerte) en un grupo pequeño, aunque no despreciable, de pacientes. Hasta tanto se publiquen nuevos estudios acerca de la seguridad de los β_2 -agonistas de acción prolongada en pediatría (en marcha), esta combinación de fármacos debe ser prescrita sólo en aquellos pacientes en los que hay certeza del diagnóstico de asma y en los que los corticoides inhalados no han dado resultados satisfactorios.

El uso de la combinación budesonide/formoterol ha sido recomendada como terapia controladora y de rescate utilizada a demanda. Ambos componentes de la terapia combinada entregados a demanda contribuyen a mejorar la protección contra exacerbaciones severas en aquellos pacientes que reciben budesonide/formoterol en forma de terapia de mantenimiento y provee un mejor control del asma con dosis bajas de corticoides inhalados.

Finalmente es de destacar que existen una serie de razones a partir de las cuales se utilizan los agonistas β_2 de acción prolongada, en forma errónea, sin tener una indicación precisa:

- Diagnostico incorrecto de asma (se sube la pauta de tratamiento ante la falta de respuesta al escalón inferior),

- Existencia de co-morbididades con síntomas similares (no se trata adecuadamente la causa de los síntomas),
- Factores agravantes no controlados,
- Incumplimiento terapéutico (factores relacionados con los fármacos o con factores del propio paciente),
- Incorrecta prescripción médica.

Bibliografía:

1. GINA 2010. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2010. <http://www.ginasthma.com>.
2. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD005307. DOI: 10.1002/14651858.CD005307.pub2.
3. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD005533. DOI: 10.1002/14651858.CD005533.pub2.
4. Chowdhury B et al. The FDA and the safe use of long-acting β_2 agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 362; 13 nejm.org April 1, 2010.

Mesa 5) IDENTIFICACIÓN DEL NIÑO CON RIESGO DE ASMA

Coordinadora: Dra. María Goytea

Autores: Dra. GOYTEA Maria; Dr. VIAGNO Roberto; Dra. SETIEN Claudia; Dra. CRESCENTINI Nidia; Dra. PRESTA Isabel; PASTOR Laura, Fga ; Dra. OTELLO Mónica; Dra. SAIZAR Patricia; Dra. SAIZAR Maria; Dra. RUIZ Miriam

Definición:

El Asma es la enfermedad crónica pulmonar más frecuente en la infancia, y que presenta las siguientes características;

1. Obstrucción de la vía aérea que es reversible (aunque no completamente en algunos pacientes), en forma espontánea o con tratamiento. 2. Inflamación de la vía aérea. 3. Aumento en la reactividad de la vía aérea. Existen múltiples definiciones según el tipo de enfoque, para estudios epidemiológicos de campo la más aceptada es la de antecedentes de sibilancias en los últimos 12 meses.

El asma es un proceso crónico inflamatorio de la vía aérea, que funcionalmente se caracteriza por la presencia de hiperreactividad bronquial y clínicamente se expresa por episodios recurrentes de sibilancias, tos y dificultad para respirar (fatiga, disnea, sensación de dolor u opresión torácica). La intensidad y frecuencia de los síntomas viene determinada por el grado de inflamación y obstrucción bronquial existente. Esta obstrucción es, característicamente, reversible.

El componente genético del asma está cada vez mejor caracterizado. Lo que significa que solo un grupo de la población infantil puede ser asmática. Pero esta predisposición no es suficiente para la expresión clínica de asma. Es preciso que se combine con otros factores también determinados genéticamente (como la atopia) o con factores de tipo ambiental (tabaco, contaminación, infecciones, etc.).

Las diferentes combinaciones posibles (asma, atopia, infecciones, ...) han permitido identificar varios fenotipos de asma (NHLBI, 2009; Busquets RM, 2006).

En la actualidad es posible reconocer tres fenotipos de asma en la infancia.

Las sibilancias transitorias precoces que no están asociadas a atopia, se inician de forma precoz en el primer año de vida y desaparecen antes de los 3-5 años de vida. En ellas las infecciones víricas juegan un rol relevante.

Las sibilancias persistentes no atópicas, de características similares a las anteriores, tienden a persistir en toda la edad pediátrica, desapareciendo en la mayor parte de las ocasiones en la pre-adolescencia.

Las sibilancias asociadas a atopia, también llamado fenotipo asma atópico o IgE asociado, con presencia de inflamación eosinófila bronquial y buena respuesta a los antiinflamatorios. Se puede iniciar en cualquier momento de la edad pediátrica y es el asma que persistirá en la edad adulta. El asma tiene un fuerte componente genético. Se ha evidenciado que el asma es una condición poligénica, y tal vez no existan genes directamente ligados al asma, y si esto ocurre, son ciertamente de poca influencia. De tal forma que, varios genes al

interactuar con el medio ambiente, dan lugar a las diferentes expresiones de asma en diferentes edades.

En las últimas décadas se ha constatado un incremento de la prevalencia de asma a nivel mundial, más notorio en la población infantil que podría deberse a modificaciones en la calidad de vida y a la mayor exposición a factores ambientales, especialmente contaminantes y alérgenos.. La Argentina se ubica a nivel mundial en un rango de prevalencia intermedia (10-20%), con una mayor frecuencia de asma en los niños de 6-7 años que en los de 13 a 14 años.

Múltiples factores de riesgo de padecer asma:

1. El tener madre fumadora
2. El presentar cuadro de rinitis
3. El tener madre asmática
4. Sexo masculino como predisponente en la niñez mientras que en la adolescencia esta tendencia se revierte.
5. El tener antecedente personal de eczema
6. El tener historia familiar de asma
7. El tener marcadores genéticos para asma,
8. Datos clínicos de atopia a otro nivel,
9. El estado socioeconómico

Factores que participan en el mecanismo para desarrollo del asma:

Las infecciones tempranas, estado de vacunación, la exposición a otros niños, el estado perinatal, parto pretérmino, bajo peso al nacer, edad de la madre en el parto

Hallazgos clínicos

La presencia de síntomas de obstrucción bronquial recurrente, dados fundamentalmente por estridor, silbido de pecho, tos de diferente severidad y signos auscultatorios de espiración prolongada, sibilancias de alta y/o baja tonalidad, crepitancias de baja tonalidad a comienzo o mitad de inspiración; puede estar acompañado de síntomas de rinitis en los períodos de intercrisis dados por estornudos, rasquiña en la nariz y diferentes grados de obstrucción nasal; así mismo datos de dermatitis atópica.

Historia Clínica

Hay que examinar las pautas de los síntomas en los últimos 3–4 meses, haciendo hincapié en los detalles de las dos últimas semanas. Las sibilancias deben ser confirmadas por un médico para que los padres no interpreten erróneamente los ruidos respiratorios.

En todos los niños y adolescentes hay que preguntar por:

Sibilancias, tos

Desencadenantes específicos, por ejemplo;

Tabaquismo pasivo, mascotas, humedad, mohos,

Infecciones respiratorias, exposición a aire frío,

Ejercicio/actividad y tos después de reír o llorar

Alteración de los hábitos de sueño: despertares, tos nocturna, apnea del sueño.

Exacerbaciones en el último año
Síntomas nasales: rinorrea, prurito, estornudos

En los lactantes (< 2 años) hay que preguntar por:

Respiración ruidosa y vómitos asociados con tos
Retracciones del tórax
Dificultad para alimentarse (gruñidos, mala succión)
Alteraciones de la frecuencia respiratoria

En los niños (> 2 años) hay que preguntar por:

Disnea (diurna o nocturna)
Fatiga (disminución de la participación en juegos en comparación con los niños sanos, aumento de la irritabilidad)
Indicaciones de “no sentirse bien”
Deficiente rendimiento escolar o absentismo escolar
Disminución de la frecuencia o la intensidad de la actividad física, por ejemplo, en los deportes y las clases de gimnasia
Evitación de otras actividades (por ejemplo, dormir en casa de amigos, visitar a amigos con mascotas)
Desencadenantes específicos: deportes, clases de gimnasia, ejercicio/actividad
También hay que preguntar a los adolescentes si fuman.
Desde el punto de vista odontológico y fonoaudiológico el niño asmático presenta generalmente las características del niño respirador bucal.

Exploración física

Siempre se debe realizar una exploración física minuciosa, con escucha de espiración forzada y exploración nasal. Si se descubren pólipos nasales, hay que descartar fibrosis quística.

Los signos clínicos fundamentales que indican un fenotipo atópico son:

Eczema o dermatitis atópicas, Piel seca

Ojeras (alérgicas)

Irritación de las conjuntivas

Edema persistente de la mucosa nasal, secreción nasal, “saludo alérgico” y “pliegue alérgico” en el puente de la nariz.

Diagnóstico Diferencial y Enfermedades Concomitantes

En los niños con intensas sibilancias recurrentes, o en los lactantes con sibilancias resistentes persistentes, se deben descartar otros diagnósticos así como la presencia de factores agravantes como:

Reflujo Gastroesofágico.

Rinitis

Aspiración de un cuerpo extraño

Fibrosis Quística

Anomalías Estructurales de las vías respiratorias superiores e inferiores.

Exámenes paraclínicos

Cuadro hemático: orienta cuando se observa aumento en eosinófilos. *Inmunoglobulina E (IgE)*: orienta cuando se encuentra elevada, el estar normal, no excluye el diagnóstico. No se justifica en todos los casos.

Radiografía de tórax: en inspiración y espiración forzada, tomada en el período intercrítico, debe mostrar lesiones mínimas, como edema peribronquial, o algún grado de atrapamiento aéreo. Su utilidad principal está en descartar otras causas de obstrucción bronquial.

Curva Flujo volumen: en reposo y post broncodilatador si la curva en reposo muestra obstrucción bronquial o post-ejercicio si la curva en reposo es normal.

Espirometría o curva de flujo volumen que muestre una mejoría con broncodilatador, o una obstrucción con estímulo desencadenante tipo ejercicio; se requieren variaciones del volumen espiratorio forzado de un segundo (VEF1) en más del 12%, variaciones de la capacidad vital forzada (CVF) en más de un 12%, variaciones en la relación VEF1 sobre capacidad forzada de más de un 15 %, y cambio en los flujos espiratorios forzados de 25-75, o flujo espiratorio forzado 50 en más de un 25 a 30%.

BIBLIOGRAFIA

European Pediatric Asthma Group. Diagnostico y tratamiento del asma en los niños y adolescentes: Informe de consenso del PRACTALL. Volumen 63. Numero I Enero 2008. Paginas 1 – 35

Alba Moreno F, Buñuel Alvarez C, Fos Escrivà E, Moreno Galdó A, Oms Arias M, Puig Congost M, Ridao Redondo M, Sanz Borrell L, Torregrosa Bertet MJ. Asma infantil [Internet] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2008. Guies de pràctica clínica, núm. 13. [acceso 18/2/2011]. Disponible en:

http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/docs/guia_asma_infantil.pdf Busquets Monge RM, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García-Marcos L, Garde Garde J, Ibero Iborra M et al. Consenso sobre Tratamiento del Asma en Pediatría. An Pediatr (Barc) 2006; 64 :365-78.

Mesa 6) De la rinitis al asma

Coordinadora: Dra. Rocío Loor Bravo

Dr. NOBUA Oscar - Dra. LOOR BRAVO Rocío – Dr. DE LILLO Leonardo — Dra. GIL Nélida
Dr. SULLIVAN Matias – Dra. GIANNOTTI Lilian – Dra. ALVAREZ PONTE Silvia.

Participantes: Dra. MAONE Alicia – Dra. MENDOZA Gabriela – Dr. RODRIGUEZ Alejandro –
Dra. SANCHEZ Graciela – Dra. FERNANDEZ Belermina- Dra ESTEVEZ Carla- Dra LEON
Marcela- Dra SAAVEDRA Sandra-Dra SAAVEDRA SANDRY-LOPEZ Liliana.

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) y el Asma forman polos de **una misma enfermedad** y no una simple asociación o co-morbilidad ya que el **asma es una enfermedad de las vías aéreas, alérgica, con todas las variables** analifactoideas, inmunes, autónomomas, reactiva de órgano, psicósomáticas y algunas (pocas) veces de causa indeterminada , **lo mismo que se obseva en las demás enfermedades alérgicas**. Es tal la relación , que si nos encontramos ante un paciente con asma sin RA debemos pensar en primer lugar que no es asma , en segundo lugar sospechar una co-morbilidad pulmonar donde el asma no es la enfermedad principal y en último término en una de las variables antedichas que no tenga rinitis aparente..

La RA puede preceder al asma en años, asimismo suele persistir luego de la regresión del asma por años, pues es la última en retirarse de éste complejo mórbido.

Las rinitis no alérgicas y en especial la rinosinusitis infecciosa crónica influyen como co-morbilidad que agravan el asma. Como acotación: varios procesos catalogados como rinitis no tienen un predominio inflamatorio en su fisiopatología o carecen en absoluto de éste.

EPIDEMIOLOGÍA

La iniciativa ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma) establece la primera guía basada en evidencias epidemiológicas incontestables que remarcan el impacto de la rinitis sobre el asma, lo cual tiene implicancias terapéuticas directas. (1-2)

La mayoría de las revisiones sobre el tema coinciden en que alrededor de un 80 % de los individuos con asma padecen de RA. La existencia de rinitis incrementa la posibilidad de

tener asma asociada entre 2 y 10 veces, en comparación con la población que no manifiesta síntomas nasales. (1)

La RA manifiesta en el primer año de vida, es una expresión temprana de atopía y un factor de riesgo para el posterior desarrollo de asma.

El estudio ISAAC 2008 (Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños) dice que la prevalencia de RA, eccema y asma fue mas alta de lo esperado en America Latina (3-4).

En un estudio realizado en argentina la prevalencia de asma en la población general de adolescentes fue del 11.2 %, y de asma inducido por ejercicio del 17.8 %; en tanto que en aquellos con rinitis, la prevalencia de asma y asma por ejercicio fue prácticamente el doble, 21.2 y 31.6 % respectivamente. (4-5)

En estudios prospectivos se observó mayor prevalencia de hiperreactividad bronquial (HRB) en pacientes con rinitis aun sin síntomas de asma, siendo los principales factores de riesgo para esta asociación, la rinitis persistente y padres asmáticos. (6)

Se ha demostrado que la RA se asocia con asma más severa, mayor dificultad en el control del asma y un deterioro sustancial en la calidad de vida (7-8-9).

FACTORES DE RIESGO

Entre ellos se encuentran:

A) **Alergia**: es el principal factor de riesgo. El 20 % de la población general tiene pruebas cutáneas positivas para algunos alergenosen.

El desarrollo de la enfermedad alérgica depende de:

-La **exposición alérgica**: en personas predispuestas la sensibilización y la aparición de síntomas se correlaciona con los tiempos y niveles de exposición **alérgenos** así como la **edad** de esa exposición, dado que a **menor edad mayor riesgo de sensibilización** pues aún persiste la tendencia de LTH2 versus LTH1 que en el mundo civilizado no se reacomoda sino tardíamente, debido a la falta de estímulos infecciosos, principalmente bacterianos y parasitarios penetrantes. Además el destete precoz al no encontrar IgA intestinal suficiente que excluya los antígenos alimentarios puede alergizar al lactante aunque no tenga predisposición genética a la atopía.

- La **Predisposición genética**: Tiene 2 comandos principales.

1.- El de la **atopía** previamente citada, con genes situados principalmente en los cromosomas 5 y 13, siendo los que muestran una mayor asociación con los valores de IgE, el grado de HRB y el fenotipo de asma y/o rinitis.

2.- El del **epitelio respiratorio** o comando endodérmico cuya expresión principal es la secreción del factor de reparación epitelial N° 4 (**ERF4**)

Hay variables secretantes de citoquinas de adhesión y reclutamiento (IL8, CCX, RANTES, y otras) sin secreción de ERF4 significativa que harían a los distintos fenotipos de asma con menor rinitis alérgica, el asma neutrófila entre ellas.

B) **Contaminación medioambiental**: principal factor de la **uplicación** de casos de RA y asma en la infancia **cada 15 años** en los últimos 30 años. Se relaciona con los **vehículos a motor (NO2- SO2)**, la polución **industrial** y con el aire **interior de los edificios**. Esto es una clara demostración de que el factor genético es solo una parte de esta **enfermedad social**, a tal punto que debiera considerarse en la definición de asma-RA.

Tabaquismo: el tabaquismo de los padres incrementa el riesgo de asma, RA y eccema en los hijos, además de tener un efecto nocivo co-mórbido en las vías respiratorias.

FISIOPATOLOGÍA

La respuesta alérgica de la mucosa respiratoria es la misma en vías aéreas superiores e inferiores, de **hipersensibilidad tipo I**. Hay una **reacción inicial** predominantemente mastocitaria seguida de reclutamiento y activación de neutrófilos, eosinófilos y luego de linfocitos (LTH2), y mas tarde de **remodelación** fibroblasto-mastocitaria. Todo se produce por la secreción de distintas y sucesivas citoquinas, según los comandos atopico y epitelial previamente mencionados que dan finalmente la remodelación de órgano de choque, con la hiperirritabilidad correspondiente ya no solo al antígeno sino a otros estímulos, desde lo químico-físico externo hasta lo psiconeurológico-autónomo interno. (7) la acción de **Histamina** dando dilatación de la muy desarrollada red de vasos (**congestión**) y abriendo las uniones desmosómicas (GAP) del endotelio, resultando en extravasación de suero el cual presiona y abre al epitelio saliendo al exterior como **“leakage”** (inundación) o rinitis “acuosa”. La congestión, edema y leakage oscurecen los otros elementos de la reacción, como la inflamación e infiltración (eosinófilos, neutrófilos, LTH2), así como la verdadera hipersecreción serosa y mucosa que suele notarse más tarde, al finalizar la crisis.

La RA influye en el desarrollo del Asma y de las crisis asmáticas de la siguiente manera:

1.-La nariz deja de filtrar el 95 % de los AG que impactarán en bronquios.

2.-El aire llega a la traquea y los bronquios frío y seco lo que ocasiona liberación de mediadores y reflejos para humidificar y calentarlo por medio de vasodilatación, broncospasmo y secreción serosa controlada, cosa que el bronquio asmático con su frágil homeostasis no puede efectuar desencadenando en cambio una hiper-respuesta propia de la enfermedad.

3.-El leakage rinofaríngeo es irritante sobre laringe y traquea desencadenando reflejos asmógenos vía neumogástrico tanto colinérgico como no colinérgico, con o sin estación en el ganglio estrellado y también por el potente sistema reflejo argentafín, particularmente desarrollado en los humanos.

Las Rinitis no alérgicas también influyen en el asma como co-morbilidad por distintos mecanismos. En el caso de la Rinosinusitis bacteriana sería por:

1-la secreción purulenta, que es mucho más irritante y tusígena que el leakage.

2-Reflejo trigémino-vagal, generado desde el seno paranasal infectado y narinas irritadas, esto se exacerba ante el estímulo del aire frío, semejante a la RA pudiendo enmascarar la infección crónica.

El **Síndrome sinusobronquial**, comúnmente coexiste con el asma y RA, ya que la RA predispone a sinusitis bacteriana por obstruir crónicamente los ostiums y en el caso de los menores de 2 años de edad porque aún persiste el retraso de la maduración inmune, favoreciendo la infección.

Desde el aspecto **psicológico**, se ha comprobado que la irritabilidad del órgano de choque deja una “memoria” reactiva neuro-autónoma por lo que los conflictos y **frustraciones de distinto carácter** se expresan en el órgano afectado, en nuestro caso las vías respiratorias, que reaccionan ante frustraciones, **stress y aun ante situaciones no frustrantes de excitación**, como por ejemplo un viaje de egresados. Las clásicas **significaciones excluyentes**, que eran las de Rinitis = llanto y Asma = grito que no puede emitir o ahogo por la situación, sólo caben dentro de este contexto. También se da la inversa, en estado de stress, conflicto o frustración, los desencadenantes alérgicos y/o físico químicos tienen facilitada su acción.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de RA y asma es esencialmente **clínico**, siendo el **interrogatorio** un pilar fundamental. Se debe evaluar la existencia de co-morbilidades.

La coexistencia de rinitis y asma es tan frecuente que, la mayor intensidad de los síntomas de uno de los órganos puede determinar que el paciente subestime los del otro. Por lo tanto resulta imprescindible descartar la coexistencia de ambas enfermedades mediante

anamnesis y exploración física, que deben guiar la indicación de estudios complementarios como laboratorio inmuno-alérgico, pruebas cutáneas, imágenes, estudio de la función pulmonar y rinomanometría. (7)

TERAPÉUTICA

Dada la importante interrelación fisiopatología y epidemiológica obligan a su abordaje integral, por lo que se recomiendan medidas terapéuticas comunes para ambas entidades: control medioambiental e inmunoterapia específica, que además de mejorar sintomáticamente contribuye a modificar la historia natural de la enfermedad alérgica previniendo nuevas sensibilizaciones.

El control ambiental de alérgenos y químicos directamente relacionados con el rol etiológico (NO₂, SO₂, etc) debe ser el eje del tratamiento por el especialista.

En cuanto a los **irritantes aéreos** los padres y el propio paciente efectúan el control correctamente dado lo llamativo de los **síntomas, consecuencia de la hiper irritabilidad** nasal y bronquial (propios de toda enfermedad alérgica crónica), que el medico no debiera confundir como causales de la enfermedad.

El diagnóstico y tratamiento de la rinitis, y como consecuencia la **funcionalización nasal** (sea de la RA o rinosinusitis infecciosa) contribuirá a optimizar el **control** de la enfermedad asmática, por su papel calentador y humidificador del aire inspirado, y de la **evolución patogénica del asma. al filtrar el 95 % de los aeroalérgenos.**

Actualmente entre los fármacos que se utilizan para el **control integral del paciente alérgico**, se destacan los corticoides tópicos inhalados y sistémicos, antileucotrienos, antihistamínicos de nueva generación, adrenérgicos alfa y beta y nuevos recursos como los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa o de las citocinas TH2 e inhibidores de moléculas de adhesión o de las quimiocinas (1-2-4-7)

CONCLUSIONES

La **RA y el asma** están íntimamente relacionados al punto que deben ser consideradas como polos de **una sola enfermedad**. Se encuentran en **aumento sostenido** según la contaminación ambiental creciente, por lo que deben ser consideradas como patologías **sociales** por su **etiopatogenia** y no sólo por su **impacto** traducido en múltiples consultas ambulatorias, ausentismo escolar-laboral y alto costo socioeconómico para la comunidad..

La **RA, se ha convertido** en la **enfermedad crónica más frecuente en niños** tomada aisladamente y el **Asma se ha convertido** también en la **enfermedad invalidante crónica más frecuente en la infancia**. Este aumento concomitante en las estadísticas mundiales es otro fuerte argumento de que se trata de una misma enfermedad

La **RA es un factor de riesgo para el asma** y podría considerarse volver a usar el término de enfermedad pre-asmática debido a que se comprobó que en muchos pacientes con RA existe aumento en la HRB no específica que precede en años a los primeros síntomas de asma.

El control adecuado de la rinitis con **refuncionalización nasal** es fundamental en el **tratamiento y control del asma**.

BIBLIOGRAFÍA

1) Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría.

Sociedad Argentina de Pediatría.

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo: Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Neumonología y Comité de Otorrinolaringología de SAP Filial Córdoba.

Arch Argent Pediatr 2009; 107(1):67-81 / 67

2) Allergic Rhinitis and its impact on Asthma 2008 (ARIA 2008).

Documentos ARIA completos y recursos en: www.whiar.org.

3) ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Children, <http://issac.auckland.ac.nz/phaseone.html>.

4) Consenso Argentino de Rinitis Alérgica 2009 (CARA 2009)

ARIA argentina, Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC), Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Federación Argentina de Sociedades de ORL (FASO).

5) Baena- Cagnani CE, Patiño CM, Cuello MN, y Col. "Prevalence and severity of asthma and Wheezing in an adolescent population".

Int Arch Allergy Immunol 1999;118:245-6.

6)Choi, S. H., Yoo, Y., Yu, J., Rhee, C.-S., Min, Y.-G. and Koh, Y. Y. (september 2007), "Bronchial hyperresponsiveness in young children with allergic rhinitis and its risk factors".

Allergy, 62: 1051–1056. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01403.x

7) Álvarez MJ, Olaguíbel JM, Lasa E, Arroabarren E, Gómez A, Gómez B.

"De la rinitis al asma: ¿una o dos enfermedades?"

An. sis. sanit. Navar. 2003; 26 (Supl. 2): 49-55.

8) Méndez A, Gandur A, Zabert G, y col. "Sibilancias en Adultos de Argentina".

Archivos Alerg Inmunol Clin 2007; 38:122^a

.Mesa 8) Inmunoterapia y asma

Coordinador: Dr. Victor Pinilla

El horizonte que traza el alergista desde la primera consulta es, modificar el curso natural de la enfermedad, junto a la eliminación de alérgenos.

Si fue derivado por el médico de atención primaria, otro especialista, o si los padres del niño tomaron su propia iniciativa, cuando arriba el niño en su consulta inicial trae consigo, la carga genética, sumado al impacto medioambiental al cual fue sometido en determinada cantidad de tiempo, y la recepción desde éste niño por el alergista puede ser en estado agudo o de cronicidad, en estado de latencia, sintomático o enmascarado por otra enfermedad.

En base a los consensos de las sociedades científicas tanto nacionales como las americana y europea, puede ser tanto en su intermitencia como en su persistencia desde el comienzo de sus síntomas que la anamnesis, exámenes complementarios, el y aporte de la medicina basada en evidencias (MBE) va permitirnos a enmarcarlo en un estadio y tratarlo. Por su parte tanto OMS como la FDA contempla la inmunoterapia (IT) para controlar la inflamación alérgica.

En la IT con alérgenos debe conocerse:

- 1) Extractos estandarizados(A)
- 2) La reactividad cruzada entre ellos(B) como árboles, malezas, césped, debido a que limita el uso en un frasco para alcanzar las dosis óptimas.
- 3)La degradación enzimática (B)
- 4)Optimización de las dosis de cada componente(A)
- 5)La separación de los extractos acuosos con actividad proteolítica de aquellos que no lo son(B)

En el 2006 la EAACI toma posición a través del grupo de trabajo " Immunotherapy Task Force" que expone:

- a) La interacción de los componentes enzimáticos con alteraciones en la estabilidad.
- b) La dilución que imposibilita el alcance de las dosis óptimas.

La Task Force en un reporte de actualización del año 2011 dirigida por Linda Cox y Richard Lockey refleja los parámetros de práctica.

A tener en cuenta los mecanismos de pérdida de potencia por las vacunas con alérgenos por la adsorción, la desnaturalización térmica, y autodigestión enzimática.

Es de notar como participan la liofilización, la glicerina, el fenol y la albúmina sérica humana en la estabilidad, y conservación del alérgeno.

En base a lo precedente, cuando se plantearon los objetivos de la inmunoterapia, según los diferentes investigadores a través del tiempo, trataron de resumirlos, a fin de introducirlos en un complejo sistema, que se interrelaciona, cuyo target principal es:

- 1.- Disminuir la respuesta frente a alérgenos.
- 2.- Disminuir la expresión inflamatoria.

- 3.- Evitar el desarrollo de la enfermedad crónica.
- 4.- Actividad inmunoreguladora sobre la mucosa.

Mecanismo de Acción

Sobre un sustento por entonces empírico, Friedman y Noon impulsan hacia los años 1911.

Una década después Cooke refería la producción de anticuerpos que bloqueaban y que el tiempo llevó a ser identificada como la IgG que jugaba un rol preponderante y más tarde sería aislada la IgG4 como responsable de la unión de la reagina con los mastocitos.

Está descrito al comienzo del tratamiento vía subcutánea una elevación de la IgE total y específica, no siendo exclusivo accionar de la inmunoterapia, luego comienza a disminuir para encausar el desequilibrio que expone el paciente con atopia respondiendo a las subclase linfocitaria Th0, Th1/Th2 volcándose a favor de éste último.

Los linfocitos Th1 generará una cascada, en la que las citocinas derivadas como la IL2, IL12, IFN, jugaran su rol en la defensa contra bacterias, elaborando a través de los linfocitos B específicos anticuerpos como IgM en respuesta inmediata e IgG a posteriori. Por su parte los linfocitos Th2 producen citocinas como IL4 e IL13 que participan en la producción de IgE estimulando a los linfocitos B, y conjuntamente con la atracción y activación por la IL5, de los eosinófilos.

Se vincula a los Th2 con la integridad antiparasitaria, generando concomitantemente la producción de anticuerpos IgE frente al proceso inflamatorio alérgico y diversos alérgenos que lo estimulan al mismo, siendo un estigma patognomónico de los pacientes con atopia.

Los linfocitos Th2 entre otras células mononucleares son productoras de IL10 a expensas del estímulo antigénico que subyace por la alergenidad del extracto según sea en cuestión.

La anergia celular es consecuencia del excesivo efecto de la IL10 que inhibe el camino que transita tanto el perfil Th1 como así también el Th2, logrando que la IgG4 específica potencie su producción. Merced al trabajo de las IL2 e IL15, la población Th1 logra retornar a su estado inicial.

La tarea que cumple la IL10 con el fin de atenuar el proceso de la cascada inflamatoria se la observó cuando se la utilizó con fines terapéuticos.

Los mecanismos descriptos como la actividad incrementada Th1 por un lado y inhibición de la actividad Th2 por el otro lado por el aumento de la participación de los LTCD8, como producto del esquema inmunoterápico.

Los íconos del paso de la inmunoterapia son: la reducción del contenido eosinofílico tanto en sangre periférica, como en el lavado bronquial, en la mucosa respiratoria o mastocitaria.

Actividad inmunoreguladora se objetivó al apreciar que la IL5 y los eosinófilos disminuyen en la rinitis polínica teniendo la IT como opción terapéutica de mantenimiento.

Rescatando conceptos sobre la estructura histológica entre las semejanzas entre la vía aérea inferior y superior, con la participación concomitante de ésta última en los procesos

alérgicos tanto en uno como en otro, según su afectación, pero vinculados entre si y referidos en la literatura como; una vía aérea, una enfermedad, siendo necesario concebirla como un todo y no como partes separadas, a la hora de elaborar un planteo terapéutico con IT.

Otro enfoque, en el contexto inmunológico, es el abordaje por vía sublingual o nasal, en el que tanto la IgE total y específica como las IgG4 van a sufrir variaciones como indicadores.

Asimismo diversos trabajos describen la disminución de determinados mediadores inflamatorios como la triptasa a expensas del mastocito y la proteína catiónica del eosinófilo tanto en mucosa sublingual como nasal. Ésta última zona de abordaje que su inició data desde el año 1970 fue tanto en la inflamación nasal como rinoconjuntival.

Ante el estímulo antigénico disminuye la respuesta inflamatoria, según lo demuestran la disminución de la ICAM1, eosinófilos, neutrófilos.

Investigaciones en ésta vía terapéutica hacen incapie en el incremento de la IgA secretora y la IgG4 específica.

Esto refleja, que es menester intervenir con prevención primaria, desde etapas tempranas de la enfermedad, por lo que reconocerlas desde ese estado incipiente en la consulta cuando recurre a los canales de atención primaria de salud y es refractario a los tratamiento de base y/o rescate.

En etapas posteriores en una mucosa agredida por la injuria inflamatoria producto de la descarga continua de mediadores inflamtaorios en sus diferentes fases precoz y/o tardía dando como respuesta, una hiperreacción, ante el estímulo antigénico, la intervención preventiva del profesional de la salud será la secundaria.

Cuando el "remodelling" de la vía aérea ganó terreno en la mucosa según el curso evolutivo, la consiguiente alteración de la función y calidad de vida, deja su impronta porque el médico podrá ofrecer la prevención terciaria que dará su ayuda muy limitada.

Lo citado llevará al alergista infantil a seguir varios "step by step", como profesional de medios (no de resultados), para definir el curso de acción, skin prick test obtenido, vía de abordaje terapéutico(subcutánea, oral, sublingual, nasal) que más se ajuste al paciente, tiempo estimado, coexistencia de otras patologías, interconsultas especializadas con el enfoque integrador multidisciplinario como equipo de salud, interacciones farmacológicas que pueden interferir en el plan, citas médicas periódicas, el control ambiental como uno de los pilares, en conjunto con drogas controladoras y rescatadoras según en particular sea el caso que lo amerita para reducir o erradicar el proceso inflamatorio alérgico.

Bibliografía:

- 1.-Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization.Allergy Asthma Proc;31(3):227-31
- 2.-About the reticence to specific immunotherapy in alergic subjects.Rev Med Liege;65(5-6):350-3
- 3.-Efficacy of sublingual immunotherapy in children with dust mite allergic asthma.Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi2010;12(5):344-7
- 4.- Immunotherapy for allergies and asthma: present and future.Curr Opin Pharmacol2010;10(3):276-88
- 5.- Observational Study of the Safety of an Ultra-Rush Sublingual ImmunotherapyRegimen to Treat Rhinitis due to House Dust Mites.Int Arch Allergy Immunol2010;154(1):69-75
- 6.- Sublingual immunotherapy in children: an updated review.Pediatr Neonatol2009;50(2):44-9
- 7.- Specific immunotherapy by the sublingual route for respiratory allergy. Allergy Asthma Clin Immunol2010;6(1):29-30
- 8.- Efficacy of sublingual specific immunotherapy in patients with respiratory allergy to *Alternaria alternata*: a randomised, assessor-blinded, patient-reported outcome, controlled 3-year trial.Curr Med Res Opin 2010; 26(12):2801-6
- 9.- Efficacy evaluation of specific immunotherapy with standardized dermatophagoides pteronyssinus extract for allergic rhinitis accompanied with asthma . Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi2010;24(2):57-9
- 10.- Sublingual specific immunotherapy.Discov Med2010;10(53):348-54
- 11.- Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study Allergy 2007; 62: 943–948 L. Jacobsen¹, B. Niggemann², S. Dreborg³, H. A. Ferdousi⁴, S. Halken⁵, A. Høst⁶, A. Koivikko⁷, L. A. Norberg⁶, E. Valovirta⁷, U. Wahn², C. Mçller⁸ (The PATinvestigator group)
- 12.-Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children(Allergy Asthma Proc 31:324 –330, 2010; doi: 10.2500/aap.2010.31.3353)Riyadh H. Alzakar, M.B.Ch.B, H.D.A.I.D.,¹ and Abdulghani Mohamad Alsamarai, M.G.U.M., Ph.D.
- 13.-Pediatr Integral 2005;IX(7):515-525.C. Pedemonte Marco, F.M.López
- 14.- Safety and Efficacy of Allergen Immunotherapy in the Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma in Real Life Yuri Zeldin MD¹, Zeev Weiler MD², Eli Magen MD³, Liran Tiosano⁴ and Mona I. Kidon MD⁵ IMAJ 2008;10:869–872

M.R.: Primer encuentro de Psicoimmunología

Presidente: *Dra. Marta La Forgia*

Secretarias: *Lic. Susana Caro - Lic. Irene Rosemberg*

PNI E INTERDISCIPLINA. INTRODUCCIÓN GRUPO DE ESTUDIOS COMITÉ PSIQUE DE AAIBA.

Coordinadora: Dra. Nora Koszer

El profesional psi participando de la interdisciplina

Autoras: *Dra. Nora Koszer - * Lic. Iina Ledesma

- **Médica Especialista en Psiquiatría
Psicoanalista**

Coordinadora del Comité Psique de AAIBA

norakoszer@fibertel.com.ar

- **Psicóloga
Psicodramatista**

Integrante del Comité Psique de AAIBA

linaledesma@fibertel.com.ar

La interdisciplina, si bien hunde sus raíces históricas en la antigüedad, solo en las últimas décadas, está adquiriendo cada vez más un desarrollo e importancia fundamental para las ciencias. El mundo del nuevo siglo es interdisciplinario por excelencia debido a que es imposible abordar seriamente y en profundidad cualquier tema de manera solitaria, dejando de lado el saber compartido y una comprensión totalizadora

La interdisciplina, está presente cuando un grupo de profesionales de variadas disciplinas interaccionan buscando crear un espacio de confluencia para poder operar en cuestiones que atañen a un individuo, grupo, comunidad o en la ciencia y en la sociedad en general. Es una metodología de investigación y trabajo. Propicia una unión que no crea lazos indisolubles, apunta a resolver problemas, aunando resultados, conjuga conocimientos y expertos, es sobre todo pragmática. Puede verse como un proceso dialéctico superador de cada disciplina, pero no anulador de éstas. Es un encuentro flexible de distintas fuentes de conocimientos que se vuelven combinables sin dejar de ser autónomas.

La Psicología es una disciplina frecuentemente convocada a la hora de formar un equipo interdisciplinario y también es una asidua participante de las nuevas ciencias que van surgiendo de la transdisciplina, tales como la psicodermatología, la psicoimmunología, la psicooncología, la psicocardiología, la psiconeuroinmunoendocrinología.

Un ejemplo pionero de pensamiento interdisciplinario lo encontramos en S. Freud cuando crea el cuerpo teórico del Psicoanálisis integrando conceptos provenientes de la Neurología, Psiquiatría, Medicina y Antropología. Más contemporáneo, el autor R. Lazarus también utiliza el aporte de otras disciplinas para elaborar parte del cuerpo conceptual de la Escuela Psicológica Cognitivo Conductual.

El abordaje Interdisciplinario, es una modalidad que va en aumento dados los avances de los nuevos conocimientos, el mismo nos hace reflexionar respecto de la posición del profesional en salud mental, poseedor de un determinado saber, cuando es convocado a participar entre otros y cuál es su actitud que en nombre de la disciplina que le es propia, toma con respecto a los demás.

Es un desafío, la ciencia está virando a un cambio de paradigma, desde la ciencia tradicional, sustentada por un método científico único, caracterizada por ser, cartesiana, generadora de respuestas unidireccionales, con un máximo y prolífero desarrollo en la sesgada superespecialización. El cambio de paradigma es hacia lo multideterminado, las etiologías policausales, la convergencia y aceptación de diversas metodologías de trabajo, las propuestas de abordajes múltiples, el ensamble interdisciplinario y la complejidad.

Se entiende por complejidad un estado peculiar de la organización de la materia, cercano a la transición; tomando como ejemplo el parámetro orden /desorden sería entre el orden y el desorden ó con orden y desorden. Complejo no tiene que ver con complicado o dificultoso.

En un sistema complejo sus componentes individuales interactúan en forma no lineal pudiendo modificar sus estados internos; como resultado de esta interacción suelen surgir autoorganización y emergencia de patrones de estructuras coherentes y discernibles. En esta teoría la existencia de un comportamiento determinista y globalmente impredecible es uno de sus aspectos más asombrosos y característicos.

Producto de estos cambios son el nacimiento de nuevas ciencias con objetos de estudio más abarcativos, con una insistente y necesaria tendencia a la integración de los conocimientos.

Hoy en neurociencias, estrés y psicosomática nos enfrentamos con problemas que no pueden ser resueltos a partir del análisis tradicional; la fragmentación de los temas, la búsqueda de expertos como portadores de un saber específico han demostrado no ser una herramienta infalible, ya que el conocimiento es una construcción de muchos, buscamos soluciones no sólo diagnósticos.

Este cambio de paradigma va siendo asimilado por diferentes instituciones y profesionales surgiendo nuevos encuadres como el de las multidisciplinas, interdisciplinas y transdisciplinas. Estas dos últimas formas son instrumentos necesarios para encarar en forma simultánea, las variables que intervienen en un problema complejo.

La multidisciplina es una agrupación de profesionales de distintas especialidades, cada uno en los compartimientos estancos de sus respectivas áreas. Así lo observamos en las prestaciones de una obra social y gran parte de las prestaciones de salud en el país.

En Medicina el salto cualitativo desde la multidisciplina se produce cuando se logra una mirada holística, integral e integrada de la salud del hombre, con capacidad de descubrir, comprender e integrar relaciones interdependientes entre distintos saberes.

Entramos al ámbito interdisciplinario.

La interdisciplina, está presente cuando un grupo de profesionales de variadas disciplinas interaccionan buscando crear un espacio de confluencia para poder operar en cuestiones que atañen a un individuo, grupo, comunidad o en la ciencia y en la sociedad en general. Es una metodología de investigación y trabajo. Propicia una unión que no crea lazos indisolubles, apunta a resolver problemas, aunando resultados, conjuga conocimientos y expertos, es sobre todo pragmática. Puede verse como un proceso dialéctico superador de cada disciplina, pero no anulador de éstas. Es un encuentro flexible de distintas fuentes de conocimientos que se vuelven combinables sin dejar de ser autónomas.

Respondiendo a la convocatoria multidisciplinaria de AAIBA, hace más de 10 años. comenzó a funcionar dentro de la Asociación el Comité Psique con el objetivo de estudiar los aportes psicológicos en asma, alergia y otras enfermedades inmunológicas, intercambiando experiencias, conocimientos e investigaciones con otras especialidades que tratan la misma problemática. Además se tratan otros temas de estudio afines como la psicosomática, las teorías vinculares, la relación médico paciente, los encuadres terapéuticos, el estrés, entre otros.

Durante todos estos años hasta la actualidad el Comité se reúne dos veces al mes, en estos encuentros conformamos un Grupo de Estudio dentro de un contexto interdisciplinario, disfrutamos de la posibilidad de estudiar juntos y de intercambiar los aportes que provienen de psiquiatras, psicólogos, alergistas, inmunólogos, dermatólogos, kinesiólogos, fonoaudiólogos, terapeutas corporales y de profesionales de otras áreas del saber y la cultura.. Para nosotros la interdisciplina ya no es una metáfora es una realidad

En la Transdisciplina se trasciende el ámbito específico de cada una de las disciplinas que participan creando conocimientos originales y nuevas áreas del conocimiento. Las metas son mucho más ambiciosas, son hacer desaparecer las fronteras entre disciplinas. Hasta ahora esta propuesta es la más progresista y la más cercana al logro quizás inalcanzable de una unidad de todas las ciencias. Todavía nadie sabe cómo hacer para que estas barreras desaparezcan y surja una teorización que sea base de un metalenguaje en común.

En la actualidad la psiconeuroinmunoendocrinología nos permite vivenciar el fenómeno transdisciplinario en gestación y desarrollo. Esta nueva ciencia se consolidó con el descubrimiento que el cerebro, el sistema inmune, el tejido graso, el sistema endocrino, el endotelio, hablan un lenguaje bioquímico común. Sus continuas y sostenidas investigaciones van develando secretos que nos colocan frente a otro cuerpo y otra mente que los conocidos hasta hace poco tiempo.

George Solomon importante autor y gestor de las nuevas neurociencias y de la PNIE escribió “La psiconeuroinmunología nos facilita conceptualizar nuevos modelos de la salud permitiéndonos ver la capacidad que tiene el organismo para regular y coordinar su propia conducta y fisiología en sus reacciones a los retos de la vida. La PNI ha comenzado a disolver el dualismo de mente-cuerpo, cuerpo-ambiente e individuo- población. Al llegar a la conclusión de que los estados del cuerpo medico existen en correlación íntima con el significado que el ser humano le da a sus experiencias físicas, el filósofo David Levin y este autor han expresado sus deseos que los pacientes que sufren puedan conceptualizar sus enfermedades y caminos hacia la salud de nuevas maneras “.

Sabemos que los nuevos descubrimientos traen aparejados nuevos y novedosos abordajes terapéuticos que implican y exigen de los profesionales formación continua y más vinculación e interacción entre colegas.

Para estas novedosas formas de funcionamiento profesional se necesita, idoneidad, calidad humana, una dosis de mutuo aprendizaje y paciencia para ordenar la Babel nacida de esta aglomeración disciplinaria.

Uno de los obstáculos para este ordenamiento eficaz, es cuando hay una visión del mundo fundada en la prevalencia del Yo en el ámbito relacional, esto trae como resultado una anulación de «la mirada hacia el Otro», los individuos que se centran en sus propios intereses están lejos de producir a favor de un interés común.

Cuando se trata de un trabajo donde concurren distintos saberes, según este modelo individualista, lo que habrá es una mera acumulación de disciplinas, algo multidisciplinario.

En lo interdisciplinario deviene la “experiencia del Otro” como guía para conocer la mirada del Otro, el saber del Otro, el poder estar con el Otro, dando y recibiendo, construyendo con este Otro y los Otros el entendimiento integrado e integral del hombre socio psico biológico.

Hay que tener presente que en la reflexión interdisciplinaria no podemos, ni debemos, desconocer los límites de nuestra propia disciplina, tener a la vista las fronteras disciplinarias implica el reconocimiento de fronteras simétricas en un plano de relación horizontal que posibilita el diálogo, pero además requiere de la anulación de toda extensión indebida de un saber.

En la interdisciplina la colaboración traspasa las fronteras disciplinarias y aunque los especialistas participantes mantienen la identidad de sus ramas existe la disposición de estudiar lo necesario de las otras con el propósito de sentar las bases para una comprensión mutua.

En la transdisciplina el profesional tiene que tener un fuerte impulso a aprender, con una buena y sana dosis de curiosidad, un narcisismo lo más maduro posible, una sólida autoestima y una capacidad adaptativa ágil para aceptar lo nuevo, más aún cuando nace de la creación de otro y / o es el resultado del trabajo grupal.

La transdisciplina implica la creación de nuevos objetos del conocimiento hasta el momento no utilizados.

El tema de la interdisciplina, es una invitación a salir de la burbuja individual aceptando que las respuestas a problemas complejos no se pueden derivar de disciplinas o campos aislados del conocimiento. El feroz avance de todas las ciencias, en especial las de la salud, nos empuja a integrarnos para poder comprender nuevamente el mundo fascinante que nos rodea.

Bibliografía

Gerardo A. Fridman – Enfoque Filosófico-Histórico de la Interdisciplina en las Ciencias de la Salud – Acta Farm.Bonaerense24 (1):149-54 . 2005.

E.Köppen, R.Mansilla; P.Miramontes – La interdisciplina, desde la teoría de los sistemas complejos. Ciencias 79 Julio /Septiembre 2005.

Andrea López Mato – Psiconeuroinmunoendocrinología: Aspectos, epistemológicos, clínicos y terapéuticos. Edit. Polemos. Bs.As 2002

Lic. Maria del R. Lores Arnaiz : Psiquismo, transdisciplina y transdisciplinaridad. – Rev. De Psicoanálisis APdeBA – Vol.XXi- nº3 – 1999.

George F Solomon: Psiconeuroinmunología: sinopsis de su historia, evidencia y consecuencias Congreso Virtual de Psiquiatría Interpsiquis, 2001

Medicina Integrativa Mente Cuerpo

Instructora mindfulness Sra. Clara Badino.

Las palabras Medicina (procedimientos) Medicación y Meditación comparten la misma raíz. Medi, cuyo origen del latín significa medere refiriéndose a una medida interna.

Estos tres diferentes y complementarios abordajes intentan acompañar a la persona a recuperar esta medida interna, equilibrio.

La Práctica de Mindfulness Meditación, entra en la Medicina como un complemento alrededor del año 1978. Año en que el Dr Jon Kabat-Zinn, biólogo molecular (M.I.T) funda el programa (M.B.S.R. Mindfulness Based Estrés Reducción) dentro del Centro Médico de la Universidad de Massachusetts. Lo funda con la intención de dirigirlo a personas que según palabras textuales se pierden en la grietas del sistema médico o psicológico.

Por ej: dolor crónico, enfermedades en fases terminales, migrañas, psoriasis, depresión, ansiedad etc.

Este complemento potencia el tratamiento médico o psicológico en ningún caso lo sustituye, dando así lugar a la Medicina Integrativa Mente Cuerpo.

La base científica del programa M.B.S.R, es la PNIE (Psiconeuroinmunología endocrinología). La base biológica es la respuesta de relajación, estudiada y definida por el Dr Herbert Benson cardiólogo de la Universidad de Harvard y director del área de Medicina Mente Cuerpo, como un estado hipometabólico de predominio parasimpático.

La visión de este nuevo paradigma es el reconocimiento del hombre como un ser humano completo (mente, cerebro, cuerpo, emociones y espíritu) en permanente interacción, retroalimentación e impermanencia.

Integración interdependencia e impermanencia conforman esta mirada integrativa e integradora, reconociendo como el hombre influencia y es influenciado.

La Práctica de la Meditación Mindfulness es simple..., pero no fácil. La capacidad de reeducar la mente condicionada para generar sufrimiento está al alcance de todos.

Lo que la hace difícil es la incapacidad de mantener una disciplina autónoma.

La Práctica actúa por acumulación, y solamente por acumulación.

A través de una sistematización la mente se va reeducando experiencialmente y reeducará a su vez al cerebro, el cerebro al cuerpo y estas áreas reeducadas gradualmente desarrollarán un manejo acertado de las emociones.

Hoy gracias a la avanzada y sofisticada tecnología pueden ser medidos cada vez con mayor exactitud los cambios neurobiológicos de una Práctica disciplinada.

Cambios en los circuitos cerebrales, mapas neuronales, patrones mentales y un sistema inmune más estable es hoy medicina científica reconocida y editada en las más prestigiosas publicaciones médicas del mundo.

La Práctica Meditativa de Mindfulness Atención Plena crece exponencialmente en respuesta a enfermedades y desequilibrios cada vez mayores ligados en gran medida a un estilo de vida y como un abordaje de desarrollo de potencialidades internas -externas.

Los mejores centros médicos académicos y universitarios en Europa y EEUU, cuentan con un área de Medicina Integrativa, donde el abordaje de Mindfulness esta presente.

En Argentina la Asociaación Vision Clara Mindfulness Argentina Invito al Dr. Jon Kabat- Zinn a venir a Bs As en el año 2000 a presentar el programa.

El Instituto Universitario CEMIC, avaló el programa fundado por el Dr.Jon Kabat-Zinn dentro de UMass y todas las conferencias y talleres de trabajo se hicieron dentro de un ámbito médico y académico.

Desde entonces y hasta la fecha los cursos se dictan en Bs As, el interior del país, y países limítrofes . El abordaje privilegiado es interdisciplinario dirigiendo La Practica hacia diferentes áreas (psicología, oncología integrativa, deportes, empresas, educación y retiros).

¿ Está contraindicada La Practica de Mindfulness en algunos casos? Son aislados los casos y cuando se dan no tienen que ver con la patología de base, sino con el momento de la persona (mayor o menor estabilidad).

Por eso es importante que sea el profesional de la salud que deriva quien decida, previo conocimiento del abordaje y de la institución donde se desarrollará la práctica.

.

La Práctica de Mindfulness es un cultivo, como tal no podemos cultivar un día si un día no, de acuerdo a nuestro estado de animo o librado a factores externos.

De esta manera responsable la Práctica es verdaderamente reveladora y transformadora.

Llamo a mi corazón un claro día,

con un perfume de jazmín en viento...

a cambio de ese aroma, todo el aroma de tus rosas quiero!

no tengo rosas! Las flores de mi jardín todas han muerto...!

me llevare los llantos de la fuentes, las hojas amarillas y los mustios pétalos...!!!!Y en viento huyo...mi corazón sangraba...

Alma que has hecho de tu bello huerto?!

Machado

Direct.Gral de Vision Clara

Mindfulness Argentina, Clara Badino

1º ENCUENTRO DE PSICOINMUNOLOGÍA - Para expertos y principiantes

Coordinadora: Dra. Nora Koszer

FACTORES PSICOLÓGICOS QUE IMPACTAN EN EL SISTEMA INMUNE MODOS DE ENFERMAR Y VULNERABILIDAD SOMÁTICA

*** Lic. Raquel Zonis Zukerfeld**

Miembro fundador y Secretaria científica del Instituto Psicosomático de Buenos Aires. Profesora de la carrera de Psicología de la Universidad Maimónides.

Profesora del Doctorado de la USAL,

Si tratamos de definir un campo que implica la involucración del cuerpo en las manifestaciones sintomáticas, aquello que ha sido abordado por la tradición “psicosomática”, lo centraríamos alrededor de la noción de vulnerabilidad somática, de modo tal que este campo sería definido como aquel donde *se estudia cómo y por qué aumenta o disminuye la vulnerabilidad de un sujeto a que su cuerpo se deteriore antes de lo que indican las condiciones determinadas por la especie, incluyendo sus secuelas y las formas de diagnosticarlo, prevenirlo y tratarlo*. Es así que hoy en día este campo es por definición interdisciplinario y el psicoanálisis –que lo ha refundado a partir del descubrimiento del inconsciente- lo adjetiva cuando jerarquiza sus propias categorías para explicarlo. Por otra parte es importante recordar cómo ha variado la constitución de la subjetividad, y también los paradigmas médicos en menos de un siglo con todo lo que esto implica como representación social de la enfermedad, en una época donde un enfermo suele convertirse en un consumidor de servicios más que en un protagonista del proceso de la cura. Asumimos que para cada uno de los enunciados que definen el campo psicosomático existen teorizaciones psicoanalíticas de distinto nivel y posibilidades de contrastación con otras disciplinas; en ese sentido desarrollaremos algunas ideas que intentan articular el malestar, los modos en los que el cuerpo queda involucrado y su mayor o menor vulnerabilidad.-

Modos de enfermar y vulnerabilidad

El término “modo” contiene –según lo pensamos- una jerarquización de la singularidad en el proceso de enfermar que implica distintas maneras no excluyentes en las que el

cuerpo queda involucrado. Es importante comprender que esta noción puede estudiarse en dos niveles distintos. El primero sería el de los múltiples y particulares caminos que conducirían a un determinado fin que constituye la patología y que se incluirían dentro de lo que la medicina entiende como etiopatogenia ; el segundo tendría que ver con las formas de subjetivar la patología independientemente de su origen, hecho que implica darle un sentido y también la posibilidad de desarrollar distintas modalidades de enfrentarla. Desde hace algunos años venimos pensando que los dos niveles se juegan en cuatro grandes modos en los que las funciones corporales se alteran en mayor o menor medida. Estas modalidades se encuentran en coexistencia y con permanentes puntos de articulación de tal manera que lo que sigue a continuación es el efecto artificial de describirlos por separado.

- a) El modo 1 se define por la existencia de tramitación psíquica y comprende una variante *regresiva* y una variante *progresiva*. La primera corresponde a lo que tradicionalmente ha descrito el psicoanálisis freudiano y postfreudiano y que aún con notorias diferencias en la comprensión de los mecanismos en juego, comprenden los mecanismos que pueden agruparse como modo conversivo de producción sintomática. Es conocido como aquí las representaciones del propio cuerpo y los afectos concomitantes se procesan regresivamente de acuerdo a las reglas de funcionamiento psiconeurótico, es decir siendo parte de un *conflicto reprimido* regido por Edipo y adquiriendo valor simbólico. Aquí es como si el sujeto padeciendo mayor o menor malestar no sabe de una fantasmática que se expresaría en la enfermedad y sus ventajas secundarias. En cambio la variante progresiva, se formula a partir de cierto éxito del aparato psíquico en la producción de pensamientos, creencias y sentimientos asociados. Pero aquí es la configuración misma de estos productos la que define su eficacia patogénica expresando conflictos procesados sin el desplazamiento anterior pero no resueltos
- b) Es así que determinadas *creencias* preconscientes generan y modifican funciones corporales con mayor o menor intensidad sin que se pueda suponer en ello el desarrollo de un síntoma psiconeurótico que involucre al cuerpo como en la variante anterior, pero sí a un sujeto que cree saber y que en cierta forma enferma de sus distorsiones cognitivas
- c) El modo 2 se rastrea en la psicósomática psicoanalítica en las concepciones freudianas de neurosis actuales, en las descripciones de los fenómenos más allá del principio del placer y en todas las revisiones de autores postfreudianos que intentan dar cuenta de lo irrepresentable, del narcisismo tanático y de su relación con los fenómenos del acto. Este modo implica fenómenos de carga y descarga de magnitudes desligados o nunca ligadas a representaciones, que metapsicológicamente son subsidiarias de escisiones defensivas

y de la escisión estructural desde la que pensamos la constitución del aparato psíquico. Aquí nos encontramos dentro de lo que hoy en día se suele considerar como un centro del campo llamado psicosomático, a partir de las ideas de Marty, M'Uzan, McDougall y otros sobre la vida operatoria, la depresión esencial y el desmantelamiento no represivo de la estructura afectivo-ideativa expresado en la noción de alexitimia. En un sentido más amplio se corresponde con lo que entendemos como funcionamientos propios del Inc. escindido cuyas manifestaciones –de acuerdo a la lógica de la coexistencia- se dan paralelamente a las del Inc. reprimido que se expresa en el modo 1. El enfermar a expensas de la cristalización del modo 2 implica un sujeto que nunca supo, donde no hay actividad fantasmática a descifrar y donde pueden existir distintos niveles de sufrimiento

- d) El modo 3 es aquel en el que las vicisitudes corporales se convierten en subrogados de formas de *comportamiento* en relación con la realidad exterior y las señales del propio cuerpo. En definitiva tanto el modo 1 como el modo 2 constituyen las dos grandes formas en las que el aparato psíquico responde a las carencias y a los excesos y ambos se manifiestan en distintos tipos de comportamientos. Es distinta las derivaciones de la *adaptación*, que entendemos como capacidad de tener en cuenta la existencia de una realidad ajena al propio funcionamiento mental y la posibilidad de realizar acciones para transformar en algún sentido esa realidad, incluyendo las *desadaptaciones* neuróticas y psicóticas, de la *sobreadaptación*. Esta noción definida por Liberman y colaboradores como adecuación exagerada y adicción a la realidad externa en detrimento de la realidad psíquica, es clásica en su asociación con manifestaciones somáticas. Describimos también por su valor heurístico lo que llamamos *paradaptación* : comportamiento propio de un Yo que desafía a la realidad externa y/o crea neorealidades.
- e) Aquí se trataría de un sujeto que enferma o exagera enfermedades preexistentes a partir de sus formas de afrontamiento y sus hábitos que pueden estudiarse teniendo en cuenta modelos identificatorios y los modos descriptos.
- f) El modo 4 corresponde a la *exposición* de las funciones corporales a los factores socioambientales y a ciertas configuraciones familiares y culturales. La noción de trauma y de oferta de ideales implica cuerpos maltratados y abusados desde un nivel ecológico hasta el desempleo, desde la violencia familiar hasta la exigencia de juventud eterna , desde la desnutrición a la discriminación, desde las infecciones hasta los cánceres tóxicos y las dependencias de sustancias legales e ilegales. Esto quiere decir que hay también posibilidades y modos de enfermar que no implican necesariamente condiciones psicológicas como las definidas previamente. Este modo implica una forma de pensar

ahora a un sujeto enfrentando y sufriendo el embate de fuerzas mayores a sus posibilidades de afrontarlas.

Por lo general los modos de involucración del cuerpo y su posibilidad de enfermar se articulan entre sí y guardan cierta relación lógica de funcionamiento que conviene sea pensada en términos de recursividad. Por otra parte nuestros cuerpos reconocen características genéticas y disposiciones que son cada vez más conocidas al igual que los mecanismos neuroinmunoendocrinológicos en juego.

La experiencia clínica y la investigación sistemática muestran como el predominio y cristalización de los modos 2,3 y 4 estaría más asociado a la noción de vulnerabilidad pero que en última instancia todos los modos deben ser vistos con una perspectiva donde se jerarquice la intersubjetividad y los acontecimientos y condiciones vitales con sus carencias y excesos.

La mayor o menor vulnerabilidad –por lo dicho anteriormente- la entendemos directamente asociada a la noción de malestar que puede estudiarse en relación a la calidad de vida, los sucesos traumáticos, históricos y actuales y la existencia o no de una red vincular que brinde sostén. El cuerpo que se enferma y el cuerpo enfermo deben ser pensados en función de estos grandes parámetros que definen la vulnerabilidad, de modo tal que a mayor persistencia de sucesos traumáticos , menor capacidad de sostén de la red vincular y menor calidad de vida, mayores serían las probabilidades de exacerbación y complicaciones de la patología preexistente e inclusive la generación inespecífica de enfermedad.

Los procesos de adaptación – desadaptación implicarían producciones neuróticas o psicóticas en relación a la realidad y la sobre y paradaptación pueden estar más vinculadas con las manifestaciones somáticas y comportamentales, pero también estas delimitaciones deben ser permanentemente puestas a prueba. En definitiva -como todos sabemos- existen problemas que al igual que las enfermedades pueden verse como obstáculos o como desafíos; los psicoanalistas actuales los tenemos que seguir planteando e intentando resolverlos con humildad y creatividad dado que el sufrimiento humano es persistente y lamentablemente ingenioso en sus manifestaciones.-

Psiconeurobiología de la resiliencia

Dr. GUSTAVO E. TAFET

Doctor en Medicina,
Especialista en Psiquiatría, Universidad de Buenos Aires.
Director del Departamento de Psiquiatría y Neurociencias, Universidad
Maimónides, Buenos Aires.
psychiatry@maimonides.edu

Resumen

La respuesta adaptativa a una situación de estrés agudo sólo puede resultar eficaz en el corto plazo si es seguida por los cambios homeostáticos necesarios para completar y concluir la respuesta requerida por esa situación de demanda aguda, concreta y específica.

Cuando dichos cambios no se producen, comienzan a surgir los efectos nocivos propios de una respuesta excesiva e incontrolada, lo que se traduce en cierta carga alostática.

El estrés constituye una situación normal en la vida de toda persona. Sin embargo, es evidente que la presencia de estrés negativo, o *distress*, que se verifique de manera sostenida y prolongada, como en el caso del estrés crónico, y que además pueda ser percibido como indeseable, impredecible e incontrolable, ejerce gran efecto sobre la salud.

En tal sentido, se ha demostrado que el estrés crónico está relacionado con el desarrollo de la condición de “desesperanza aprendida”, que se presenta como una situación crítica en el origen de la depresión.

Este proceso puede variar de manera considerable entre individuos: en presencia de una misma situación de estrés, ciertas personas pueden responder de modo potencialmente resiliente, y otras de modo francamente vulnerable.

La identificación de un perfil psiconeuroinmunoendocrinológico acorde con modos de respuesta resilientes, por contraposición con los modos vulnerables, podría aportar estrategias importantes para la búsqueda de abordajes terapéuticos más eficaces contra los trastornos debidos al estrés crónico.

En ese sentido parece indispensable implementar estrategias de tratamiento que se orienten a una mejor valoración de la relación entre las posibles amenazas percibidas y los recursos disponibles y también es esencial orientar los recursos en función de un proyecto que pueda generar intensa motivación y estimule la creatividad.

La necesidad de aplicar estos recursos al aprendizaje de nuevas y más eficaces estrategias de afrontamiento, acordes con un proceso de psicoeducación como los que se dan en la psicoterapia cognitiva, abre un importante campo de

investigación para el desarrollo y aprendizaje de la resiliencia. Surge también la posibilidad de tomar las situaciones adversas como oportunidades de desarrollar los puntos fuertes de personas o inclusive poblaciones sometidas a distintas situaciones de estrés psicosocial.

En el tratamiento de diversos trastornos que son consecuencia del estrés crónico, la posibilidad de identificar perfiles psiconeurobiológicos, acordes con un modo de respuesta resiliente -en contraste con modos vulnerables- puede proporcionar importantes estrategias para la búsqueda de abordajes terapéuticos más eficaces.

Bibliografia

1. ABRAMSON LY, SELIGMAN M, TEASDALE LD.
Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol.*1978; 87: 49-78.
2. CHARNEY DS, DREVETS WD. Neurobiological basis of anxiety disorders. En: DAVIS KL, CHARNEY D, COYLE JT, NEMEROFF C (editores).
Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
3. CHARNEY DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(2): 195-216.
4. CHROUSOS GP, GOLD PW. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA.* 1992; 267(9): 1244- 52.
5. CHROUSOS GP, GOLD PW. A healthy body in a healthy mind -and vice versa. The damaging power of uncontrollable stress. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1998; (83)6: 1842-45.
6. CYRULNIK B. (año 1ª ed) *La maravilla del dolor, el sentido de la resiliencia*. Barcelona: Granica, 2001.
7. DREVETS WC, FRANK JC, KUPFER DJ, HOLT D, GREER PJ, HUANG Y, GAUTIER C, MATHIS C. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry.* 1999; 46(10): 1375-87.
8. GOLD PW, DREVETS WC, CHARNEY DS. New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biol Psychiatry.* 2002; 52 (5): 381-5.
9. HENRY JP. Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci.* 1992; 27(1): 66-83.
10. LÓPEZ JF, CHALMERS DT, LITTLE KY, WATSON SJ: AE, Bennett Research Award: regulation of serotonin 1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression.
Acta Psiquiát Psicol Am Lat. 2008, 54(2): 000-000

i Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the international Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:291-4

ii Gilchrest BA. Pruritus in the elderly. *Semin Dermatol* 1995; 14: 317-319.

iii LongCC, Marks R. Stratum Corneum changes in patients with senile pruritus. *J Am Acad Dermatol*, 1992 oct; 27(4):560-4

iv Porras Luque, Abajo Blanco. Prurito. *Piel* 2001;14: 9-13.

v Reich A, Szepletowski JC. Opioid-induced pruritus: an update. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35:2-6

vi Reich A. Ständer S. Drug-induced Pruritus: a review. *Acta Derm Venereol* 2009;89:236-244

vii Ward MD, Bernhard J. Willan's itch and others causes of pruritus in the elderly.

viii Marks R. Rusting of the epidermal Engine. Retinoids 1999;15:3 86-89

ix Malcolm W. Pathogenesis and treatment of pruritus. Curr Allergy Asthma Rep. 2010; 10:236-242

10 Berger TG, Steinhoff M. Pruritus in elderly patients-eruptions of senescent. Semin Cutan Med Surg 2011 jun;30(2):113-7

11 Consalvo L, Dahabar M. Envejecimiento cutáneo. Arch Argent Dermatol. 2006; 56:1-15

12 Akihiko Ikoma, Cervikbas F Kempkes C. Anatomy and neurophysiology of pruritus. Semin Cutan Med Surg 2011;30:64-70

13 Malcolm W. Recent Advances in Pathophysiology and Current Management of Itch. Am Acad Med. 2007;36:788-792

14 Buddenkotte J. Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. Allergy 2010;DOI:10.1111

15 Steinhoff M. Cervikbas F. Pruritus: Management Algorithms and Experimental Therapies. Semin Cutan Med Surg 30:127-137
Dra Noemí A. Coe

Especialista en Otorrinolaringología - Especialista en Alergia e Inmunología

Médica especialista en Alergia e Inmunología del Hospital Alemán

Coordinadora docente en el área otorrinolaringología de la carrera de especialista en alergia e Inmunología de AAIBA (unidad académica de la UBA)

Corticoides tópicos e inhalados: eficacia y seguridad de su indicación en embarazo, lactancia y 1º infancia

Introducción

Los corticoides tópicos e inhalados (CT e I) constituyen la terapia de primera línea en el tratamiento de la **rinitis alérgica y del asma bronquial**, habiéndose demostrado su utilidad en evitar las hospitalizaciones, disminuir las consultas al servicio de urgencia, disminución de los síntomas, mejoría en las pruebas de función pulmonar y disminución en el riesgo de muerte por asma. Actualmente en la vía aérea superior las indicaciones se han extendido a muchos otros procesos inflamatorios como los distintos tipos de Rinitis No Alérgica, Rinosinusitis Aguda, Rinosinusitis crónica tanto de origen alérgico como no alérgico y en la Poliposis Nasal con o sin Rinosinusitis.

La gran mayoría de los pacientes que están en tratamiento con corticoides tópicos o inhalados no presentan efectos adversos significativos, sin embargo, su utilización sigue

siendo cuestionada por los mismos pacientes en especial en el embarazo y en la población pediátrica a causa de los potenciales efectos adversos que pueden presentarse.

Los CI se han ido modificando en el transcurso de los años, en búsqueda de una mayor potencia terapéutica y a su vez una menor cantidad de efectos adversos.

Clasificación

El dipropionato de beclometasona (BDP) fue el primer CI que se descubrió en 1974, constituyendo la **primera generación** de estos fármacos, se metaboliza a su forma más activa en monopropionato de beclometasona (BMP). En este grupo de CI de primera generación, también se incluye a la Budesonida (BUD). Ambos demostraron su utilidad clínica, pero presentaban efectos adversos al ser usados en dosis moderadas-altas y/o por tiempos prolongados.

Posteriormente aparecieron los CI de **segunda generación**, como el propionato de fluticasona (FP), furoato de mometasona (FM) y furoato de fluticasona (FF), que tienen una menor biodisponibilidad sistémica y una mayor potencia, con el consiguiente mejor índice terapéutico.

Recientemente apareció un CI de **tercera generación**, que es la ciclesonina (CIC), la cual tendría un mayor perfil de seguridad. La CIC es una pro-droga que tiene una baja actividad a nivel de la orofaringe. Se activa por esterasas pulmonares a droga activa, la des-isobutiril-ciclesonida (DES-CIC). La DES-CIC tiene una actividad similar a FP y BUD, caracterizada por ser altamente lipofílica, lo que permitiría su dosificación una vez al día.

La **cuarta generación** está en perfeccionamiento, existiendo al menos 2 medicamentos en estudio. Estos corresponden a los corticoides disociados RU24858 y RU40066, que tendrían la ventaja de trans-reprimir, sin tener efectos significativos en trans-activar, permitiendo así disminuir o suprimir la elevada actividad de AP-1 y NF-KB, que está presente en pacientes asmáticos, sin los temidos efectos adversos.

Características Farmacodinámicas y Farmacocinéticas

Al realizar una evaluación comparativa de las características farmacodinámicas y farmacológicas de los distintos CI, debemos incluir las siguientes variables en el análisis

- 1) Afinidad al receptor de GC.
- 2) Actividad local, tanto a nivel nasal, oro-faríngeo, como pulmonar.

La absorción intranasal permite la actividad del CT dependiente principalmente de su Lipofilia (afinidad por los lípidos). Los CT más lipofílicos son los de mayor permanencia, captación, difusión en la superficie epitelial, mayor afinidad por el receptor glucocorticoide, mayor potencia y retención intracelular con pasaje más lento hacia la circulación sistémica. Es importante también, la capacidad de esterificación, que permite que el CT o I sea almacenado a nivel del territorio nasal, bronquial-pulmonar, siendo liberado lentamente, aumentando el tiempo de efecto terapéutico local. La BUD junto con CIC son los CI con capacidad de esterificación, pudiendo teóricamente ser administrados una vez al día.

La absorción intestinal es muy importante porque más del 50% del CT se deglute y si bien dicho CT carece de actividad local, puede ser absorbido y pasar a la circulación sanguínea sumándose a la droga de la absorción intranasal y aumentando las posibilidades de efectos adversos generales. De ahí la ventaja que presentan los CT más lipofílicos que tienen un activo metabolismo de primer paso hepático que inactiva al CT casi en su totalidad. La distribución hacia los tejidos se hace más lenta en la medida que mayor sea la unión a las proteínas plasmáticas como ocurre con los CT más lipofílicos. Asimismo, estos CT tienen un rápido clearance y un intenso metabolismo de 2º paso hepático. Aquellos con mayor unión a proteínas y mayor velocidad de depuración deberían tener menores efectos sistémicos

En función de todos estos parámetros de farmacocinética surge el concepto de biodisponibilidad

3) La Biodisponibilidad oral, se refiere al porcentaje del medicamento que es deglutido y que finalmente se absorbe, ejerciendo efectos sistémicos.

4) Otra variable importante es el porcentaje de droga que se deposita a nivel nasal o pulmonar, ello dependerá de la edad del paciente, espaciador utilizado, formas de presentación (suspensión, solución o polvo) y propelente utilizado. Las nuevas presentaciones de CI que vienen con hidrofluoroalcanos (HFA) como propelente y en forma de solución, han aumentado el depósito pulmonar del medicamento. El tamaño de la partícula generada es menor a la de CI con clorofluorocarbono (CFC). La BDP y CIC están disponibles en forma de solución, con HFA como propelente alcanzando un depósito pulmonar superior a un 50% de la dosis administrada en adultos.

5) La magnitud de la obstrucción nasal o bronquial, es un claro determinante del potencial efecto terapéutico y de la biodisponibilidad sistémica del medicamento.

Eficacia Clínica y Seguridad en el embarazo

El asma puede considerarse la enfermedad que con mayor frecuencia puede complicar el embarazo. Asimismo, durante la gestación se producen una serie de cambios fisiológicos que pueden alterar el curso de la enfermedad asmática. También en esta etapa de la vida hay por modificaciones en la fisiología nasal normal un incremento de la enfermedad rinosinusal.

El reconocimiento del asma y la rinosinusitis como un proceso inflamatorio conduce a intentar una aproximación terapéutica rápida y eficaz, a la vez lo más segura posible mediante una monitorización extremadamente cuidadosa del tratamiento de la embarazada. Los estudios realizados hasta el momento actual no han encontrado una asociación entre riesgo aumentado de pre-eclampsia, malformaciones congénitas, niños prematuros o de bajo peso al nacimiento y la exposición de las madres durante el embarazo con corticosteroides inhalados.

La conclusión más importante es que la embarazada asmática debe tratarse correctamente, ya que el asma descontrolada es más peligrosa para la madre y para el feto que los efectos secundarios ocasionales que se pudieran derivar de un uso correcto de la medicación. Varios estudios muestran la eficacia de los corticoides inhalados para disminuir las exacerbaciones asmáticas en las embarazadas y conseguir con ello un mejor control clínico de estas pacientes.

Referente a su seguridad, las primeras publicaciones datan de la época de los años 80 y no fueron del todo tranquilizadoras, ya que detectaban bajo peso al nacimiento hasta en el 14%. Sin embargo, estudios posteriores no encontraron asociación entre los corticoides inhalados y las malformaciones fetales, los partos prematuros o la mortalidad fetal. La **beclometasona inhalada** y la **budesonida** deben considerarse como los corticoides inhalados de elección, ya que se tiene una mayor experiencia y han demostrado ser bastante seguros.

Existe menos experiencia con el resto de corticoides inhalados. Según algunos autores, la fluticasona debe reservarse para pacientes con asma grave que requieran altas dosis de corticosteroides inhalados.

En el asma, el uso de corticoides inhalados en la gestante reduce significativamente el riesgo de exacerbaciones y admisión al hospital. Los estudios de eficacia y seguridad de los esteroides inhalados en el embarazo no han demostrado efectos adversos significativos

Eficacia Clínica en Niños

Las superiores características farmacocinéticas y farmacológicas de un CI sobre otro, no siempre se traducen en una superioridad terapéutica o menores efectos adversos.

La mayor parte de los síntomas y pruebas de función pulmonar mejoran con dosis bajas de CI. El uso de dosis-moderadas o altas determina un efecto terapéutico adicional muy bajo, aumentando los efectos adversos locales y sistémicos. En el caso de FP en pediatría, la curva dosis respuesta para VEF1, PEF, disminución de síntomas nocturnos y disminución de uso de B2, tiende a alcanzar una meseta con dosis de 200 ug/día. Dosis mayores a 400 ug/día, solo serían útiles en asmáticos severos, pero a costa de aumentar el riesgo de producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis adrenal. BUD inhalada en niños en su presentación en polvo ha demostrado alcanzar la meseta para síntomas clínicos con dosis de 400 ug/día.

Efectos adversos de los CI

Los efectos adversos están directamente relacionados a la susceptibilidad individual, tipo de CI, dosis, forma de administración, biodisponibilidad sistémica y local. Los efectos adversos pueden dividirse en locales y sistémicos.

Los efectos locales corresponden a: disfonía, candidiasis e irritación orofaríngea, tos. Estos usualmente son más frecuentes con CI en forma de polvo y cuando no se realiza un adecuado enjuague bucal. La disfonía se puede encontrar hasta en el 33% de los pacientes tratados. Usualmente revierte con la suspensión del medicamento. Especial cuidado debe tenerse en personas que realicen actividades de canto o locución, en las cuales este efecto adverso puede llegar a ser invalidante. La candidiasis orofaríngea es más frecuente en ancianos, pero puede observarse entre el 4 al 10 % de los niños que utilizan CI. La incidencia de candidiasis orofaríngea reportada para CIC con dosis de 160 y 320 ug/día fue de 4,1%.

Los efectos adversos sistémicos están determinados por la biodisponibilidad sistémica de los CI. Como antes mencionamos depende de la suma del CI absorbido al nivel nasal o pulmonar, más el porcentaje del CI que es deglutido, absorbido y que finalmente pasa a la circulación sistémica. Los potenciales efectos adversos sistémicos de los CI son múltiples; destacando entre los más importantes los efectos en la talla, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), efectos en el metabolismo óseo, como los de mayor relevancia. Otras complicaciones potenciales son las alteraciones en el tejido conectivo y en el sistema nervioso central (psicosis), que son muy poco frecuentes

Los CI o tópicos a dosis terapéuticas no serían causantes de cataratas o alteraciones metabólicas significativas.

La alteración del crecimiento ha sido hasta la fecha el efecto adverso de los CI más temido por los familiares de los pacientes y médicos tratantes. Los corticoides en general pueden afectar el crecimiento por múltiples vías, como la estimulación de somatostatina, que inhibe la secreción de hormona de crecimiento (GH), disminución de la expresión del receptor de GH a nivel hepático, disminución de la proteína ligada al receptor GH en el plasma, disminución de mitosis de los condrocitos y la síntesis de colágeno en la placa de crecimiento. A la fecha sólo se ha demostrado que los CI en dosis terapéuticas determinan una disminución en la velocidad de crecimiento con dosis moderadas y altas. Este efecto se va atenuando con los años de uso. Las dosis bajas de FP no determinan una disminución en la velocidad de crecimiento de los pacientes tratados. **La talla final no se ha demostrado que se altere con el uso de CI a dosis terapéuticas.**

La supresión del eje HHS es el efecto adverso secundario al uso prolongado de los CI más temido. Se ha demostrado que dosis de FP superiores a 750 ug/día producen supresión adrenal de laboratorio. La experiencia publicada por Milinarsky y colaboradores demostró que el 15% de los niños asmáticos que recibían BUD 800 ug/día en forma de inhalador de polvo, tenían pobre respuesta del cortisol posterior al estímulo con ACTH, compatible con una insuficiencia suprarrenal de laboratorio. Es difícil saber si estos hallazgos de laboratorio podrían predecir una crisis adrenal aguda en una situación de estrés, pero claramente los ponen en un grupo de riesgo. Existen descritos en la literatura casos de insuficiencia suprarrenal clínica, asociada al uso de CI en dosis elevadas, por sobre las recomendaciones pediátricas

Las dosis habituales de uso de CI no han demostrado afectar la densidad ósea en niños.

Corticoides tópicos e inhalados: su dosificación

Dipropionato de Beclometasona Dosis: Adultos y niños mayores de 12 años: vía inhalatoria 200 - 1000mg por día en dosis divididas. Niños mayores de 6 años de edad: hasta 400mg por día en dosis divididas. Los niños deben recibir una dosis inicial apropiada con la severidad de la enfermedad. La dosis puede, luego, ser ajustada hasta alcanzar el control y reducirla a la mínima dosis efectiva de acuerdo con la respuesta individual

Acetónido de Triamcinolona se administra únicamente como CT nasal: Adultos y niños desde los 12 años: la dosis inicial recomendada es de 220 µg/día, aplicados como 2 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día. Niños de 6 a 12 años: la dosis recomendada es de 110 µg, aplicados en 1 pulverización en cada fosa nasal una vez al día. En pacientes con síntomas de mayor severidad pueden indicarse 220 µg/día.

Budesonida En nebulización: Niños a partir de los 6 meses: 0,25-0,5/día. Según necesidad se puede aumentar a 1mg/día. Adultos: 1-2mg/día. Para tratamiento de mantenimiento: niños a partir de los 6 meses: 0,25-2mg por día. Adultos: 0,5-4mg por día. En su forma inhalada: Niños de 5 a 7 años: 100-400 µg/día. Niños de 7 a 12 años: 100-800 µg/día, divididos en 2-4 inhalaciones. Con dosis diarias de hasta 400 µg. Adultos: el rango de dosis normal es de 200-800 µg/día,

Propionato de Fluticasona Adultos y niños mayores de 16 años: 100 a 1.000 µg, dos veces/día. Niños mayores de 4 años: 50 a 100 µg/ 2 veces/día. En aquellos pacientes en los cuales el asma está insuficientemente controlado, se podrá aumentar la dosis hasta 200 µg/ 2 veces/día. En niños de 1 a 4 años se demostró que con 100 µg/ 2 veces/día administrados con aerocámara pediátrica con máscara facial se obtenía un notable beneficio en el control de la frecuencia y persistencia de los síntomas asmáticos

Furoato de Mometasona En niños de 2 a 11 años de edad: la dosis recomendada es de una pulverización (50 µg/pulverización) en cada fosa nasal, una vez por día (dosis total 100 µg). En mayores de 12 años y adultos (incluidos pacientes geriátricos): la dosis usual recomendada es de 2 pulverizaciones (50 µg/pulverización) en cada fosa nasal, 2 veces/día (dosis total 400 µg). Si no se logra un control adecuado de la sintomatología, la dosis puede aumentarse a 4 aplicaciones (50 µg/pulverización) en cada fosa nasal, dos veces por día (dosis total 800 µg). En poliposis nasal: adultos (incluidos pacientes geriátricos) y adolescentes de 18 años o mayores: la dosis 2 pulverizaciones (50 µg/pulverización) en cada fosa nasal, 2/veces/día (dosis total diaria 400 µg)

Furoato de Fluticasona Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad: la dosis inicial recomendada es de 110 µg /día administrada con 2 aplicaciones (27,5 µg /aplicación) en cada fosa nasal. Niños de 2 a 11 años de edad: la dosis inicial recomendada es de 55 µg/día administrada con 1 aplicación (27,5 µg /aplicación) en cada fosa nasal.

Ciclesonide Dosis recomendada para ancianos, adultos y adolescentes a partir de los 12 años en asma leve a moderada: 160 a 640 µg /día en una o dos aplicaciones repartidas en el día. Asma severa: la dosis puede ser aumentada hasta un máximo de 640 microgramos

2/veces/día. Dosis recomendada para niños a partir de los 6 años en asma leve a moderada: 80 a 160 µg/día

CONCLUSIONES

Los CI son medicamentos efectivos en el tratamiento del asma bronquial y la rinitis alérgica. Si se utilizan a dosis terapéuticas bajas la incidencia de efectos adversos es mínima. En el caso que se utilicen dosis de moderadas-altas, se debe considerar el potencial riesgo de efectos colaterales o reacciones adversas como la insuficiencia suprarrenal y tomar las medidas para su diagnóstico y prevención.

Con respecto a los efectos adversos éstos pueden ser locales (epistaxis, perforación del tabique, sequedad, costras, etc.) poco comunes y generales (supresión del eje hipotalámico hipofisiario, supresión del crecimiento, trastornos del metabolismo óseo, cataratas y glaucoma), que en general no se observan pero deben ser tenidos en cuenta en el momento de medicar a cada paciente en particular.

Es por ello que en la prevención de los efectos adversos se debe valorar, en especial en niños de primera infancia y embarazadas:

1. Menor dosis posible
2. Única dosis diaria matinal
3. Única vía
4. Menor tiempo posible
5. Usar los CT de más baja biodisponibilidad sobre todo en tratamientos de largo plazo y en altas dosis como en la Poliposis (Mometasona y Fluticasona),

Si nos mantenemos en los rangos recomendados, adicionando terapias combinadas, descartando problemas de técnica inhalatoria, factores ambientales y causas secundarias en pacientes con rinitis o asma de difícil tratamiento, probablemente no tendremos efectos secundarios y lograremos un mejor control de la enfermedad en estos pacientes

Bibliografía:

- 1) Spector et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. JACI 1998; 102: S107
- 2) Lund et al. Infectious Rhinosinusitis in Adults: Classification, Etiology and Management. ENT 1997; 76: S 5
- 3) Platts-Mills, Rosenwasser. Chronic sinusitis consensus and the way forward. JACI 2004; 114: 1359
- 4) Miscione, Ciceran, Pepe, Luna. Pautas de Sinusitis de la Asociación Argentina de Otorrinolaringología y Fonoaudiología Pediátrica. 2002
- 5) Sih T. Abordaje terapéutico de la sinusitis. III Manual de Otorrinolaringología de la IAPO. Chile. 2004: 148-172

-
- 6) Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allegry* 2001; 56: 928
 - 7) Mygind et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. *JACI* 2001; 108: S 16
 - 8) Szefer SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *JACI* 2001; 108: S 26
 - 9) Stierna et al. The role of glucocorticoids in sinonasal disease. *New Frontiers in Immunobiology and ENT*. Kluger publications. 2000: 163-168
 - 10) Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids. *JACI* 2000; 106: S 179.
 - 11) Patel et al. Efficacy and systemic tolerability of mometasone furoate and betamethasone. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 866
 - 12) Ciceran, Coe, Koatz. Corticoides Tópicos. *Curso de Actualización en ORL y Alergia*. 2005.
 - 13) *Respir Med* 2008;102: 862-75

Mesa redonda: terapéutica práctica

Corticoides tópicos e inhalados: eficacia y seguridad de su indicación en embarazo, lactancia y 1º infancia

Dra Noemí A. Coe

Especialista en Otorrinolaringología - Especialista en Alergia e Inmunología

Médica especialista en Alergia e Inmunología del Hospital Alemán

Coordinadora docente en el área otorrinolaringología de la carrera de especialista en alergia e Inmunología de AAIBA (unidad académica de la UBA)

Introducción

Los corticoides tópicos e inhalados (CT e I) constituyen la terapia de primera línea en el tratamiento de la **rinitis alérgica y del asma bronquial**, habiéndose demostrado su utilidad en evitar las hospitalizaciones, disminuir las consultas al servicio de urgencia, disminución de los síntomas, mejoría en las pruebas de función pulmonar y disminución en el riesgo de muerte por asma. Actualmente en la vía aérea superior las indicaciones se han extendido a muchos otros procesos inflamatorios como los distintos tipos de Rinitis No Alérgica, Rinosinusitis Aguda, Rinosinusitis crónica tanto de origen alérgico como no alérgico y en la Poliposis Nasal con o sin Rinosinusitis.

La gran mayoría de los pacientes que están en tratamiento con corticoides tópicos o inhalados no presentan efectos adversos significativos, sin embargo, su utilización sigue siendo cuestionada por los mismos pacientes en especial en el embarazo y en la población pediátrica a causa de los potenciales efectos adversos que pueden presentarse.

Los CI se han ido modificando en el transcurso de los años, en búsqueda de una mayor potencia terapéutica y a su vez una menor cantidad de efectos adversos.

Clasificación

El dipropionato de beclometasona (BDP) fue el primer CI que se descubrió en 1974, constituyendo la **primera generación** de estos fármacos, se metaboliza a su forma más activa en monopropionato de beclometasona (BMP). En este grupo de CI de primera generación, también se incluye a la Budesonida (BUD). Ambos demostraron su utilidad clínica, pero presentaban efectos adversos al ser usados en dosis moderadas-altas y/o por tiempos prolongados.

Posteriormente aparecieron los CI de **segunda generación**, como el propionato de fluticasona (FP), furoato de mometasona (FM) y furoato de fluticasona (FF), que tienen una

menor biodisponibilidad sistémica y una mayor potencia, con el consiguiente mejor índice terapéutico.

Recientemente apareció un CI de **tercera generación**, que es la ciclesonina (CIC), la cual tendría un mayor perfil de seguridad. La CIC es una pro-droga que tiene una baja actividad a nivel de la orofaringe. Se activa por esterasas pulmonares a droga activa, la des-isobutiril-ciclesonida (DES-CIC). La DES-CIC tiene una actividad similar a FP y BUD, caracterizada por ser altamente lipofílica, lo que permitiría su dosificación una vez al día.

La **cuarta generación** está en perfeccionamiento, existiendo al menos 2 medicamentos en estudio. Estos corresponden a los corticoides disociados RU24858 y RU40066, que tendrían la ventaja de trans-reprimir, sin tener efectos significativos en trans-activar, permitiendo así disminuir o suprimir la elevada actividad de AP-1 y NF-KB, que está presente en pacientes asmáticos, sin los temidos efectos adversos.

Características Farmacodinámicas y Farmacocinéticas

Al realizar una evaluación comparativa de las características farmacodinámicas y farmacológicas de los distintos CI, debemos incluir las siguientes variables en el análisis

- 1) Afinidad al receptor de GC.
- 2) Actividad local, tanto a nivel nasal, oro-faríngeo, como pulmonar.

La absorción intranasal permite la actividad del CT dependiente principalmente de su Lipofilia (afinidad por los lípidos). Los CT más lipofílicos son los de mayor permanencia, captación, difusión en la superficie epitelial, mayor afinidad por el receptor glucocorticoide, mayor potencia y retención intracelular con pasaje más lento hacia la circulación sistémica. Es importante también, la capacidad de esterificación, que permite que el CT o I sea almacenado a nivel del territorio nasal, bronquial-pulmonar, siendo liberado lentamente, aumentando el tiempo de efecto terapéutico local. La BUD junto con CIC son los CI con capacidad de esterificación, pudiendo teóricamente ser administrados una vez al día.

La absorción intestinal es muy importante porque más del 50% del CT se deglute y si bien dicho CT carece de actividad local, puede ser absorbido y pasar a la circulación sanguínea sumándose a la droga de la absorción intranasal y aumentando las posibilidades de efectos adversos generales. De ahí la ventaja que presentan los CT más lipofílicos que tienen un activo metabolismo de primer paso hepático que inactiva al CT casi en su totalidad. La distribución hacia los tejidos se hace más lenta en la medida que mayor sea la unión a las proteínas plasmáticas como ocurre con los CT más lipofílicos. Asimismo, estos CT tienen un rápido clearance y un intenso metabolismo de 2º paso hepático. Aquellos con mayor unión a proteínas y mayor velocidad de depuración deberían tener menores efectos sistémicos

En función de todos estos parámetros de farmacocinética surge el concepto de biodisponibilidad

3) La Biodisponibilidad oral, se refiere al porcentaje del medicamento que es deglutido y que finalmente se absorbe, ejerciendo efectos sistémicos.

4) Otra variable importante es el porcentaje de droga que se deposita a nivel nasal o pulmonar, ello dependerá de la edad del paciente, espaciador utilizado, formas de presentación (suspensión, solución o polvo) y propelente utilizado. Las nuevas presentaciones de CI que vienen con hidrofluoroalcanos (HFA) como propelente y en forma de solución, han aumentado el depósito pulmonar del medicamento. El tamaño de la partícula generada es menor a la de CI con clorofluorocarbono (CFC). La BDP y CIC están disponibles en forma de solución, con HFA como propelente alcanzando un depósito pulmonar superior a un 50% de la dosis administrada en adultos.

5) La magnitud de la obstrucción nasal o bronquial, es un claro determinante del potencial efecto terapéutico y de la biodisponibilidad sistémica del medicamento.

Eficacia Clínica y Seguridad en el embarazo

El asma puede considerarse la enfermedad que con mayor frecuencia puede complicar el embarazo. Asimismo, durante la gestación se producen una serie de cambios fisiológicos que pueden alterar el curso de la enfermedad asmática. También en esta etapa de la vida hay por modificaciones en la fisiología nasal normal un incremento de la enfermedad rinosinusal.

El reconocimiento del asma y la rinosinusitis como un proceso inflamatorio conduce a intentar una aproximación terapéutica rápida y eficaz, a la vez lo más segura posible mediante una monitorización extremadamente cuidadosa del tratamiento de la embarazada. Los estudios realizados hasta el momento actual no han encontrado una asociación entre riesgo aumentado de pre-eclampsia, malformaciones congénitas, niños prematuros o de bajo peso al nacimiento y la exposición de las madres durante el embarazo con corticosteroides inhalados.

La conclusión más importante es que la embarazada asmática debe tratarse correctamente, ya que el asma descontrolada es más peligrosa para la madre y para el feto que los efectos secundarios ocasionales que se pudieran derivar de un uso correcto de la medicación. Varios estudios muestran la eficacia de los corticoides inhalados para disminuir las exacerbaciones asmáticas en las embarazadas y conseguir con ello un mejor control clínico de estas pacientes.

Referente a su seguridad, las primeras publicaciones datan de la época de los años 80 y no fueron del todo tranquilizadoras, ya que detectaban bajo peso al nacimiento hasta en el 14%. Sin embargo, estudios posteriores no encontraron asociación entre los corticoides inhalados y las malformaciones fetales, los partos prematuros o la mortalidad fetal. La **beclometasona inhalada** y la **budesonida** deben considerarse como los corticoides inhalados de elección, ya que se tiene una mayor experiencia y han demostrado ser bastante seguros.

Existe menos experiencia con el resto de corticoides inhalados. Según algunos autores, la fluticasona debe reservarse para pacientes con asma grave que requieran altas dosis de corticosteroides inhalados.

En el asma, el uso de corticoides inhalados en la gestante reduce significativamente el riesgo de exacerbaciones y admisión al hospital. Los estudios de eficacia y seguridad de los esteroides inhalados en el embarazo no han demostrado efectos adversos significativos

Eficacia Clínica en Niños

Las superiores características farmacocinéticas y farmacológicas de un CI sobre otro, no siempre se traducen en una superioridad terapéutica o menores efectos adversos.

La mayor parte de los síntomas y pruebas de función pulmonar mejoran con dosis bajas de CI. El uso de dosis-moderadas o altas determina un efecto terapéutico adicional muy bajo, aumentando los efectos adversos locales y sistémicos. En el caso de FP en pediatría, la curva dosis respuesta para VEF1, PEF, disminución de síntomas nocturnos y disminución de uso de B2, tiende a alcanzar una meseta con dosis de 200 ug/día. Dosis mayores a 400 ug/día, solo serían útiles en asmáticos severos, pero a costa de aumentar el riesgo de producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis adrenal. BUD inhalada en niños en su presentación en polvo ha demostrado alcanzar la meseta para síntomas clínicos con dosis de 400 ug/día.

Efectos adversos de los CI

Los efectos adversos están directamente relacionados a la susceptibilidad individual, tipo de CI, dosis, forma de administración, biodisponibilidad sistémica y local. Los efectos adversos pueden dividirse en locales y sistémicos.

Los efectos locales corresponden a: disfonía, candidiasis e irritación orofaríngea, tos. Estos usualmente son más frecuentes con CI en forma de polvo y cuando no se realiza un adecuado enjuague bucal. La disfonía se puede encontrar hasta en el 33% de los pacientes tratados. Usualmente revierte con la suspensión del medicamento. Especial cuidado debe tenerse en personas que realicen actividades de canto o locución, en las cuales este efecto adverso puede llegar a ser invalidante. La candidiasis orofaríngea es más frecuente en ancianos, pero puede observarse entre el 4 al 10 % de los niños que utilizan CI. La incidencia de candidiasis orofaríngea reportada para CIC con dosis de 160 y 320 ug/día fue de 4,1%.

Los efectos adversos sistémicos están determinados por la biodisponibilidad sistémica de los CI. Como antes mencionamos depende de la suma del CI absorbido al nivel nasal o pulmonar, más el porcentaje del CI que es deglutido, absorbido y que finalmente pasa a la circulación sistémica. Los potenciales efectos adversos sistémicos de los CI son múltiples; destacando entre los más importantes los efectos en la talla, supresión del eje hipotálamo–

hipófisis-suprarrenal (HHS), efectos en el metabolismo óseo, como los de mayor relevancia. Otras complicaciones potenciales son las alteraciones en el tejido conectivo y en el sistema nervioso central (psicosis), que son muy poco frecuentes

Los CI o tópicos a dosis terapéuticas no serían causantes de cataratas o alteraciones metabólicas significativas.

La alteración del crecimiento ha sido hasta la fecha el efecto adverso de los CI más temido por los familiares de los pacientes y médicos tratantes. Los corticoides en general pueden afectar el crecimiento por múltiples vías, como la estimulación de somatostatina, que inhibe la secreción de hormona de crecimiento (GH), disminución de la expresión del receptor de GH a nivel hepático, disminución de la proteína ligada al receptor GH en el plasma, disminución de mitosis de los condrocitos y la síntesis de colágeno en la placa de crecimiento. A la fecha sólo se ha demostrado que los CI en dosis terapéuticas determinan una disminución en la velocidad de crecimiento con dosis moderadas y altas. Este efecto se va atenuando con los años de uso. Las dosis bajas de FP no determinan una disminución en la velocidad de crecimiento de los pacientes tratados. **La talla final no se ha demostrado que se altere con el uso de CI a dosis terapéuticas.**

La supresión del eje HHS es el efecto adverso secundario al uso prolongado de los CI más temido. Se ha demostrado que dosis de FP superiores a 750 ug/día producen supresión adrenal de laboratorio. La experiencia publicada por Milinarsky y colaboradores demostró que el 15% de los niños asmáticos que recibían BUD 800 ug/día en forma de inhalador de polvo, tenían pobre respuesta del cortisol posterior al estímulo con ACTH, compatible con una insuficiencia suprarrenal de laboratorio. Es difícil saber si estos hallazgos de laboratorio podrían predecir una crisis adrenal aguda en una situación de estrés, pero claramente los ponen en un grupo de riesgo. Existen descritos en la literatura casos de insuficiencia suprarrenal clínica, asociada al uso de CI en dosis elevadas, por sobre las recomendaciones pediátricas

Las dosis habituales de uso de CI no han demostrado afectar la densidad ósea en niños.

Corticoides tópicos e inhalados: su dosificación

Dipropionato de Beclometasona Dosis: Adultos y niños mayores de 12 años: vía inhalatoria 200 - 1000mg por día en dosis divididas. Niños mayores de 6 años de edad: hasta 400mg por día en dosis divididas. Los niños deben recibir una dosis inicial apropiada con la severidad de la enfermedad. La dosis puede, luego, ser ajustada hasta alcanzar el control y reducirla a la mínima dosis efectiva de acuerdo con la respuesta individual

Acetónido de Triamcinolona se administra únicamente como CT nasal: Adultos y niños desde los 12 años: la dosis inicial recomendada es de 220 µg/día, aplicados como 2 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día. Niños de 6 a 12 años: la dosis recomendada es de 110 µg, aplicados en 1 pulverización en cada fosa nasal una vez al día. En pacientes con síntomas de mayor severidad pueden indicarse 220 µg/día.

Budesonida En nebulización: Niños a partir de los 6 meses: 0,25-0,5/día. Según necesidad se puede aumentar a 1mg/día. Adultos: 1-2mg/día. Para tratamiento de mantenimiento: niños a partir de los 6 meses: 0,25-2mg por día. Adultos: 0,5-4mg por día. En su forma inhalada: Niños de 5 a 7 años: 100-400 µg/día. Niños de 7 a 12 años: 100-800 µg/día, divididos en 2-4 inhalaciones. Con dosis diarias de hasta 400 µg. Adultos: el rango de dosis normal es de 200-800 µg/día,

Propionato de Fluticasona Adultos y niños mayores de 16 años: 100 a 1.000 µg, dos veces/día. Niños mayores de 4 años: 50 a 100 µg/ 2 veces/día. En aquellos pacientes en los cuales el asma está insuficientemente controlado, se podrá aumentar la dosis hasta 200 µg/ 2 veces/día. En niños de 1 a 4 años se demostró que con 100 µg/ 2 veces/día administrados con aerocámara pediátrica con máscara facial se obtenía un notable beneficio en el control de la frecuencia y persistencia de los síntomas asmáticos

Furoato de Mometasona En niños de 2 a 11 años de edad: la dosis recomendada es de una pulverización (50 µg/pulverización) en cada fosa nasal, una vez por día (dosis total 100 µg). En mayores de 12 años y adultos (incluidos pacientes geriátricos): la dosis usual recomendada es de 2 pulverizaciones (50 µg/pulverización) en cada fosa nasal, 2 veces/día (dosis total 400 µg). Si no se logra un control adecuado de la sintomatología, la dosis puede aumentarse a 4 aplicaciones (50 µg/pulverización) en cada fosa nasal, dos veces por día (dosis total 800 µg). En poliposis nasal: adultos (incluidos pacientes geriátricos) y adolescentes de 18 años o mayores: la dosis 2 pulverizaciones (50 µg/pulverización) en cada fosa nasal, 2/veces/día (dosis total diaria 400 µg)

Furoato de Fluticasona Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad: la dosis inicial recomendada es de 110 µg /día administrada con 2 aplicaciones (27,5 µg /aplicación) en cada fosa nasal. Niños de 2 a 11 años de edad: la dosis inicial recomendada es de 55 µg/día administrada con 1 aplicación (27,5 µg /aplicación) en cada fosa nasal.

Ciclesonide Dosis recomendada para ancianos, adultos y adolescentes a partir de los 12 años en asma leve a moderada: 160 a 640 µg /día en una o dos aplicaciones repartidas en el día. Asma severa: la dosis puede ser aumentada hasta un máximo de 640 microgramos 2/veces/día. Dosis recomendada para niños a partir de los 6 años en asma leve a moderada: 80 a 160 µg/día

CONCLUSIONES

Los CI son medicamentos efectivos en el tratamiento del asma bronquial y la rinitis alérgica. Si se utilizan a dosis terapéuticas bajas la incidencia de efectos adversos es mínima. En el caso que se utilicen dosis de moderadas-altas, se debe considerar el potencial riesgo de efectos colaterales o reacciones adversas como la insuficiencia suprarrenal y tomar las medidas para su diagnóstico y prevención.

Con respecto a los efectos adversos éstos pueden ser locales (epistaxis, perforación del tabique, sequedad, costras, etc.) poco comunes y generales (supresión del eje hipotalámico hipofisiario, supresión del crecimiento, trastornos del metabolismo óseo, cataratas y

glaucoma), que en general no se observan pero deben ser tenidos en cuenta en el momento de medicar a cada paciente en particular.

Es por ello que en la prevención de los efectos adversos se debe valorar, en especial en niños de primera infancia y embarazadas:

1. Menor dosis posible
2. Única dosis diaria matinal
3. Única vía
4. Menor tiempo posible
5. Usar los CT de más baja biodisponibilidad sobre todo en tratamientos de largo plazo y en altas dosis como en la Poliposis (Mometasona y Fluticasona),

Si nos mantenemos en los rangos recomendados, adicionando terapias combinadas, descartando problemas de técnica inhalatoria, factores ambientales y causas secundarias en pacientes con rinitis o asma de difícil tratamiento, probablemente no tendremos efectos secundarios y lograremos un mejor control de la enfermedad en estos pacientes

Bibliografía:

1. Spector et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. JACI 1998; 102: S107
2. Lund et al. Infectious Rhinosinusitis in Adults: Classification, Etiology and Management. ENT 1997; 76: S 5
3. Platts-Mills, Rosenwasser. Chronic sinusitis consensus and the way forward. JACI 2004; 114: 1359
4. Miscione, Ciceran, Pepe, Luna. Pautas de Sinusitis de la Asociación Argentina de Otorrinolaringología y Fonoaudiología Pediátrica. 2002
5. Sih T. Abordaje terapéutico de la sinusitis. III Manual de Otorrinolaringología de la IAPO. Chile. 2004: 148-172
6. Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. Allergy 2001; 56: 928
7. Mygind et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. JACI 2001; 108: S 16
8. Szeffler SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. JACI 2001; 108: S 26
9. Stierna et al. The role of glucocorticoids in sinonasal disease. New Frontiers in Immunobiology and ENT. Kluger publications. 2000: 163-168
10. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids. JACI 2000; 106: S 179.
11. Patel et al. Efficacy and systemic tolerability of mometasone furoate and betamethasone. J Laryngol Otol 2004; 118: 866
12. Ciceran, Coe, Koatz. Corticoides Tópicos. Curso de Actualización en ORL y Alergia. 2005.
13. Respir Med 2008;102: 862

Nuevos antihistamínicos

Dra. Ana M. Koatz

Introducción

Los antihistamínicos de segunda generación presentan gran afinidad por los receptores H₁ de la histamina y la desloratadina es la que presenta mayor afinidad. Debido a sus características farmacológicas favorables, estos fármacos son adecuados para el tratamiento prolongado de los pacientes con rinitis alérgica perenne o urticaria crónica idiopática.

Los antagonistas de los receptores tipo 1 de la histamina (anti-H₁) son fármacos ampliamente usados en pacientes con enfermedades alérgicas. Los anti-H₁ de segunda generación -desloratadina, loratadina, fexofenadina, cetirizina y levocetirizina- tienen ventajas considerables sobre los anti-H₁ de primera generación, esencialmente por su mejor perfil de seguridad.

La desloratadina, principal metabolito biológicamente activo de la loratadina, ha sido aprobada en EE.UU. para el tratamiento de la rinitis alérgica (RA) estacional en adultos y en niños de más de 2 años, de la RA perenne y de la urticaria idiopática crónica (UIC) en adultos y en niños de más de 6 meses. La fexofenadina es el principal metabolito de la terfenadina, mientras que la levocetirizina es el enantiómero *R* de la cetirizina; esencialmente, ambas tienen las mismas indicaciones que la desloratadina. El perfil farmacológico de los anti-H₁ varía considerablemente de un agente a otro.

En esta revisión, los autores resumieron las propiedades farmacológicas más relevantes de la desloratadina, la fexofenadina y la levocetirizina para su uso en la práctica clínica.

Histamina y receptores tipo 1 de la histamina

La interacción de la IgE unida a los receptores de las células cebadas y de los mastocitos con el alérgeno específico motiva la desgranulación de dichas células y la liberación de diversos mediadores inflamatorios. Hasta la fecha se identificaron 4 receptores de histamina. Los receptores H₂ desempeñan un papel crucial en la secreción ácida gástrica, mientras que los receptores H₃ regulan la actividad de la histamina y de otros neurotransmisores en el sistema nervioso central que intervienen en el ciclo del sueño, en la función cognitiva, en la ingesta calórica y en la inhibición de la nocicepción. Por su parte, los receptores H₄ participan en varios eventos intracelulares que culminan con la quimiotaxis y la acumulación de los eosinófilos y de los neutrófilos en la región inflamada. Los anti-H₁ disponibles en la actualidad no actúan sobre los receptores H₃ o H₄. Los fármacos con capacidad de interactuar con estos receptores (antihistamínicos de tercera generación) podrían ser todavía más eficaces en las enfermedades alérgicas, señalan los autores.

El receptor H₁ cumple un papel principal en las reacciones de hipersensibilidad y de alergia. Pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G con 7 dominios de transmembrana. Se expresa fuertemente en las neuronas, en las células del músculo liso y en las células inflamatorias. En estos receptores existe un equilibrio entre el estado activo e inactivo; la unión de la histamina los estabiliza en la conformación activa; en este estado, las

células cebadas y los basófilos liberan grandes cantidades de mediadores proinflamatorios, entre ellos, interleuquina (IL) 1 alfa, IL-1 beta e IL-8, algunas de las cuales afectan la producción y la liberación de histamina y la expresión de los receptores. La histamina también participa en el equilibrio entre los linfocitos colaboradores (Th) 1 y Th2 y en la síntesis de las inmunoglobulinas. Los receptores H₁ del sistema nervioso central regulan el ciclo del sueño, la ingesta de alimentos, la regulación térmica, la movilidad, la memoria y el aprendizaje. La activación de los receptores H₁ periféricos participa en la aparición de los síntomas de la RA y de la UIC (por ejemplo, rinorrea, eritema y prurito).

Propiedades farmacodinámicas de los anti-H₁

Se los considera agonistas inversos, ya que estabilizan al receptor en su estado inactivo, con lo cual se reduce la respuesta alérgica mediada por la histamina.

Afinidad de unión

Los anti-H₁ de segunda generación se unen con gran afinidad y selectividad a los receptores H₁; el tiempo de disociación es relativamente prolongado, un fenómeno que explica la eficacia y el efecto sostenido de estos fármacos en pacientes con síntomas alérgicos.

La desloratadina tiene mayor afinidad de unión al receptor en comparación con los otros anti-H₁ de segunda generación. En un estudio *in vitro*, la desloratadina mostró mayor actividad que la fexofenadina y la cetirizina.

Selectividad del receptor

La selectividad de los anti-H₁ de segunda generación por los receptores H₁ explica la ausencia de efectos adversos que aparecen con el uso de otros antihistamínicos. La desloratadina tiene una afinidad 60 veces mayor por los receptores H₁ que por los receptores H₂. Igualmente, la fexofenadina y la levocetirizina en dosis terapéuticas se unen muy poco a otros receptores.

La secuencia del receptor H₁ de histamina se parece en un 45% a la de los receptores muscarínicos, un fenómeno que explica la posibilidad de efectos anticolinérgicos, tal como se observa con los anti-H₁ de primera generación. Sin embargo, la afinidad de la desloratadina por los receptores muscarínicos es 50 a 100 veces menor que por los receptores H₁; en dosis terapéuticas, la desloratadina no ocasiona efecto antimuscarínico alguno clínicamente importante. Lo mismo sucede con la fexofenadina y la levocetirizina. Ninguno de estos tres fármacos interacciona con los canales de potasio, de manera que no inducen prolongación del intervalo QT.

Efectos antiinflamatorios

En la respuesta alérgica precoz y tardía participan otros mediadores inflamatorios. En la fase temprana, la histamina, los leucotrienos, la bradiquinina, las citoquinas y el factor activador de plaquetas son liberados por las células inflamatorias. Estos mediadores inducen aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación de la mucosa nasal que se refleja en edema y congestión. También son responsables de la aparición de otros síntomas alérgicos característicos -estornudos, prurito, rinorrea y síntomas oculares-.

La respuesta alérgica tardía comienza 2 a 4 horas después de la respuesta temprana y puede persistir hasta 24 horas. Las citoquinas inflamatorias liberadas en las primeras horas de la reacción estimulan la adhesión de los glóbulos blancos al endotelio y la infiltración tisular con eosinófilos, neutrófilos y basófilos. Estas células liberan mayor cantidad de mediadores que prolongan y acentúan la respuesta inflamatoria.

Los estudios farmacológicos mostraron que los anti-H₁ ejercen efectos antiinflamatorios. Por ejemplo, se observó que la desloratadina inhibe la producción de IL-4 y de IL-13 por los basófilos. La loratadina y la desloratadina inhiben la liberación de mediadores inflamatorios a partir de las células con receptores para la IgE. Por su parte, la desloratadina bloquea la liberación de mediadores proinflamatorios de los eosinófilos. La desloratadina también inhibe la expresión endotelial de la P-selectina y reduce la producción de IL-6 e IL-8 en respuesta a la histamina. Asimismo, reduce la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa.

La fexofenadina inhibe la liberación de la IL-6 por los macrófagos humanos y la expresión de la molécula de adhesión intercelular-1. Diversos estudios mostraron efectos parecidos con la levocetirizina. Cabe mencionar, señalan los autores, que todavía no se comprende con precisión la relevancia clínica de todos estos efectos, aparentemente asociados con la inhibición del factor nuclear kappaB, factor de transcripción que regula la síntesis de numerosas citoquinas proinflamatorias. En este contexto, la potencia de los diversos fármacos es la siguiente: desloratadina > cetirizina > loratadina > fexofenadina. La potencia de la fexofenadina se equipara con las dosis utilizadas.

La rupatadina presenta un doble mecanismo de acción (antagonista de la histamina y del factor de la activación plaquetaria), lo que podría proporcionarle una mayor eficacia clínica respecto a otros antihistamínicos

Efectos sobre el sistema nervioso central

El escaso pasaje de los anti-H₁ al cerebro explica la ausencia de síntomas neurológicos adversos. Los estudios recientes demostraron que la concentración de los fármacos en el sistema nervioso central está controlada por el sistema de transporte de la glucoproteína P (P-gp), por las características lipofílicas y por la ionización. En las dosis recomendadas, los anti-H₁ nuevos por lo general no inducen sedación, tal vez porque son eliminados del sistema nervioso central por el sistema P-gp; sin embargo, estos mecanismos son complejos y todavía no se conocen por completo. La fexofenadina no compromete la funcionalidad cognitiva y no se considera sedante. Lo mismo sucede con la loratadina, incluso cuando se la utiliza en dosis muy superiores a las recomendadas. Sin embargo, señalan los autores, los anti-H₁ de segunda generación ocasionalmente se asocian con somnolencia, un efecto que puede ser particularmente relevante con la levocetirizina.

Propiedades farmacocinéticas de los anti-H₁

Las variables farmacocinéticas se relacionan con la estructura química. La levocetirizina y la fexofenadina sufren escaso metabolismo de primer paso y no generan metabolitos activos. La levocetirizina se elimina esencialmente por la orina, mientras que la fexofenadina se libera por heces. La loratadina se metaboliza a desloratadina en el hígado y, luego, a 3-hidroxidesloratadina. La desloratadina sufre menos metabolismo de primer paso hepático que la loratadina, y se elimina por riñón y por heces.

El tiempo hasta que se logra la concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) es menor con la levocetirizina (alrededor de una hora) y mayor con la desloratadina (aproximadamente 3 horas). El $t_{\text{máx}}$ de la fexofenadina es intermedio. Los datos disponibles no permiten, por el momento, comparar la cinética tisular de cada uno de estos agentes.

El tiempo hasta que se logra la mayor inhibición del edema y eritema cutáneos inducidos por la histamina es de 4 horas para los tres fármacos. Sin embargo, añaden los expertos, este parámetro no se correlaciona con la eficacia de los agentes en la RA o en la UIC y, por ende, no son buenas variables para comparar la eficacia de los diferentes compuestos.

En los estudios que aplicaron pruebas de provocación con el alérgeno, el inicio de actividad de la desloratadina o loratadina fue de 75 minutos a 3 horas, mientras que para la levocetirizina y para la cetirizina fue de 45 minutos a una hora. No obstante, estos resultados no son enteramente aplicables a la práctica clínica, agregan los expertos. Asimismo, en el caso de estos anti- H_1 , el volumen de distribución no refleja necesariamente la toxicidad o la eficacia.

La vida media de eliminación (que permite conocer la duración del efecto) es de 27 horas para la desloratadina, de 11 a 15 horas para la fexofenadina y de 8 horas para la levocetirizina.

Interacciones farmacológicas

Los transportadores activos de drogas -la P-gp y la familia de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos- desempeñan un papel esencial en la absorción, en la distribución tisular y en la excreción de los fármacos. La P-gp se expresa fuertemente en el intestino, el hígado, el riñón y el cerebro y se asocia con menor penetración de los xenobióticos en el cerebro y menor absorción de éstos en el intestino. Por el contrario, los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos facilitan la absorción intestinal y la penetración tisular. La desloratadina, fexofenadina y levocetirizina no inhiben sustancialmente la P-gp. Sin embargo, la farmacocinética de la desloratadina se compromete débilmente cuando se administran en forma simultánea otros inhibidores de la P-gp, entre ellos, el ketoconazol, la azitromicina, la eritromicina y el itraconazol o con agentes inductores, por ejemplo, la rifampicina. Estas modificaciones son más frecuentes con la fexofenadina.

La ingesta simultánea de jugo de naranja, manzana o pomelo se asocia con reducción considerable de la biodisponibilidad de la fexofenadina, mientras que no parece modificar la biodisponibilidad de la desloratadina. La absorción de la desloratadina no se modifica cuando el fármaco se ingiere con alimentos o con antiácidos. No se dispone de estudios acerca de las interacciones farmacológicas de la levocetirizina.

La desloratadina no origina inhibición importante de las principales isoenzimas del sistema CYP -CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4-. La administración simultánea de la desloratadina y de inhibidores de la CYP3A4 y de la CYP2D6 no se asocia con modificaciones importantes en la respuesta clínica.

La administración de fexofenadina con eritromicina o ketoconazol se relaciona con mayor concentración plasmática del anti- H_1 ; sin embargo, el fenómeno no se traduce en aumento de la toxicidad cardiológica. La levocetirizina, incluso en dosis muy superiores a las

terapéuticas, no inhibe ni activa las isoenzimas CYP. La cetirizina interactúa con la pilsicainida, un antiarrítmico clase IC, en pacientes con insuficiencia renal.

Utilización de la desloratadina y de otros anti-H₁ de segunda generación en determinadas poblaciones

Ancianos y niños

La desloratadina se evaluó en más de 2 300 sujetos de 12 a 75 años que recibieron entre 2.5 mg y 20 mg diarios del fármaco. La concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva de concentración y tiempo (ABC) fueron 20% mayores en los individuos de menos de 65 años, en tanto que la vida media de eliminación fue de 33.7 horas en ese mismo grupo de edad. Sin embargo, las diferencias no serían clínicamente relevantes y no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

En los pacientes de 65 años o más, las concentraciones plasmáticas de la fexofenadina son sustancialmente más altas que las observadas en sujetos jóvenes. Por lo tanto, en Europa y EE.UU. se recomienda especial cuidado con la dosificación de este fármaco en pacientes de edad avanzada. En América del Norte también se recomienda el inicio del tratamiento con levocetirizina en dosis más bajas en pacientes ancianos. En Europa, en cambio, esta conducta sólo se adopta en aquellos con insuficiencia renal moderada o grave.

Los trabajos recientes con desloratadina en niños han sugerido las siguientes dosis: 1 mg en niños de 6 meses a un año y 1.25 mg en los pacientes de 1 a 2 años. Estas dosis se asocian con igual $C_{\text{máx}}$ y ABC que las que se logran en los adultos que reciben 5 mg por día. En niños de 2 a 5 años se utilizan 1.25 mg diarios y en aquellos de 6 a 11 años, 2.5 mg por día. La levocetirizina en niños de 12 a 24 meses en dosis de 0.125 mg dos veces por día se asocia con un adecuado perfil farmacocinético y farmacodinámico. Los resultados del *Early Treatment of the Atopic Child*, que abarcó pacientes de 14 a 46 meses, sugirieron que en niños de muy corta edad serían necesarias dosis más altas o la administración del fármaco dos veces por día, tal como sucede con la cetirizina. La $C_{\text{máx}}$ y el ABC de la desloratadina y de su metabolito 3-OH desloratadina son mayores en mujeres, pero las diferencias no son clínicamente relevantes.

Compromiso renal

La $C_{\text{máx}}$ y el ABC promedio de la desloratadina se incrementan en aproximadamente 1.7 y 2.5 veces, respectivamente, en los individuos con insuficiencia renal grave o en aquellos en hemodiálisis. En EE.UU. se recomienda un ajuste de la dosis en estas circunstancias, mientras que en Europa se aconseja un uso muy cauteloso del fármaco. Algo similar sucede con la fexofenadina, cuya dosis de inicio debería ser de 60 mg por día en pacientes con insuficiencia renal. La levocetirizina está contraindicada en individuos con insuficiencia renal moderada a grave porque se elimina esencialmente por riñón.

Compromiso hepático

Los pacientes con compromiso hepático de cualquier gravedad presentan aumento de 2.4 veces en el ABC de la desloratadina, respecto de los sujetos con función hepática normal. En cambio, los parámetros de la 3-OH desloratadina no se ven sustancialmente afectados en estos pacientes.

Sujetos con metabolismo débil

Se ha observado un polimorfismo fenotípico asociado con menor capacidad de formación de 3-OH desloratadina. Se estima que aproximadamente el 6% de la población metaboliza la desloratadina de manera escasa; entre los sujetos afroamericanos, el porcentaje se eleva a un 17%. No obstante, este polimorfismo no se asocia con modificaciones en el perfil de tolerancia o de seguridad.

Conclusiones

Los anti-H₁ de segunda generación se unen de manera muy selectiva y con gran afinidad a los receptores H₁ de la histamina. Penetran poco en el sistema nervioso central y no presentan interacciones farmacológicas importantes. Sin embargo, existen diferencias farmacológicas sustanciales entre la desloratadina, la fexofenadina y la levocetirizina. La primera de ellas se asocia con la mayor capacidad de unión a los receptores H₁ y las tres ejercerían efectos antiinflamatorios cuando se utilizan dosis farmacológicas. La desloratadina no inhibe el CYP y su biodisponibilidad se ve poco afectada por drogas que interfieren con las moléculas transportadoras o con las isoenzimas P450. Sólo se recomiendan ajustes de la dosis con la fexofenadina y con la levocetirizina cuando se indican en pacientes de edad avanzada. Las dosis de los tres fármacos deben reducirse en pacientes con insuficiencia renal, comentan finalmente los expertos.

Con respecto a la rupatadina, en mayores de 65 años: debe utilizarse con precaución aunque no es necesario reducir la dosis.

Tras su administración oral se absorbe rápidamente, alcanzando su concentración plasmática máxima antes de una hora ($t_{max}=0,75$). La absorción es prácticamente completa, uniéndose

a proteínas plasmáticas en un 99%; la ingesta de alimentos no afecta su absorción. Se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P-450 y presenta una semivida de 5,9 horas eliminándose el 35% en orina y el 61% en heces.

Los efectos adversos más frecuentes (1-10%) con rupatadina son astenia, fatiga y somnolencia; con menor frecuencia (0,1- 1%) aparecen sequedad de boca, faringitis, dispepsia, aumento de apetito y rinitis. El efecto adverso más frecuente fueron las cefaleas con una incidencia del 16% al 23,4%.

No se recomienda el uso de rupatadina junto con ketoconazol o eritromicina (6) (la administración concomitante aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina) y en general con otros inhibidores del isoenzima CYP3A4 (antifúngicos azólicos, claritromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica RUPAFIN®. Laboratorios Uriach. AGEMED Mº de Sanidad y Consumo 2004
2. Merlos M. Rupatadine, a new nonsedating antihistamine and PAF antagonist. *Meth Find Esper Clin Pharmacol* 2002;24 (SupplA):37
3. Merlos M, Giral M, Balsar D, Ferrando R, Queralt M, Puigdemont A, Garcia-Rafanell J, Forn J. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *Pharmacol Exp Ther* 1997; 280 (1):114-21
4. Caballero R, Valenzuela C, Longobardo M, Tamargo J, Delpon E. Effects of rupatadine, a new dual antagonist of histamine and platelet-activating factor receptors on human cardiac kv1.5 channels. *Br J Pharmacol* 1999 Nov, 128 (5):1071-81
5. Rupatadina. Nuevo Medicamento a examen. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Departamento de Sanidad 2003, Nº 79
6. Izquierdo I, Merlos M, Garcia Rafanell J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs of Today* 2003, 39 (6):451-68
7. Izquierdo I, Lurigados C, Pérez I, Forn J. Rupatadine exhibits a better profile than ebastine in patients with seasonal allergic rhinitis (abstract). *Allergy Inmunol* 2001; 56 (suppl 68):200
8. Izquierdo I, Pérez I, Villa M, Giral M., Merlos M, Forn J. Lack of electrocardiographic effects of rupatadine, new nonsedating selective histamine H1-receptor and PAF antagonist (abstract). *Allergy Inmunol* 2001; 56 (Suppl 68):200-1
9. Guadano EM, Serra- Batlles J, Meseguer J, Castillo JA, De Molina M, Valero A, Picado C. Rupatadina 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy* 2004; 59 (7):766-71
10. Pérez I, De la Cruz G, Villa M, Izquierdo I. Rupatadine in allergic rhinitis: pooled analysis of efficacy data; *Allergy Inmunol* 2002; 57 (Suppl 73) :245
11. Saint-Martin F, Dumur J P, Pérez I, Izquierdo I. A randomized, doubleblind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of
12. Antihistamínicos H1 y conducción de vehículos de FJ Alvarez González, MC del Río Gracia – 1998
13. Histamina y antihistamínicos de B Lorenzo Velázquez, PD García de Jalón – 1950
14. Acción de los antihistamínicos en la evolución de la glomérulo nefritis experimental de Enrique Acevedo Davenport, Jorge Safian – 1950
15. Sistema peptidérgico hipotálamo-hipofisario en animales tratados con [histamina](#) y antihistamínicos H1 y H2 de María Isabel Cuesta Fernández – 1991

-
16. Métodos de estudio en farmacología humana para caracterizar los efectos periféricos y centrales de los fármacos antihistamínicos H1 [:: ensayos clínicos de Joseph Torrent Farnell – 1990
 17. Estudio experimental de los antihistamínicos H1 y H2 en el miocardio de rata y cobayo de José Manzanero Yllana – 1980
 18. Parietaria y patología alérgica antihistamínicos: Jornada internacional de alergia alimentaria, de Sociedad Catalana de Alergia e Immunologia – 1988
 19. Influencia de la [histamina](#) y de los antihistamínicos sobre el aprendizaje instrumental de fuga de A Fraile, A de la Calle, R Rial – 1979
 20. Estudio de la interacción farmacocinética de la teofilina con un nuevo antihistamínico H1 en voluntarios sanos de Juan Antonio García Vicente - 1995