

Sumario

EDITORIAL

Un largo camino recorrido... un objetivo más realizado

3

Comisión Directiva 2003 - 2004

TEMAS DE REVISIÓN

Células nkt: características, propiedades y asociación a patologías

5

NKT cells: characteristic, properties and association with pathology

María Sol Renna, Silvia Graciela Correa y Claudia Elena Sotomayor

Etiología de las neumonías en pediatría: la vigencia de un desafío diagnóstico

13

Etiology of pneumonia in children: still a diagnostic challenge

Laura Beatriz Moreno, Fernando Ferrero

TRABAJOS ORIGINALES

Influencia de los factores meteorológicos en crisis asmáticas

21

Influence of meteorologist factors in asthma crisis

Susana de Barayazarra, Silvana Corelli, Galia Kalayan, Silvia Cornaglia, Andrea Zanachi, Silvana Sosa, Adriana Raffaelli, Yesica Oguin Gonzalez, Viviana Sbarato

COMENTARIOS BIBLIOGRAFICOS

Inmunoterapia específica con un extracto estandarizado de látex en trabajadores alérgicos: un estudio a doble-ciego y controlado por placebo

28

Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study

Adolfo N. Blanco

PAUTAS DE COMITES CIENTIFICOS

Pautas para el diagnóstico y tratamiento en alergia a picaduras de insectos

30

Diagnosis and therapeutic guide of sting insect allergy

Juan C. Copioli, Dora F. de Arab, Beatriz Amuchastegui, Susana de Barayazarra, María del C. Imwinkelried,

Mariana Malik de Tchara, Jessica Olguin Gonzalez, Rodrigo Abarca

SAIC INFORMA

51

REGLAMENTO

52

COMITE EDITORIAL 2004

Editor:

Dra. Silvana P. Corelli

Centro de Investigación y Diagnóstico en Inmunopatología (CIDI). Servicio de Alergia e Inmunología Hospital San Roque Córdoba, Argentina.

Co-Editor:

Dra. María C. Daraio

Servicio de Alergia e Inmunología Hospital Privado Córdoba, Argentina.

Editores Asociados:

Dra. Marta Cavallo

Dr. Julio C. Orellana

Dra. Dora Felipof

COMITE CONSULTIVO 2004

Dr. Norberto Gallino
Dr. Osvaldo E. Kahn
Prof. Dr. Guillermo E. Lucena
Dra. Gladi P. de Barrionuevo
Dr. Raimundo Camps
Dr. Luis A. Giraudó
Dr. Juan C. Muiño
Dr. Marcelo Garzón Duarte
Dr. Carlos E. Baena-Cagnani
Prof. Dr. Juan C. Copioli
Dr. Luis M. Cibils
Dr. Pedro Vucovich
Dr. Mauricio Reviglioni
Dr. Ricardo Setto
Dra. María C. Minervini
Dra. Cecilia M. Patiño
Dr. Jorge S. Alvarez
Dr. Ricardo J. Saranz

Esta revista se indexa para LILACS - Literatura Latinoamericana de Ciencias de la Salud, base de datos que contiene la producción bibliográfica en Salud, producida por todos los países de la Región de América Latina y el Caribe; esta indización se realiza por la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba y puede consultarse sin costo en <http://www.bvs.org.ar> y en <http://bireme.br> y en <http://www.fcm.unc.edu.ar/biblo/index.html>

COMISIÓN DIRECTIVA AAAIC 2003/2004

Presidente:

Dra. Marta Cavallo

Vicepresidente:

Dra. Susana de Barayazarra

Secretaria de Actas y Biblioteca:

Dra. Silvia Missakian

Secretaria Científica:

Dra. María Cristina Daraio

Tesorera:

Dra. Rosana Barrera

Secretario del Interior:

Dr. Ricardo Setto

Secretaria de Prensa y Difusión:

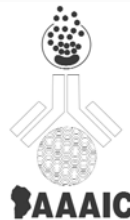
Dra. Beatriz Amuchástegui de Viale

Vocales:

Dr. Julio C. Orellana

Dra. Perla Merovich

Prof. Dr. Juan Carlos Copioli



Secretaría AAAIC

Círculo Médico de Córdoba

Ambrosio Olmos 820 (X5000JGQ)

Córdoba - Argentina - Tel: 54 351 4683134

e-mail: secretaria_saic@fullzero.com.ar

ARTE, DIAGRAMACIÓN E IMPRESIÓN

HERNÁN SIEBER - Tel: 4181731 - Cel: 155418823

E-mail: hernansieber@hotmail.com.ar / ny@arnet.com.ar

Edición Trimestral con un suplemento anual
Sociedad de Alergia e Inmunología de Córdoba
Tirada: 1.000 ejemplares

SUSCRÍBASE A *Alergia e Inmunología Clínica*



Si Usted desea suscribirse a la revista Alergia e Inmunología Clínica por cuatro números anuales, por un costo de \$30, envíe los siguientes datos por mail a: secretaria_saic@fullzero.com.ar o dirigirse personalmente o por correo a Ambrosio Olmos 820, (X5000JGQ) Córdoba, Argentina.

Apellido Nombres
Calle NP Piso Dpto
Ciudad C.P.: País Tel Fax
e-mail Profesión - Especialidad

Un largo camino recorrido... un objetivo más realizado!

Al comenzar su gestión, la actual Comisión Directiva, se propuso como uno de los objetivos a alcanzar darle existencia legal a la SAIC.

Este deseo y objetivo propuesto, más allá de la difícil tarea de organización que significaba, resultó de un análisis claro de la situación de la sociedad y del entorno donde esta desarrollaba sus actividades.

Es de común conocimiento que, con el paso del tiempo todas las entidades van creciendo y se van desarrollando, y necesariamente deben adaptarse a las circunstancias cambiantes de su entorno para no perecer. Considerando a la SAIC, nuestra asociación, como una entidad en pleno crecimiento y desarrollo, y todavía con mucho más para ofrecer a los colegas de la especialidad y a las nuevas generaciones en formación, se decidió entonces apostar al cambio y darnos la oportunidad de trabajar acordes a las necesidades de nuestros tiempos, continuando con el legado que nos dejaron todos los que estuvieron presentes de alguna forma y dedicaron su tiempo a la SAIC.

Para ello, los socios de la AAAIC, reunidos en Asamblea Extraordinaria el 13 de mayo de 2003, por decisión unánime dieron inicio a los trámites para la obtención de la Personería Jurídica de la asociación.

En dicha asamblea y también por decisión unánime de los presentes, quedaron constituidos los dos nuevos órganos sociales con los que cuenta la AAAIC y que comenzaron su labor una vez obtenida la personería jurídica. Deseando, desde luego, que el trabajo de los mismos sumado al de la Comisión Directiva haga cada vez más eficiente el funcionamiento de la Asociación respecto del servicio que desea ofrecer a sus asociados y comunidad médica en general.

Los nuevos órganos sociales son: una Comisión Revisora de Cuentas y una Junta Electoral .

También se agregó el término "asma" a la denominación (por decisión mayoritaria de los socios reunidos en asamblea el día 13 de mayo de 2003); la cual, luego de las correspondientes revisiones de Inspección de Personas Jurídicas y a solicitud de la misma entidad, sufrió nuevas modificaciones.

El principal cambio en la denominación fue, la sustitución del término "sociedad" por el de "asociación", y ello debido a que el término sociedad desde el punto de vista legal corresponde a otro tipo de asociaciones, de tenor más bien comercial. Siendo lógicamente la nuestra, una Asociación civil sin fines de lucro, no fue posible mantener dicho término en la denominación.

Finalmente, la denominación de nuestra asociación, quedo

conformada de la siguiente manera: *Asociación de Asma Alergia e Inmunología de Córdoba* - Asociación Civil - , cuyas siglas son **AAAIC**.

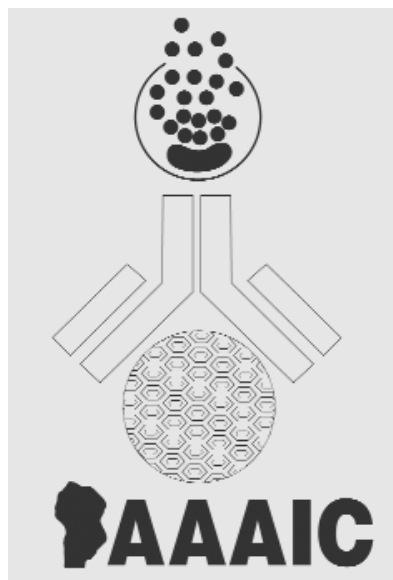
Igualmente, se realizaron las adaptaciones correspondientes del estatuto para adecuarlo a los requisitos de Inspección de Personas Jurídicas. Cabe aclarar que los cambios fueron más bien de forma y no de fondo; y fueron desde luego consultados a los socios reunidos en asamblea del 13 de mayo de 2003 y aprobados por los mismos.

Darle existencia legal a la asociación, si bien representó una serie de dificultades, como el gasto de los trámites de sellado, escribano público y contador; el tiempo de espera hasta su obtención; creación de dos nuevos órganos; reforma del Estatuto y realización de balances y memoria anualmente, es algo beneficioso desde muchos otros puntos de vista.

Teniendo en cuenta que nuestra asociación realiza una numerosa serie de actividades, ser una entidad registrada legalmente hace que las mismas revistan una mayor formalidad. Entre ellas podemos mencionar: **a)-** Cursos de actualización y formación continua, Curso Trienal de Postgrado, donde se entregan certificaciones emitidas por nuestra secretaría. **b)-** Obtención del CUIT que facilita todo tipo de trámites, como la conexión de una línea telefónica a nombre de la AAAIC, recibos a Laboratorios por donaciones y recibos por pago de cuotas de asociados y alumnos del curso trienal. **c)-** Permite un mayor control sobre la contabilidad al exigir: balances anuales, cuentas bancarias a nombre de la asociación y, no de los socios. **d)-** Facilita la organización con respecto a los socios, dado que exige la creación de un Registro de Asociados, el cual es constantemente actualizado y fiscalizado. **e)-** Mayor fiscalización de las elecciones. **f)-** Asegura la correcta gestión de la Comisión Directiva al crear órganos con independencia para fiscalizar. **g)-** Significó la reforma del Estatuto para adecuarlo con un modelo mucho más claro jurídicamente.

Luego de un largo camino recorrido, finalmente, el 24 de febrero de 2004 por Resolución nº 023 "A" /04 Inspección de Personas Jurídicas otorgó la personería jurídica a la AAAIC. Nos es grato poder concluir entonces que logramos un objetivo más, lo cual nos enorgullece profundamente porque en definitiva, esto sólo significa que hemos cumplido al colocar nuestro grano de arena en pos del crecimiento de la Asociación de Asma Alergia e Inmunología de Córdoba - asociación civil - que es la entidad que nos agrupa, representa y nos hace perdurar en el tiempo.

Comisión Directiva - 2003 - 2004



Células NKT: características, propiedades y asociación a patologías

NKT cells: characteristic, properties and association with pathology

María Sol Renna*, Silvia Graciela Correa** y Claudia Elena Sotomayor***

■ Resumen

Las células T Natural Killer (NKT) constituyen un nuevo linaje de linfocitos diferente de los linfocitos T $\alpha\beta$ convencionales. Las células NKT funcionan durante la respuesta innata y adaptativa y participan en la regulación de numerosas patologías con compromiso inmunológico como las enfermedades autoinmunes, la respuesta antitumoral y los procesos infecciosos. Sin embargo, las bases moleculares de su función y la naturaleza de las enfermedades relacionadas a su disfunción no están claramente establecidas y son objeto de numerosos estudios. Aquí revisaremos algunas características de esta población celular y discutiremos recientes hallazgos experimentales y clínicos que aportan evidencia sobre la potencial importancia de las células NKT.

■ Summary

A novel lymphocyte lineage natural killer T (NKT) cell is now well established as distinct from conventional $\alpha\beta$ T cell. NKT cells function during innate and adaptive immunity and regulate numerous immune responses, such as autoimmune disease, tumor surveillance and infectious disease. However, the molecular basis of their functions and the nature of disease-associated defects of NKT cells are unclear and are the subject of several studies. Here, we review many aspect about this population and discuss recent experimental and clinical finding that underscore the potential importance of NKT cell population.

Para citar este artículo:

Renna MS, Correa SG, Sotomayor CE. Células NKT: características, propiedades y asociación a patologías. *Alerg Inmunol Clín* 2004;21(1):5-12.

* MS Renna, Becaria de CONICET

** SG Correa, Investigadora Adjunta de CONICET- Prof Adjunta Inmunoneuroendocrinología

*** CE Sotomayor, Investigadora Adjunta de CONICET- Prof Asociada de Inmunología General e Inmunoquímica

■ Palabras Clave:

Células NKT, citoquinas, granzimas Fas-L, apoptosis, regulación de la respuesta inmune, inmunidad innata.

■ Key Words:

NKT cells, cytokines, granzimas, Fas-L, apoptosis, regulation of immune response, innate immunity.

Características y propiedades

Las células T Natural Killer (NKT) constituyen una subpoblación de linfocitos que se caracteriza por la co-expresión de marcadores característicos de células NK (CD161 / NK1.1) y el receptor de la célula T (TCR)¹. En los linfocitos T convencionales, el TCR está frecuentemente constituido por la asociación de una cadena α y otra β . Esta estructura posee la mayor variabilidad en la porción de la molécula encargada de efectuar el reconocimiento del antígeno; dicha porción proviene de la combinación de numerosos segmentos genéticos organizados en regiones diferentes ($V\alpha$ - $J\alpha$ y $V\beta$ - $D\beta$ - $J\beta$), lo que le otorga a esta población la capacidad de reconocer un elevadísimo espectro de determinantes antigénicos. El TCR de células NKT por el contrario, posee características particulares puesto que para su generación sólo utiliza unos pocos arreglos genéticos². La población de células NKT más estudiada al pre-

sente (NKT clásica), corresponde a aquellas células que en humanos utilizan la combinación $V\alpha$ 24- $J\alpha$ 15 (también llamada $J\alpha$ Q) y en ratón la $V\alpha$ 14- $J\alpha$ 15³. Taniguchi y col. han desarrollado animales deficientes en este tipo de células, lo que ha permitido un significativo avance en el conocimiento de las características y funciones fisiológicas de esta población celular⁴. Diversos estudios clínicos, aportan en la actualidad evidencias sobre $V\alpha$ 24- $J\alpha$ 15 y la etiopatogenia de patologías humanas.

Las células NKT también resultan particulares debido a otra característica: a diferencia de los linfocitos T convencionales que reconocen antígenos asociados a las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clásicas (tipo I o tipo II), las NKT reconocen estructuras antigénicas presentadas en el contexto de moléculas MHC clase I-like, como la molécula CD1d^{5,6}. Se ha descrito que

tanto las células NKT humanas como las de ratón, son activadas por la presentación de antígenos glicolipídicos asociados a las moléculas CD1d expuestas sobre las membranas de las células presentadoras de antígeno (CPA), como células dendríticas y macrófagos. Aunque la naturaleza del ligando natural aún se desconoce, es sabido que ellas se especializan en el reconocimiento de glicoceramidas conteniendo azúcares α -anómicos y otros antígenos que contienen carbohidratos en su estructura ⁷. El ligando más estudiado es la α galactosil ceramida, α -Gal-Cer.

Estas células actúan como importantes moduladoras de la respuesta inmune, hecho que está asociado a su capacidad de producir y liberar citoquinas (Figura 1). Este efecto puede ser debido a una acción directa o indirecta. Ellas producen cantidades abundantes de IL-4 e Interferón Gamma (INF- γ), lo que les otorga la habilidad de influir significativamente en la generación de la respuesta inmune adaptativa modulándola hacia una respuesta tipo Th1 o Th2. Estudios realizados en humanos y con animales de experimentación demuestran que las NKT tienen un rol central en la inducción de la autoinmunidad y la tolerancia, aunque el mecanismo molecular aún no está establecido. Se reportó recientemente que pacientes con *Miastenia gravis* tienen un aumento significativo de células NKT V α 24 que producen elevados niveles de IL-4 e INF- γ ⁸. A nivel experimental trabajando con un modelo de OVA-asma se ha demostrado que esta patología inflamatoria pulmonar está asociada con un aumento de células NKT productoras de altos niveles de IL-4. En contraste pacientes con *Esclerosis múltiple*⁹, *Esclerodermia*¹⁰ y *Diabetes tipo I* presentan una disminución de estas células. De manera similar en modelos animales desarrollados en ratones no obesos diabéticos (NOD) y en animales con lupus se observan muy bajos niveles de células NKT. En el primer modelo animal, utilizando estrategias como la transferencia de células NKT o la sobreexpresión de la variante V α 14-J α 28 se puede disminuir parcialmente la severidad de la patología ^{11,12}.

Dos poblaciones fenotípicamente diferentes se han descrito de acuerdo a la expresión de moléculas co-receptoras (CD4 o CD8), una caracterizada por la expresión de la molécula CD4, denominada NKT CD4+ y otra carente de la presencia de estos marcadores de fenotipo doble negativa o NKT DN (CD4-CD8-). Se comprobó que la subclase NKT CD4+, secreta rápidamente una mezcla de citoquinas Th1 y Th2 luego de su activación, mientras que la NKT DN produce selectivamente citoquinas Th1 como INF- γ y tumor necrosis factor α (TNF- α) y en respuesta a la acción

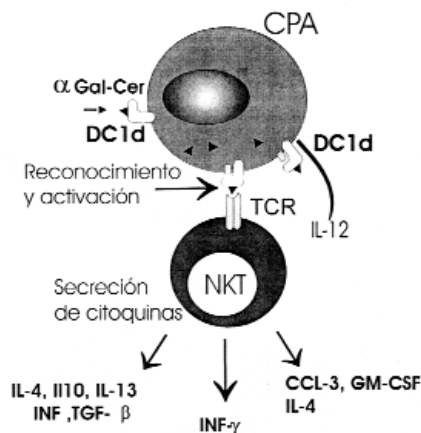


Figura 1 : Esquema de activación y secreción de citoquinas de las células NKT. Las células NKT son activadas cuando reconocen al antígeno α -Gal-Cer asociado unido a la molécula MHC-no clásica CD1d expresado en la membrana de la célula presentadora de antígeno. La activación produce la secreción de citoquinas que participan en la modulación de la respuesta inmune.

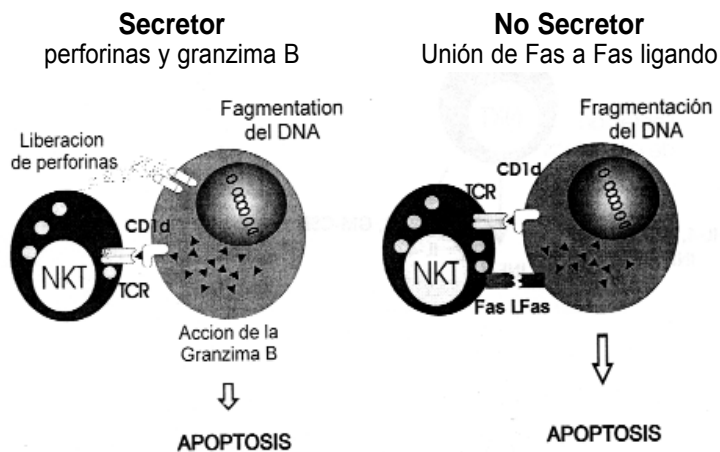


Figura 2 : Mecanismo efector de las células NKT. La célula NKT activada puede ejercer la lisis de células "target" o blanco por medio de dos mecanismos. En el mecanismo secretor participan perforinas y Granzima β y en el no secretor el sistema Fas/ Fas-L. Ambos mecanismos conducen a la muerte por apoptosis de la célula blanco.

de la IL-2 y la IL-12 aumenta la producción de perforinas ³.

Además de la producción de citoquinas y la regulación de la respuesta inmune las células NKT poseen una importante función efectora, y es la de inducir muerte celular a través de dos mecanismos diferentes: uno secretor y otro no secretor (Figura

2). El primero involucra la liberación de proteínas formadoras de poros (perforinas) que sobre la membrana de la célula blanco polimerizan dando origen a la formación de canales en número y tamaño variable. Los canales formados sobre la célula "target" o blanco permiten el ingreso de la granzima B, una serinproteasa capaz de gatillar la muerte por apoptosis de la célula en cuestión. El otro mecanismo citolítico, involucra la interacción de estructuras de membrana como la dupla de moléculas Fas/Fas-L. La unión de Fas sobre la célula blanco conduce a la activación intracelular de señales apoptóticas con la consecuente fragmentación del DNA y la muerte celular^{13,14}. Estas habilidades le permiten a las células NKT contribuir a los mecanismos de defensa antivirales y a la inmunovigilancia frente a células transformadas y neoplasias.

En el estado de reposo, antes de su activación las células NKT pueden encontrarse en médula ósea, hígado y órganos linfáticos. Sin embargo luego del estímulo inflamatorio, la distribución homeostática tisular de esta población es modificada y son reclutadas rápida y específicamente a los focos inflamatorios³. Este reclutamiento es regulado en parte por la producción de quemoquinas (QQ) específicas y la expresión de sus receptores. A diferencia de los linfocitos T clásicos, la mayoría de esta población de células NKT expresa receptores de QQ relacionados a tejidos extra linfoides o inflamados, como CCR2, CCR5 y CXCR3, y sólo una pequeña proporción de ellas expresa receptores de tejidos linfoides. Las poblaciones NKT CD4 y NKT DN expresan distintos patrones de receptores de QQ¹⁵. El receptor CCR4 se expresa mayoritariamente en las células NKT CD4

productoras de IL-4, mientras que los receptores CCR1, CCR6 y CXCR6 en el subtipo DN. Ambas poblaciones tienen receptores que les permiten responder a la IL-8, al MIP2 (macrophage inflammatory protein) y al MIP1 β ^{16,17}. Esta capacidad de migración, asociada a su habilidad de producir citoquinas, consolidan la noción de que las células NKT afectan la transición de la respuesta inmune innata a la adaptativa en los sitios inflamados y en los órganos linfáticos que drenan esas regiones, los que también expresan QQ proinflamatorias.

Células NKT y su asociación a patologías

Las células NKT juegan un crítico rol fisiológico en varios aspectos de la respuesta inmune. Se han definido dos importantes áreas de impacto: una está relacionada a su rol en los procesos infecciosos y otra a la regulación de la respuesta inmunológica en diversas situaciones tales como el establecimiento de la tolerancia periférica, el rechazo de transplantes, la respuesta anti-tumoral y la protección contra el desarrollo de enfermedades autoinmunes. A continuación resumiremos algunos de los aspectos más relevantes de estas asociaciones avalados por estudios experimentales y reportes clínicos.

NKT y enfermedades autoinmunes

La asociación entre una disminución selectiva del número de células NKT V α 14 y enfermedades autoinmunes derivó de estudios experimentales realizados con cepas de animales propensos a desarrollar este tipo de patologías como los ratones MLR/lpr, modelo animal de lupus eritematoso sistémico (LES). Se observó

que en estos animales las células NKT V α 14 comenzaron a disminuir a las 3 semanas de edad y desaparecieron completamente a las 10, tiempo en el que la enfermedad autoinmune estuvo completamente instalada. La introducción del transgen V14 α en esta cepa de ratones, provocó un retraso en el tiempo al cual se producía la disminución del número de células NKT y demoró la aparición de las manifestaciones clínicas ("onset") de la enfermedad. Estos resultados sugieren una conexión entre la disminución de esta población celular y el desarrollo del LES. Interesantemente, una disminución selectiva de la población V α 24/V β 11 ha sido encontrada en pacientes con varias enfermedades autoinmunes como *Esclerosis múltiple*¹⁸, *LES*¹⁹, *Artritis Reumatoidea*¹⁹ y *Diabetes Tipo I*^{20,21}. La evidencia acumulada tanto clínica como experimental, indica entonces que la disminución de las células NKT V α 24 y V α 14 es un fenómeno que en general está asociado al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Diabetes Tipo I. La cepa de animales NOD es una cepa de ratones ampliamente utilizada a nivel de laboratorio debido a que estos animales desarrollan espontáneamente diabetes. En estos ratones el desarrollo de la Diabetes Tipo I, se debe a la destrucción de las células del islote pancreático por la acción de linfocitos Th1. En este modelo, se ha observado tanto la disminución de la población V α 14 NKT, como su incapacidad de producir cantidades normales de citoquinas de tipo Th2. Estudios más profundos, utilizando animales transgénicos, delección de poblaciones y tratamientos combinados con anticuerpos anti-citoquinas, demuestran que las manifestaciones no se asocian

tan sólo a alteraciones cuantitativas relacionadas a la disminución del número de células, sino que el defecto más importante sería de tipo cualitativo y estaría relacionado a la capacidad disminuida de estas células de producir IL-4²². El desarrollo de la Diabetes estaría finamente relacionado con defectos en la polarización de la respuesta al perfil Th2, mientras que la protección se asocia a la recuperación de los niveles críticos de citoquinas de este perfil.

Alteraciones similares a las descritas fueron encontradas en pacientes con Diabetes tipo I. Wilson y colaboradores recientemente reportaron los resultados obtenidos en un estudio genético realizado en hermanos gemelos donde uno de ellos padecía Diabetes Tipo I y el otro no. Ellos demostraron que la aparición de la Diabetes en el hermano enfermo estaba relacionada con la disminución de la frecuencia de células NKT V α 24 en comparación con su hermano gemelo no diabético²³. También observaron que mientras que clones de células NKT V α 24 provenientes de individuos normales y del gemelo no diabético fueron capaces de producir INF γ e IL-4, los de los pacientes diabético producen sólo INF γ pero no IL-4, evidenciando anomalías en la producción de citoquinas tipo Th2.

El rol regulatorio de las NKT de esta patología está siendo profundamente investigado en la actualidad³. Otros estudios revelan que la disfunción de las NKT V α 14 conduce a una acumulación de células CCR4+ diabetogénicas en los islotes pancreáticos sugiriendo un importante rol de las células NKT en el reclutamiento de poblaciones al sitio inflamatorio. También se observó que administrando el ligando específico de estas células NKT, α Gal-

Cer, se produce el reclutamiento de células dendríticas mieloides tolerogénicas al ganglio linfático próximo al páncreas, con la consecuente implicancia que este hecho posee en la modulación favorable de la patología³.

Hepatitis Autoinmune. La hepatitis inducida por Concanavalina A es considerado el modelo murino de la hepatitis autoinmune mediada por Linfocitos T. Recientemente se ha demostrado que la población de células NKT es esencial para el desarrollo de esta patología. Ratones deficientes en células NKT V α 14 no presentan daño hepático ni infiltrado de células mononucleares en hígado. Este hallazgo fue confirmado por la administración exógena de células NKT V α 14 activadas a los animales deficientes y la posterior aparición de la hepatitis²⁴.

En este modelo de hepatitis los altos niveles de IL-4 producidos por las NKT V α 14 activadas, actúan en forma autócrina potenciando la actividad citolítica de estas células. Se observó aumento de los RNA mensajeros para perforinas y granzima β (mecanismo citolítico secretor) y aumento de la expresión de Fas-L³. En estas circunstancias las células NKT pueden inducir apoptosis de los hepatocitos que expresen la molécula de Fas en forma constitutiva. Ambos mecanismos efectivos mediados por las NKT contribuyen entonces a la injuria hepática.

La Hepatitis Autoinmune Tipo I (HA) se caracteriza por una respuesta inflamatoria hepática progresiva, hipergamaglobulinemia y presencia de autoanticuerpos. Fainboim y colaboradores realizaron un estudio en pacientes adultos y pediátricos con esta patología y observaron mayores niveles estacionarios de citoqui-

nas intrahepáticas tipo Th1 y Th2, sugiriendo la presencia de células inmunorregulatorias como las NKT en el hígado de estos pacientes. Trabajando con biopsias hepática y sangre de pacientes con HA estudiaron la presencia de la cadena V α 24 del TCR y observaron que células que expresan este receptor son reclutadas desde sangre periférica al parenquima hepático, sugiriendo la participación de las células NKT en la patogénesis de la HA²⁵.

NKT y Soriasis

La Soriasis es una enfermedad poligénica, no-hereditaria que afecta entre el 2-3% de la población mundial. Se caracteriza por la presencia de escamas y la aparición de una placa cutánea roja que presenta una hiperproliferación de queratinocitos, elevado número de neutrófilos con clara reacción inflamatoria en el estrato córneo, activación de células endoteliales y presencia de infiltrado mononuclear en la dermis y epidermis. La proliferación de los queratinocitos está claramente implicada en el establecimiento de la lesión y datos más recientes sugieren que los linfocitos T gatillan la cascada de secuencias que media la reacción celular y el "network" molecular que culmina en la formación de la placa de soriasis²⁶. Aunque los linfocitos T CD4+ contribuyen a iniciar la lesión, las células T CD8+ serían las responsables de la persistencia de la misma. A pesar de la evidencia existente en relación con la población linfoide, la participación de los subtipos Th1 y Th2, su regulación y el mecanismo de acción aún no han sido resueltos en esta enfermedad.

Recientemente se demostró la pre-

sencia de células TCR+ CD161 en la placa de pacientes con soriasis y se observó además que los queratinocitos de la misma presentan una sobreexpresión del antígeno MHC-no clásico CD1d. En un estudio efectuado en pacientes con soriasis, Hamilton y col. observaron que las células NKT V α 24 estuvieron significativamente aumentadas comparado con individuos sanos²⁷. La valoración del perfil de citoquinas liberadas por estas células evidenció que, en los pacientes con manifestaciones severas de soriasis, el perfil de citoquinas predominante fue de tipo II.

NKT y Aterosclerosis

La aterosclerosis es una importante enfermedad inflamatoria crónica del sistema vascular. La lesión ateromatosa ocurre predominantemente a nivel arterial y puede provocar isquemia a nivel del corazón, cerebro o extremidades. La evidencia acumulada sugiere que algunos mecanismos inmunológicos son importantes en esta patología; los linfocitos T son componentes fundamentales y frecuentes que participan del daño histológico temprano y tardío, mientras que lípidos modificados del ateroma son capaces de estimular la producción de anticuerpos. Linfocitos T CD4+ y CD8+ están presentes en todos los estados de la enfermedad. Hay evidencias que prueban que en la placa de ateroma los linfocitos T se dividen activamente y que citoquinas como la IL-2 y el INF γ están presentes. Clones de linfocitos T CD4+ específicos para LDL-oxidada se aislaron de lesiones de carótida humana²⁸. Hamilton y col. evaluaron la presencia de células NKT en la placa de ateroma de 6 pacientes sometidos a cirugía debido a la formación de aneu-

risma. Ellos demostraron por primera vez, la presencia de esta población celular en el infiltrado de la placa ateromatosa y una elevada producción de citoquinas con predominio del perfil Tipo I. Las células NKT expresaron la variante V α 24 y altos niveles del receptor de la IL-18. Esta característica fue un hecho dominante en el infiltrado linfocitario observado en la pared vascular media de la placa de ateroma²⁷.

NKT y Enfermedades infecciosas

Las células NKT han sido implicadas en la protección contra varios patógenos. En particular se les asigna un rol protagónico en la interfase entre la respuesta innata y adaptativa. Son esenciales para la amplificación de señales de la respuesta innata y para el desarrollo del perfil Th1/Th2 en la respuesta adaptativa. La característica de estas células y el variable espectro de patógenos que pueden agredir al huésped, determina diferentes alternativas funcionales durante la interacción patógeno-huésped. El rol de las células NKT en relación a los distintos agentes infecciosos constituye en este momento un área de activa investigación y si bien algunos mecanismos han sido propuestos debe continuarse trabajando. A continuación presentamos algunos de los estudios sobre la interacciones de las células NKT con diversos patógenos.

El mayor problema en la evaluación del rol biológico de la población NKT en las enfermedades virales deriva de que algunas de sus funciones pueden solaparse con las de las clásicas células NK. El desarrollo de complejos tetraméricos de moléculas CD1d-unidas a glicolípidos que interactúan específicamente con cé-

lulas NKT y la implementación de estrategias utilizando el antígeno específico α -Gal-Cer han permitido una reinterpretación de sus funciones²⁹.

Los modelos más estudiados son con el virus de la Hepatitis B y el EMCV. En ambos hay compromiso hepático. En el hígado la población de células NKT corresponden a un 20-30% de los linfocitos intrahepáticos, este hecho combinado a su capacidad de producir elevadas cantidades de INF γ , sugiere su participación en la protección contra la infección viral. Por otra parte, también es conocido que los hepatocitos y las células de Kupffer expresan moléculas MHC-no clásicas como CD1d, lo que transforma a este ambiente tisular en un entorno ideal para la activación de las células NKT. En hígado humano ellas representan el 4% de las células TCR+, pero se ha descrito que tiene capacidad de ser reclutadas a sitios inflamatorios^{15,16}. Estas células actuarían en la primera línea de defensa luego que sus receptores, de muy restringido espectro reconozcan los antígenos virales. Esto promovería la producción y liberación de citoquinas, contribuyendo de esta manera a la activación de las células NK clásicas. La comunicación NKT-NK sería crucial en los eventos tempranos de la infección y en el reclutamiento de las células NK al sitio inflamatorio²⁹.

Durante la infección por *Mycobacterium tuberculosis* la formación del granuloma constituye una manifestación de la respuesta inmune celular que contribuye a disminuir la diseminación del patógeno. Citoquinas de tipo Th1 y fundamentalmente el INF γ , están involucradas en la formación de granuloma. Utilizando un modelo de granuloma y una muy ingeniosa estrategia de trabajo Apostolou y col

administraron paredes de bacilo desproteinizadas a fin de exponer residuos que contengan estructuras capaces de ser reconocidas por las NKT V α 14. Ellos observaron que el mayor tipo celular detectado tempranamente eran las células NKT V α 14³⁰. En estudios complementarios desarrollados en animales carentes de esta población celular se observó que fueron incapaces de desarrollar la respuesta granulomatosa frente a la micobacteria, sugiriendo de este modo un rol fundamental para las NKT en la formación del granuloma. La evidencia experimental también demuestra que no son ellas las responsables de la función protectora en esta patología³¹. En otras infecciones bacterianas se demostró que las células NKT, debido a la secreción de citoquinas y a su función citolítica, están involucradas en los mecanismos de injuria hepática durante la infección por *Salmonella* y *Propionibacterium acnes*³².

En relación a las infecciones parasitarias la función de esta población se evaluó durante el curso de la enfermedad de Chagas, tanto en el período agudo como en el crónico. Se demostró que la proteína GPI del *Trypanosoma cruzi* induce la producción de IL-12 y la activación de las V α 14 NKT las que actuarían protegiendo contra la parasitemia durante la etapa aguda de la infección. En la fase crónica de esta parasitosis las NKT participarían en inducción de autoanticuerpos involucrados en la respuesta inflamatoria. Como estrategia complementaria estudios realizados en animales deficientes en células NKT muestran elevadas parasitemias en la fase aguda y una dramática disminución en la respuesta de anticuer-

pos GPI en la fase crónica de la enfermedad³³.

NKT y una visión conceptual a cerca de su función

El análisis funcional de las células NKT clásicas ha aportado nuevos conceptos y ha clarificados otros relacionados a los mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de diferentes patologías y en la protección y patogenia de procesos infecciosos. El descubrimiento de las poblaciones V α 14 y V α 24 ha permitido dilucidar, al menos en parte, la diversidad funcional de las células NKT en la regulación de la respuesta innata frente a patógenos, la protección de enfermedades autoinmunes y su protagonismo en otras patologías con compromiso inmunológico.

Durante la primera interacción entre patógenos y huésped, las células del sistema inmune innato son activadas a través de receptores de la inmunidad innata por bacterias, hongos, parásitos o sus productos y condicionadas para la producción de citoquinas como la IL-12. Las células NKT son activadas por esta citoquina y comienzan a producir y liberar citoquinas como IL-4 y/o INF γ que actúan en forma autócrina potenciando aún más sus funciones. Otras poblaciones innatas como las células NK y los macrófagos pueden también sinergizar su efecto. La ausencia de las células NKT determina huéspedes extremadamente susceptibles a ciertas infecciones puesto que su sistema inmunológico es incapaz de orquestar una respuesta inmune innata eficiente contra ellos.

Las células NKT también tienen una importante función regulatoria controlando la respuesta inmune adaptativa contra antígenos propios y no-propios. Estudios con animales deficientes en estas células o realizados administrando el ligando específico α -Gal-Cer demuestran que las NKT son esenciales para mantener la homeostasis de la respuesta adaptativa controlando la diferenciación Th1/Th2. De este modo queda evidenciado que las NKT tienen la capacidad de controlar tanto los mecanismos innatos como los adaptativos.

Las células NKT, una vez activadas pueden a su vez activar a otras poblaciones como células NK y linfocitos T CD8 potenciando sus capacidades antitumorales y antivirales. Ellas mismas pueden tener una función citotóxica directa a través del uso de mecanismos dependientes de perforinas/Granzima β y Fas/Fas-L. Por lo tanto pueden ejercer una función efectora directa, la que en ciertas circunstancias actúa previniendo o controlando un proceso y en otras contribuyendo al daño.

Finalmente, el uso del ligando específico α -Gal-Cer constituye una poderosa herramienta para la activación y manipulación de la función de las células NKT. Una nueva área de estudio se establece entonces en base a las posibilidades terapéuticas que ofrece la manipulación de esta población celular y su aplicación en la inmunointervención en ciertas patologías.

■ Correspondencia:

Dra CE Sotomayor

Inmunología. Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas Universidad Nacional de Córdoba.

E-mail: csotomay@bioclin.fcq.unc.edu.ar

Bibliografía

1. Bendelac, M.N. Rivera, S.H. Park, J.H. Roark. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu Rev Immunol*, 1997, 15:535-562.
2. Makino, R. Kanno, T. Ito, K. Higashino and M. Taniguchi. Predominant expression of invariant V alpha 14+ TCR alpha chain in NK1.1+ T-cell populations. *Int. Immunol*, 1995, 7:1157-1161.
3. S.B:Wilson and T.L: Delovitch. Janus-Like Role Of Regulatory iNKT Cells In Autoimmune Disease And Tumour Immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2003, 3:211-221.
4. M. Taniguchi, M.Harada, S. Kojo, T. Nakayama and H. Wakao. *Annu. Rev. Immunology*, 2003, 21:483-513.
5. T Kawano, J. Cui, Y Koezuka, I Toura, Y Kaneko, K Motoi, H Ueno, R. Nakagawa, H Sato, E Kondo, H Koseki and M Taniguchi. CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha 14 NKT cells by glycosylceramides. *Science*, 1997, 278:1626-1629.
6. Y. Kaneko, M. Harada, T. Kawano, M. Yamashita, Y. Shibata, F. Gejyo, T. Nakayama and M. Taniguchi. Augmentation of Va14 NKT Cell-mediated Cytotoxicity by Interleukin 4 in an Autocrine Mechanism Resulting in the Development of Concanavalin A-induced Hepatitis. *J. Exp. Med.*, 2000, 191:105-114
7. L Brossay, M Chioda, N Burdin, Y Koezuka, G Casorati, P Dellabona and M Kronenberg. CD1-mediated recognition of an alpha-galactosylceramide by natural killer T cells is highly conserved through mammalian evolution. *J Exp Med*, 1998, 188:1521-1528.
8. C. Reinhardt, A. Melms. Elevated frequencies of natural killer T lymphocytes in myasthenia gravis. *Neurology*, 1999, 52:1485-1487
- 9- Z. Illes , T. Kondo, J. Newcombe, N. Oka, T. Tabira, T. Yamamura. Differential expression of NK T cell V alpha 24J alpha Q invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Immunol*, 2000,164:4375-81.
- 10- N. Singh, S. Hong, D.C. Scherer, I. Serizawa, N. Burdin, M. Kronenberg, Y. Koezuka, L. Van Kaer. Cutting edge: activation of NK T cells by CD1d and alpha-galactosylceramide directs conventional T cells to the acquisition of a Th2 phenotype. *J Immunol.*, 1999,163:2373-7.
- 11- KJ Hammond, LD Poulton, LJ Palmisano, PA Silveira, DI Godfrey, AG Baxter. alpha/beta-T cell receptor (TCR)+CD4-CD8- (NKT) thymocytes prevent insulin-dependent diabetes mellitus in nonobese diabetic (NOD)/Lt mice by the influence of interleukin (IL)-4 and/or IL-10. *J Ex Med.*,1998, 187:1047-56.
- 12- A Lehen, O Lantz, L Beaudoin, V Laloux, C Carnaud, A Bendelac, JF Bach, RC Monteiro. Overexpression of natural killer T cells protects Valpha14- Jalpha281 transgenic nonobese diabetic mice against diabetes. *J Exp Med.*, 1998,188:1831-9.
- 13- K Takeda, Y Hayakawa, L Van Kaer, H Matsuda, H Yagita, K Okumura. Critical contribution of liver natural killer T cells to a murine model of hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000,97:5498-503.
- 14- Y Kaneko, M Harada, T Kawano, M Yamashita, Y Shibata, F Gejyo, T Nakayama, M Taniguchi. Augmentation of Valpha14 NKT cell-mediated cytotoxicity by interleukin 4 in an autocrine mechanism resulting in the development of concanavalin A-induced hepatitis. *J Exp Med.*, 2000,191:105-14.
- 15- C.H. Kim, B. Johnston and E.C. Butcher. Trafficking machinery of NKT cells: shared and differential chemokine receptor expression among Va24+Vb+NKT-cell subsets with distinct cytokine-producing capacity. *Blood*, 2002, 100:11-16.
- 16- DE Fraunce, KH Sonoda and J Stein-Streilein. Mip-2 recruits NKT cells to the spleen during tolerance induction. *J. Immunol*, 2001, 166:313-321.
- 17- MJ Cameron et al. Differential expresión of CC-chemokines and the CCR5 receptor in the pancreas is associated with progression to type I diabetes. *J. Immunol.*, 2000, 165:1102-1110.
- 18- Z Illes, T Kondo, J Newcombe, N Oka, T Tabira and T Yamamura. Differential expression of NKT cell Va24JaQ invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Immunol.*, 2000, 164:4375-81.
- 19- S Kojo, Y Adachi, H Keino, M Taniguchi and M Sumida. Dysfunction of T cell receptor AV24AJ18+, BV11+ double-negative regulatory natural killer T cells in autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44:1127-38.
- 20- SB Wilson, SC Kent, KT Patton, T Orban, RA Jackson et al. Extreme Th1 bias of invariant Va24JaQ T cells in type I diabetes. *Nature*, 1998, 391:177-81.
- 21- A Kukreja, G Cost, J Marker, C Zhang, Z Sun, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2002, 109:131-40.
- 22- V Laloux, L Beaudoin, D Jeske, C Carnaud and A Lehen. NKT cell-induced protection against diabetes in Va14-Ja281 transgenic nonobese diabetic mice is associated with a Th2 shift circumscribed regionally to the islet autoantigen. *J. Immunol.*, 2001, 166:3749-56.
- 23- SB Wilson, SC Kent, HF Horton, AA Hill, PL Bollyky, et al. Multiple differences in gene expression in regulatory Va24JaQ T cells from identical twins discordant for type I

- diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97:7411-16.
- 24- Y Kaneko, M Harada, T Kawano, M Yamashita, Y Shibata, et al. Augmentation of Va14 NKT cell-mediated cytotoxicity by interleukin 4 in an autocrine mechanism resulting in the development of concavalin A-induced hepatitis. *J. Exp. Med.*, 2000, 191:105-14.
- 25- N Paladino, MB De Biasio, M Ciocca H Fainboim, L Fainboim and A Cherňavsky. Posible participación de células NKT en la patogénesis de la hepatitis autoinmune tipo I. *Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) XLVII Reunión Científica-Sociedad Argentina de Inmunología (SAI) L Reunión Científica. Medicina*, 2002, 62:417.
- 26- H Valdimarsson, BS Baker, I Jonsdottir, A Powles, L Fry. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today*, 1995;16:145-9.
- 27- WL Chan, N Pejnovic, TV Liew, CA Lee, R Groves and H Hamilton. NKT cell subsets in infection and inflammation. *Immunology Letters*, 2003, 85:159-163.
- 28- S Stemme, B Faber, J Holm, O Wiklund, JL Witztum, GK Hansson. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995,92:3893-7.
- 29- CA Biron and L Brossay. NK cells and NKT cells in innate defense against viral infections. *Current Opinion in Immunology*, 2001, 13: 458-464.
- 30- I Apostolou, Y Takahama, C Belmant, T Kawano, M Huerre, et al. Murine natural killer T (NKT) cells contribute to the granulomatous reaction caused by mycobacterial cell walls. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96:5141-46.
- 31- Y Shen, D Zhou, L Qiu, X Lai, M Simon, et al. Adaptive immune response of Vg2Vd2+ T cells during mycobacterial infections. *Science*, 2002, 295:2255-58.
- 32- K Matsui, T Yoshimoto, H Tsutsui, Y Hyodo, N Hayashi, K Hiroishi, N Kawada, H Okamura, K Nakanishi and K Higashino. Propionibacterium acnes Treatment Diminishes CD4+NK1.1+ T Cells but Induces Type I T Cells in the Liver by Induction of IL-12 and IL-18 Production from Kupffer Cells. *J. Immunol.*, 1997, 159:97-106.
- 33- MS Duthie, M Wlekinski-Lee, S Smith, T Nakayama, M Taniguchi and SJ Kahn. During Trypanosoma cruzi infection CD1d-restricted NK T cells limit parasitemia and augment the antibody response to a glycoprotein. *Infect. Immun.*, 2002, 70:36-48.

Etiología de las neumonías en pediatría: la vigencia de un desafío diagnóstico

Etiology of pneumonia in children: still a diagnostic challenge

Laura Beatriz Moreno*, Fernando Ferrero**

■ Resumen

En Argentina la neumonía ocupa el tercer lugar como causa de muerte post-neonatal. Ante la baja posibilidad de arribar al diagnóstico etiológico (hemocultivo, Inmunofluorescencia), su tratamiento debe estar orientado por los llamados "predictores" de etiología. Estos son elementos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y de laboratorio.

El análisis de los mismos muestra que si bien la auscultación, el patrón radiológico, la fórmula leucocitaria y los reactantes de fase aguda pueden ser orientadores, la edad es el más confiable.

En el grupo de 3 a 24 meses los virus respiratorios son los agentes más frecuentes, mientras que en mayores de 24 meses las bacterias aumentan su prevalencia (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma*). Entre 1 y 3 meses el espectro se amplía: a) Neumonía leve, afebril, con distress respiratorio e infiltrados difusos en la radiografía de tórax, considerar *C. Trachomatis*, virus respiratorios y *Bordetella pertusis*. b) Neumonía moderada y severa: compatible con etiología viral, considerar virus sincicial respiratorio, parainfluenza, influenza y adenovirus; en cuadros compatibles con bacterias, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus Influenzae B* y *no tipificable*. c) Neumonía severa: radiología con infiltrado lobar o difuso, derrame pleural o absceso pulmonar, considerar *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Hemophilus Influenzae B*.

■ Summary

Pneumonia is the third post-natal cause of mortality in Argentina. Because it is hard to arrive to an etiologic diagnosis (blood culture, immunofluorescence), "etiologic predictors" must be used in order to establish treatment. This are epidemiologic, clinical, radiologic and lab predictors. Although lung sounds, radiologic pattern, white blood cells count and erythrocyte sedimentation rate could help, age is the most reliable predictor.

Between 3 and 24 months, respiratory viruses are the most common agents, while in children over 24 months, bacteria increases its prevalence (Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae).

Between 1 and 3 months there is a wider spectrum: a) In children with mild pneumonia, no fever, respiratory distress and infiltrates in chest X-rays, consider C. Trachomatis, respiratory viruses and Bordetella pertusis. b) In children with moderate to severe pneumonia consider syncytial respiratory virus, parainfluenza virus, influenza virus and adenovirus, or Streptococcus pneumoniae, Hemophilus Influenzae B and not typable, regarding clinical features. c) In children with severe pneumonia, X-ray with lobar consolidation or pleural effusion, Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, Staphylococcus aureus and Hemophilus Influenzae B must be taken into account.

Para citar este artículo:

Moreno LB, Ferrero F. Etiología de las neumonías en pediatría: la vigencia de un desafío diagnóstico. *Alerg Immunol Clin* 2004;21(1):13-20.

* Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Clínica Pediátrica, UNC.

Pediatra neumonóloga. Hospital de Niños de Córdoba

** Subdirector, Carrera de Especialista en Pediatría, Facultad de Medicina, UBA.

■ Palabras Clave:
Neumonía etiología
Infección Respiratoria Aguda

■ Key Words:
Pneumonia etiology
Acute Respiratory Infection

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) representan el principal motivo de consulta en la infancia. Dentro de ellas se incluyen el resfrío común, traqueo-bronquitis, laringitis, bronquiolitis, neumonía y supuración pleuropulmonar. Aunque pueden encontrarse en forma más o menos pura, frecuentemente estos cuadros se presentan combinados. De ellos, es probable que la neumonía sea el más importante por su impacto en la morbilidad infantil.

La Organización Mundial de la Salud define IRA como **la afección respiratoria en la que el paciente presenta tos, fiebre y obstrucción nasal**. Por otro lado, se reserva el nombre de **Infección Respiratoria Aguda Baja (IRAB)** cuando a

los síntomas anteriores se le suma uno o más de los siguientes: *taquipnea, tiraje, rales y/o sibilancias*.

En lactantes pequeños muchas veces no es fácil el diagnóstico diferencial entre bronquiolitis y neumonía. En este sentido, y para unificar conceptos tomaremos la definición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) aplicada al diagnóstico de egreso de un paciente internado con bronquiolitis o neumonía.

Así, se entiende por **bronquiolitis a la "afección respiratoria aguda baja que predominan signos radiológicos de atrapamiento aéreo, a veces asociados a microatelectasias y/o a infiltrados intersticiales discretos"**, y por **neumonía a la "afección respiratoria aguda baja acompañada de infiltrados radiológicos compatibles con la presencia de un proceso inflamatorio a nivel del espacio alveolar, el intersticio pulmonar o ambos"**.

Observamos que esta definición se basa casi exclusivamente en el informe radiológico y no hace referencia a ninguna etiología en particular.

Se ha estimado que la incidencia anual de neumonías varía de 36 a 40 episodios/1000 en menores de 5 años de edad y de 11 a 16 episodios/1000 en niños de 5 a 15 años en Europa y Estados Unidos¹². En países en desarrollo las neumonías no sólo son más frecuentes sino también más severas y con mayor mortalidad, estimándose de 4 a 5 millones de muertes al año por esta causa con tasas de mortalidad tan variables como 16/100.00 en Canadá y 3.072/100.000 en Haití³.

En Argentina la mortalidad por IRA en 1999 fue de 38 /100.000 en menores de 1

año y de 49 /100.00 de 1 a 14 años, ocupando el tercer lugar como causa de muerte post-neonatal⁴.

En la Provincia de Córdoba la tasa de mortalidad específica por neumonía alcanzó en el mismo año 33/ 100.000 en menores de 1 año y 68/100.000 en menores de 5 años, acercándose al promedio nacional⁵.

Las causas que explican las amplias diferencias en las tasas de mortalidad de los distintos países son complejas y no parecen estar relacionadas con los agentes etiológicos involucrados, ya que en general son similares en países desarrollados y en desarrollo. Las condiciones socio-económicas y el acceso a la atención médica se describen como probables.

Dentro de las estrategias planteadas para el control de este problema a nivel mundial se cuentan, entre otras, la vacunación (contra sarampión, coqueluche, *H. influenzae tipo B*) y el manejo normatizado de los niños afectados de IRA.

La normatización supone el conocimiento de los factores involucrados con la patología así como la adaptación a cada realidad en particular.

El manejo normatizado permite optimizar el acceso de los pacientes al sistema con un correcto aprovechamiento de los recursos. Además, evita el empleo de medicación innecesaria y potencialmente nociva (descongestivos, antitusivos) y el uso inadecuado de antibióticos. Sabemos del aumento progresivo en la resistencia antimicrobiana observada en *Streptococcus pneumoniae* en los últimos años por lo que se vuelve imperiosa la necesidad de racionalizar su indicación⁶.

En el manejo del paciente con neumonía se debe tener en cuenta, en primer

término, la identificación de los factores de riesgo de gravedad (desnutrición, bajo peso al nacer, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica) y la educación de la población en el reconocimiento de signos de alarma y necesidad de consulta precoz. Por otro lado el diagnóstico etiológico se convierte en el mayor desafío para orientar la conducta terapéutica: antibióticos si se sospecha etiología bacteriana u otras medidas si se trata de un cuadro viral.

Si bien el diagnóstico por métodos rápidos mediante detección de antígenos virales en secreciones nasales por inmunofluorescencia (IF) es una buena opción para diagnóstico viral y el cultivo de sangre o líquido pleural lo es para las bacterias, en la mayoría de los centros de atención de menor nivel de complejidad, esa posibilidad no está disponible y la decisión debe basarse en criterios que se construyen a partir de los llamados "predictores" de etiología representados por elementos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y de laboratorio.

El objetivo de esta revisión está centrada en analizar los principales predictores de etiología en pacientes con neumonía, punto clave del manejo normatizado de los mismos.

Elementos Epidemiológicos

a- Prevalencia de los agentes etiológicos.

El conocimiento de los distintos agentes vinculados a neumonía es fundamental para iniciar un análisis etiológico. La prevalencia de los mismos varía en relación a diversos factores (geográficos, demográficos, etc) pero, además,

su identificación está sujeta a variaciones que devienen de la metodología diagnóstica utilizada. El cultivo de sangre es el método utilizado en la pesquisa etiológica bacteriana, aunque tiene la limitación de su baja sensibilidad en pediatría. La identificación de antígenos en secreciones nasales, por su parte, así como de anticuerpos en suero son los más difundidos en la investigación de infecciones virales, como *Mycoplasma pneumoniae* y *chlamydias*.

Claesson y col.⁷ en Suecia (1989), encontraron en 336 pacientes menores de 5 años con neumonía, que el 29 % eran de etiología viral y el 13 % de etiología bacteriana, no siendo infrecuentes infecciones mixtas (8 %). Entre los virus, los más frecuentemente identificados fueron virus sincicial respiratorio (VSR), adenovirus (AV) y parainfluenza 3 (PI-3). Las bacterias más frecuentemente involucradas fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Mycoplasma pneumoniae*. En 1990 Avila y col.⁸ en Argentina, con metodología similar, encontraron cifras comparables, tanto en prevalencia como en los agentes etiológicos involucrados. En 1993 Korpi y col.⁹ en Finlandia, presentaron datos similares. En los últimos años se profundizaron los estudios para bacterias con técnicas más sofisticadas midiendo, por ejemplo, antígenos bacterianos, ácidos nucleicos (por reacción en cadena de la polimerasa), anticuerpos o inmunocomplejos en sangre u orina. Así, en 1998, este mismo autor, Korpi, presenta los datos de 201 pacientes con neumonía identificando un mayor porcentaje de casos con etiología bacteriana¹⁰. El valor de estos test, sin embargo, es cuestionable: los test de antígenos fallan en especificidad¹ o los test

de anticuerpos tienen limitada sensibilidad¹¹. Lo cierto es que mientras más estudios serológicos se aplican, la posibilidad de identificar agentes bacterianos relacionados a neumonía se incrementa¹².

Si bien el rol de las bacterias como "causa" de neumonías severas está bien documentado en estudios que utilizaron punción pulmonar como estándar de oro de diagnóstico, el rol preciso de las bacterias, particularmente en la enfermedad menos severa, permanece aún en controversia. McIntosh¹³ sugiere la posibilidad de que ante una infección viral, la ruptura de la integridad de las mucosas respiratorias permita un escape de antígenos bacterianos que ocasionaría positividad en los resultados serológicos; lo que no implica que la bacteria identificada es la causa de la neumonía o lo que es lo mismo, que necesita tratamiento con antibióticos. Los estudios con métodos invasivos (punción pulmonar), en cambio, permitieron confirmar la importancia de bacterias como *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae* (incluido el no tipable) como causa de neumonía severa^{14,15}. Otras series focalizaron su búsqueda en enfermedades complicadas con derrame paraneumónico demostrando la importancia de bacterias como causa de neumonía¹⁶.

En el diagnóstico de infecciones virales, en cambio, los resultados parecen ofrecer mejores perspectivas. La detección de antígenos en secreciones nasales mediante técnicas de inmunofluorescencia (IFI) con anticuerpos monoclonales permite identificar en pocas horas entre el 30 y 65% de infecciones virales con aceptable valor predictivo positivo¹⁷. Otras técnicas incluyen cultivo viral y la detección de ácidos nucleicos mediante

PCR.

Para identificar infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* se dispone de estudios serológicos (Ig M e Ig G específica), aunque se debe tener en cuenta que sus valores se incrementan a partir de la segunda semana de comenzado el cuadro clínico¹⁸.

b- Edad de los pacientes

La edad es uno de los elementos más utilizados para orientar al diagnóstico etiológico en pacientes con neumonía. Forgie y col., en Gambia, encontraron que el 49 % de las neumonías en menores de 1 año eran de etiología viral, disminuyendo a 34 % en niños de 1 a 9 años de edad¹¹.

McIntosh¹³, en el año 2002, describe la distribución por edades de los agentes etiológicos más frecuentemente hallados en niños con neumonía (incluyendo neumonías de la comunidad, intrahospitalarias e infecciones congénitas).

En neonatos y menores de 3 meses prevalecen gérmenes gram negativos, *Streptococcus del grupo B*, *Listeria monocitogenes*, *Citomegalovirus* y *Chlamydia trachomatis*.

De 4 meses a 4 años de edad, entre los virus: Virus Sincicial Respiratorio, Parainfluenza, Adenovirus, Rhinovirus, Influenza, y entre las bacterias: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

De 5 a 15 años de edad: *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*.

c- Otros elementos epidemiológicos

Algunos datos como la época del año, la asistencia a centros de cuidado diurno ("guardería") o el contacto con infectados con un agente patógeno determinado pueden sugerir una etiología particular, aunque nunca de manera determinante¹⁹. Lo mismo ocurre con factores de riesgo como desnutrición²⁰, patología respiratoria o cardiovascular previa²¹ o inmunodeficiencias^{22,23}.

Elementos Clínicos

El empleo de indicadores clínicos para el diagnóstico de neumonía en la infancia es ampliamente difundido, al punto que en la década de los 80, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló guías para el diagnóstico y manejo de las IRAB en menores de 5 años para países en desarrollo, basándose en indicadores muy simples (fiebre, tos, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y retracción intercostal)³. Estas guías han sido muy útiles en regiones donde las neumonías bacterianas son muy frecuentes, ocasionan elevada mortalidad y la accesibilidad a procedimientos diagnósticos son muy limitadas^{24,25}. En estas guías la presencia de taquipnea (>60 en menores de 6 meses, > 50 de 6 m a 1 año y > 40 en mayores de 1 año) es un signo altamente sugestivo de neumonía que requiere la administración de antibióticos sin demora. Sin embargo la sensibilidad (habilidad de un test para identificar correctamente quien "tiene" la enfermedad) y especificidad (habilidad de un test para identificar correctamente quien "no tiene" la enfermedad) de algunos de estos elementos ha sido cuestionada. Mahabee-Gittens y col.²⁶ señalan la falta de

correlación entre la taquipnea y la presencia de infiltrados focales en la Rx en niños con fiebre y sibilancias. Leventhal y col demuestran que el tiraje (retracción intercostal en la inspiración) tiene alta especificidad (82%) pero una muy baja sensibilidad (35%) para diagnosticar neumonía²⁷. Si bien es muy útil para identificar *hipoxemia* y clasificar la severidad del cuadro clínico (como en el Score de Tal) no lo es para identificar etiología²⁸.

El *quejido* consiste en una fonación espiratoria producida por el cierre de la glotis en un intento (fisiológico) de aumentar la "presión positiva de final de espiración"(peep); se lo describe en cuadros de severo compromiso del parénquima pulmonar. También se presenta quejido cuando hay irritación pleural; la sensibilidad para diagnosticar neumonía bacteriana, con variaciones según los autores, oscila entre un 25 a 40%, aunque con una especificidad del 98%²⁹.

Se describen otros signos clínicos de neumonía con las mismas limitaciones: poca sensibilidad y alta especificidad, o viceversa (Ej; la "puntada de costado", rales crepitantes).

Las *sibilancias* acompañan característicamente a los cuadros virales; aún así, su presencia no descarta la posibilidad de otras etiologías, especialmente cuadros producidos por *mycoplasmas* y *chlamydias*³⁰.

La fiebre ha sido considerada un clásico signo de infección. Se ha tratado de correlacionar el nivel de temperatura corporal con un cuadro infeccioso particular, así como el punto de corte en el valor de temperatura que mejor relaciona sensibilidad y especificidad con bac-

teriemia³¹. Zukin y col muestran que temperaturas superiores a 39°C ofrecen una sensibilidad del 94 % para infección bacteriana en niños con neumonía³². Forgie y col encuentran registros de temperaturas significativamente inferiores entre pacientes de Gambia con neumonía por VRS con respecto a aquellos con infección bacteriana comprobada¹⁵. En otra serie, temperaturas mayores a 39,2° C se asociaron con más frecuencia a cuadros de neumonía bacteriana (diagnosticadas por cultivo) que a infecciones por VRS y Parainfluenza³³.

Radiología

La radiología es probablemente uno de los auxiliares de diagnóstico más utilizados en la orientación etiológica frente al niño con neumonía. Sin embargo, su valor ha sido y es muy discutido³⁴. Si bien algunos elementos más fácilmente se correlacionan con etiología bacteriana (derrame pleural, condensación lobar o segmentaria) existen muchos casos en que la situación no se presenta clara. Swischuk y col.³⁵ en 1986 encontraron que la consolidación lobar o lobular de localización periférica, sin pérdida de volumen, eran elementos indicativos de etiología bacteriana. Ver figuras 1 y 2. Korpi y col.³⁶, en 1993, evaluaron la capacidad diagnóstica de los infiltrados alveolares para etiología bacteriana en 61 pacientes con neumonía encontrando una sensibilidad de 50 %, especificidad de 73 % y un poder predictivo positivo de 85%, mientras que cuando valoraron los infiltrados intersticiales para diagnosticar neumonía viral obtuvieron mejor sensibilidad (73 %) pero menor especificidad (50 %) con un



Fig 1. Rx de tórax frente. Infiltrado alveolar en LSD. Se recuperó *Streptococcus pneumoniae* en el hemocultivo .



Fig 2. Rx de tórax F. Infiltrados intersticio -alveolares bilaterales, atrapamiento aéreo y atelectasia del LSD. Se identificó VRS en secreciones por IFI.

poder predictivo positivo de 32 %, demostrando la limitación de estos últimos para identificar infecciones virales. Isaacs y col en 1989, analizando 56 pacientes menores de 12 años con neumonía, expresan la imposibilidad de encontrar correlación entre imágenes radiológicas y etiología viral o bacteriana ¹. Otro elemento a tener en cuenta es la diferencia entre observadores en la interpretación de la imágenes. Dele Davies y col. ³⁷ en su estudio sobre imágenes radiológicas en neumonía, encontraron que la coincidencia interobservadores (índice Kappa) era moderada (0,48) para valorar enfermedad de la vía aérea y muy buena (0,99) en el diagnóstico de compromiso del espacio aéreo alveolar. Sin embargo Tew y col. ³⁸ y Mc Carthy y col. ³⁹ encontraron menor grado de acuerdos (0,40) Esta posibilidad limita la utilización de la radiología como único elemento de diagnóstico.

Elementos de Laboratorio

Entre los elementos de laboratorio más fácilmente disponibles y universalmente utilizados para orientar en la etiología de una neumonía se debe mencionar al número total de *leucocitos* en sangre periférica (GB), la proporción de *neutrófilos totales e inmaduros* y algunos reactantes de fase aguda como la *velocidad de sedimentación globular (VSG)*. La leucocitosis (GB mayor de 15.000/mm³) como indicador indirecto de infección es un hecho conocido en la práctica diaria y está referido, entre otros, por Mc Carthy ⁴⁰ y Bass ⁴¹. Existen datos que relacionan la leucocitosis con una determinada etiología. Shuttle y col encontraron que las neumonías debidas a bacterias tenían más frecuentemente aumentada la cifra de leucocitos en san-

gre periférica ^{42,43}. En ello coinciden Cleasson y col. ⁷ y Harper y col. ⁴³. Sin embargo, Nohynek y col. ⁴⁴ muestran que las infecciones por virus también pueden cursar con leucocitosis, haciéndolas indistinguibles por este solo elemento de las causadas por bacterias. La cifra de neutrófilos en sangre periférica y en particular el aumento de los neutrófilos inmaduros parece ser más constante. Libros de texto clásicos y reconocidos como Nelson ⁴⁵ y Feigin ⁴⁶ lo señalan así. En este sentido, Ponka y col. ^{47,38} encontraron que las neumonías de etiología bacteriana tenían una proporción de neutrófilos inmaduros mayor que las virales. Resultados similares se pueden encontrar en el reporte de Turner y col. ⁴⁸. No puede dejar de mencionarse, sin embargo, que tampoco éste es un elemento absoluto. Isaacs y col. ¹ refieren que en pacientes con neumonía debida a virus (especialmente Adenovirus) los valores promedio de neutrófilos inmaduros fueron elevados, haciéndolos indistinguibles por

Tabla 1: Elementos que sugieren diagnóstico etiológico en niños con neumonía.

ETIOLOGIA BACTERIANA	ETIOLOGIA VIRAL
* Edad mayor a 2 años	* Edad menor a 2 años
* Fiebre alta, mal estado general	* Temperaturas no tan elevadas
* Signos de condensación - quejido	* Sibilancias
* Infiltrado lobar o segmentario,	* Infiltrados intersticio-alveolares centrales, bilaterales, atrapamiento aéreo, atelectasias (LSD-LM) en la Rx de tórax
* Leucocitosis, neutrofilia, desviación a la izquierda (aumento de neutrófilos inmaduros)	* Escasa movilización de leucocitos
* Reactantes de fase aguda elevados	* Reactantes de fase aguda poco elevadas

este solo elemento de las neumonías de naturaleza bacteriana. Similares resultados encontraron Hjordis y col. en 1972⁴⁹.

El aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) también es un parámetro clásico de infección bacteriana. Los estudios de Ponka y col.⁴⁷ y Korppi y col.⁵⁰ coinciden en este sentido; este último encuentra diferencias significativas entre las neumonías de naturaleza bacteriana y las de etiología viral (43,7 ± 30 mm/1° hora contra 25,5 ± 18,8 mm/1° hora respectivamente).

Conclusiones

La presunción etiológica frente al paciente pediátrico con neumonía representa un verdadero desafío. La revisión efectuada muestra algunas de las controversias aún vigentes. Si bien son varios los elementos diagnósticos utilizados, la edad aparece como el predictor más confiable. Ver tabla 1.

Incorporamos sugerencias de Jdavji y col. (Canadá 1997) donde estra-

tifica la población por edades e incorpora los factores de predicción analizados⁵¹:

a) entre 3 y 24 meses: los virus son los agentes más frecuentemente implicados.

b) mayores de 24 meses y con el incremento de la edad los agentes bacterianos aumentan su prevalencia (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*).

c) entre 1 y 3 meses de edad el espectro se amplía:

1. Cuadro afebril, con distress respiratorio progresivo y radiología con infiltrados difusos bilaterales y atrapamiento aéreo, considerar *Chlamydia Trachomatis*, virus respiratorios y *Bordetella pertusis*.

2. Neumonía moderada y severa: en cuadros compatibles con etiología viral considerar virus sincicial respiratorio, parainfluenza, influenza y adenovirus (menos frecuentemente: rinovirus, coronavirus y enterovirus), y en los compatibles con etiología bacteriana *Streptococcus*

pneumoniae, *Hemophilus Influenzae B* y *no tipificable*.

3. Neumonía severa: en cuadros de rápido inicio y progresión de los síntomas, radiología con infiltrado lobar o difusos, derrame pleural o absceso pulmonar, considerar *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus Influenzae B* y Gram negativos.

Un análisis riguroso de cada elemento en particular confrontado a cuadros bacterianos y virales confirmados (standard de oro) permitiría calcular sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada uno evaluando así su verdadero aporte al diagnóstico presuntivo de etiología en niños con neumonía.

Correspondencia:

Dra. Laura B. Moreno

Cátedra de Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Córdoba. Hospital de Niños de Córdoba. (C.P.:5000), Córdoba, Argentina.

e-mail: vidalmoreno@arnet.com.ar

Bibliografía

1. Isaacs D. Problem in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:143-148.
2. Murph TF, Henderson F W, Clyde W A, Collier A M, Denny F W. Pneumonia: an eleven-year study in a pediatric practice. *Am J Epidemiol* 1981;113:12-21
3. Bulla A, Hitzte K L. Acute respiratory infections: a review. *Bull World Health Organ* 1978;56:481-98.
4. INER Departamento de Estadística. Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Emilio. Mortalidad por enfermedades, objeto de estrategia AIEPI en la República Argentina. 1980-1999.
5. Ministerio de Salud. Gobierno de Córdoba. Normas de atención primaria de las infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años. Agosto 2001.
6. Kaplan S, Mason E. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:141-7
7. Claesson B, Trollfors B, Brodin I. Etiology of community-acquired pneumonia in children based on antibody responses to bacterial and viral antigens. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:856-862.
8. Avila MM, Carballal G, Salomon H et al. Etiología de las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior en niños menores de 5 años en la ciudad de Buenos Aires. *Infect Microbiol Clin* 1990;2(2):6-17.
9. Korpi M, Heiskanen-Kosma, Jalonen E, Saikku P, Leinonen M, Halonene P, and Makela P. Aetiology of community-acquired pneumonia in children treated

- in hospital. *Eur J Pediatr* 1993;152:24-30.
10. Heiskanen-Kosma T, Korpi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L. Etiology of childhood pneumonia: serologic result of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
 11. Forgie I M, O'Neill K, Lloyd-Evans N, Leinonen M, Campbell H, Whitte H, and Greenwood B. Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambia children: II. Acute lower respiratory tract infection in children ages one to nine years presenting at the hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:42-7.
 12. Juven T, Meretsola J, Waris M. Etiology of community acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-8.
 13. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346(6):429-437
 14. Mimica I, Donoso E, Howard J, Lederman W. Lung Puncture in the Etiological diagnosis of pneumonia. *Am J Dis Child*. 1971;122:278-82.
 15. Klein JO. Diagnostic lung puncture in the pneumonias of infants and children. *Pediatrics* 1969;44:486-92.
 16. Freij BJ, Fusmiesz H, Nelson JD, McCracken GH. Parapneumonic effusions and empiema in hospitalized children a retrospective review of 227 cases. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:578-91
 17. Taussic L, Wright A. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2002; vol 11, (4):661-675.
 18. Block S, Hedrick J. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471-7.
 19. Selwyn R J. The epidemiology of Acute Respiratory Tract Infection in young Children: comparison of findings from several developing countries. *Rev Infect Dis* 1990;12 (supl 8):s870-s887.
 20. Boyce T G, Mellen B, Mitchel E, Wriht P, Griffin M. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000;137(6):865-870.
 21. Shelby J, Hyun W K, Brandt C, Parrot R. Parainfluenza 3 virus and other common respiratory pathogens in children with Human Immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(3):207-8.
 22. Adegbola R, Falade A, Sam B, Aidoo M, Baldeh I, Hazlett D, Whittle H, Greenwood B, Mulholland E. The etiology of pneumonia in malnourished and well-nourished Gambia children. *Pediatr Infect Dis J*, 1994;13:975-82.
 23. Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, Salmi T. Respiratory virus infections during anticancer treatment in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(8):690-93.
 24. Mulholland E, Simoes E, Costales M, McGrath E, Manalac EM, Gove S. Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:77-81.
 25. Sazabal S and Black R. Meta-analysis of trial on case-management of pneumonia in community settings. *Lancet* 1992;340:528-33.
 26. Mahabee-Gittens EM, Dowd M, Beck J, Smith S. Clinical factors associated with focal infiltrates in wheezing infants and toddlers. *Clin Pediatr* 2000;387-394.
 27. Leventhal JM. Clinical predictors of pneumonia as guide to ordering chest roentgenograms. *Clin Pediatr* 1982;21:730-4.
 28. Gutierrez S, Compiani S. Relación entre signos clínicos e hipoxemia en niños menores de 5 años con enfermedad respiratoria aguda baja. *Rev Chil Pediatr* 2001;72(5):425-429.
 29. Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Muñoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000;82:41-45.
 30. Hammerschiag M. Atypical pneumonias in children. *Advances in Pediatr Infect Dis* 1995;10:1-39.
 31. Jaffe D, Fleishner G. Temperature and total White blood cell count as indicators of bacteremia. *Pediatrics* 1991;87:670-74.
 32. Zukin D, Hoffman J, Cleveland R, Kushner D, Herman T. Correlation of pulmonary signs and symptoms with chest radiographs in the pediatric age group. *Annals of Emergency Medicine*. 1986;15:792/49-796/53.
 33. Berman S, Duenas A, Bedoya A, Constain V, León S, Borrero I, Murphy J. Acute lower respiratory tract illnesses in Cali, Colombia: a two year ambulatory study. *Pediatrics* 1983;71:210-218.
 34. Courtoy I, Lande A, Turner R. Accuracy of Radiographic Differentiation of Bacterial from Nonbacterial Pneumonia. *Clin Pediatr* 1989;28(6):261-264.
 35. Swischuk LE, Hayden CK. Viral vs. Bacterial pulmonary infections in children Is roentgenographic differentiation possible?. *Pediatr Radiol* 1986;16:278-284.
 36. Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, Soimokallio S. Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr* 1993;82:360-3.
 37. Davies DH, Elaine E, Wang E, Manson D, Babyn P, Schuckett B. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:600-4.
 38. Tew J, Calenoff L, Berlin B. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of Radiographic diagnosis. *Radiology* 1997.124:607-12.
 39. Mc Carthy P, Spiesel S, Stashwick C, Ablow R, Masters S, Dolan T. Radiographic findings and etiologic diagnostic in ambulatory childhood pneumonias. *Clini Pediatr* 1981;10 (N°11):686-91.
 40. Mc Carthy PL, Grundy GW, Spiesel SZ. Bacteriemia in children: an outpatient clinical review. *Pediatr*

- 1976;57:861-868.
41. Bass J, Steele R, Whittler R, Weisse M, Bell V, Heisser A, Brien J et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J*, 1993; 12:466-73.
 42. Shuttle DB, Channey E. Leukocyte count in childhood pneumonia. *Am J Dis Child* 1971;122:393-396.
 43. Harper MB, Bachur R, Fleisher GR. Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:760-767.
 44. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, and Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, White blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiology diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:484-90.
 45. Behrman RE, Vaughan VC. Nelson. Tratado de Pediatría. 13ª edición Cap 11.
 46. Feigin Ralph D. Tratado de infectología 12ª edición. 1998.
 47. Ponka A and Sarna S. Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteremic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur J Respir Dis* 1983;64:360-368.
 48. Turner R, Lande A, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: Cause and clinical manifestations. *The Journal of Pediatrics*. Vol 111;2:194-99.1987.
 49. Foy H, Cooney M, McMahan R, Grayston T. Viral and Mycoplasmal pneumonia in prepaid medical care group during an eight-year period. *Am J Epidemiol*. 1973;vol97,2:93-101.
 50. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997;10:1125-29.
 51. Kawasaki Y, Hosoya M, Katayose M, Suzuki H. Correlation between serum interleukin 6 and C-reactive protein concentrations in patients with adenoviral respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2002;21:370-4.
 52. Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EE. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ* 1997;156:S703-S711.

Influencia de los factores meteorológicos en crisis asmáticas

Influence of meteorologist factors in asthma crisis

Susana de Barayzarra*, Silvana Corelli**, Galia Kalayan**, Silvia Cornaglia**, Andrea Zanachi**, Silvana Sosa**, Adriana Raffaelli***, Yesica Oguin Gonzalez***, Viviana Sbarato****

■ Resumen

Debido al incremento de la prevalencia del asma en las últimas dos décadas, múltiples estudios etiológicos han sido realizados para analizar las causas del desarrollo del asma y/o su exacerbación. Un gran grupo de evidencias sugiere que los factores meteorológicos están asociados con las exacerbaciones del asma, éstos incluyen: una rápida disminución de la temperatura, alta presión barométrica, aire frío y seco, y tormentas.

El objetivo de este trabajo fue analizar la influencia de los cambios meteorológicos en la concurrencia a los Servicios de Emergencia por crisis de asma diaria en la ciudad de Córdoba.

Se incluyeron 7314 crisis asmáticas asistidas en los Servicios de Emergencia de diferentes nosocomios de la Ciudad de Córdoba entre los años 1999-2003. Se obtuvieron registros diarios de temperatura, presión atmosférica, humedad relativa ambiente, dirección y velocidad de los vientos, durante el mismo período de tiempo.

El estudio de los resultados mostró una relación estadísticamente significativa de forma inversa entre crisis asmáticas y temperatura, o sea, durante los meses de menor temperatura aumentaba el promedio diario de crisis asmáticas ($R = -0.830$; $p = 0.001$). En cuanto a la presión atmosférica, nuestros resultados concuerdan con otros de la literatura, a mayor presión atmosférica mayor es el promedio mensual de crisis asmáticas diarias ($R = 0.799$; $p = 0.002$). El promedio mensual de crisis asmáticas diarias no guardó correlación con la humedad relativa media mensual ($R = 0.246$; $p = 0,440$) ni con el promedio de las velocidades máximas mensuales de viento ($R = 0.094$; $p = 0,772$).

■ Summary

Due to the increment of asthma prevalence in the last two decades, many etiologic researches have been doing to analyze the cause of asthma development and/or its exacerbation. A big group of evidences suggest that the meteorologist factors are associates with the asthma exacerbation, those include: rapid decrease in temperature, high barometric pressure, could dry air, and thunderstorms.

The objective of this study was analyzed the influence of meteorological changes in numbers of visit at emergency room with asthma crisis daily in Cordoba city.

This study include 7314 asthma crisis assisted in different Cordoba's hospitals, between years 1999 and 2003. Temperature, barometric pressure, relative humidity, winds direction and speed, were registered daily for the same period of time.

The study result shows statically that during the lowest temperature days the visit with asthma crisis increase ($R = -0.830$; $p = 0.001$). Considering the atmospheric pressure, the study results are in coincidence with others, with high barometric pressures the monthly daily average of asthma crisis increase ($R = 0.799$; $p = 0.002$). The statistic analysis of data did not show any correlation with asthma crisis visit with relative humidity ($R = 0.246$; $p = 0,440$) or winds speed ($R = 0.094$; $p = 0,772$).

Para citar este artículo:

Barayzarra S, Corelli S, Kalayan G, Cornaglia S, Zanachi A, Sosa S, Raffaelli A, Oguin Gonzalez Y, Sbarato V. Influencia de los factores meteorológicos en crisis asmáticas. *Alerg Inmunol Clin* 2004;21(1):21-27.

- * Jefa del CIDI
- ** Médicas del CIDI
- *** Médicas en formación CIDI
- **** Licenciada en física. Miembro de la Oficina de Desarrollo Integrado Regional UNC.

■ **Palabras Clave:**
Crisis asmática, factores meteorológicos, temperatura, presión atmosférica.

■ **Key Words:**
Asthma crisis, meteorologist factors, temperature, atmospheric pressure.

Introducción

Debido al incremento de la prevalencia del asma en las últimas dos décadas, múltiples estudios etiológicos han sido realizados para analizar las causas del desarrollo del asma y/o su exacerbación.

Varios factores contribuyen al desarrollo inicial del asma y a las exacerbaciones del asma preexistente, éstos incluyen: infecciones respiratorias^{1,2}, polutantes del interior y del exterior³⁻⁵, aeroalergenos del interior⁶ y del exterior^{7,8}, factores meteorológicos.^{9,10,11,12,13,14}

Un gran grupo de evidencias sugiere que los factores meteorológicos están asociados con las exacerbaciones del asma, éstos incluyen: una rápida disminución de la temperatura, alta

presión barométrica, aire frío y seco, y tormentas.^{15,16,17}

Como el rol de los factores medioambientales sobre el asma permanece todavía poco claro, el objetivo de este trabajo fue analizar la influencia de los cambios meteorológicos en la concurrencia a los Servicios de Emergencia por crisis de asma diaria en la ciudad de Córdoba.

Material y métodos

Población y muestra

Se incluyeron 7314 crisis asmáticas asistidas en los Servicios de Emergencia de diferentes nosocomios de la Ciudad de Córdoba entre los años 1999-2003.

Córdoba se ubica a 31° 24' latitud sur y 64° 11' longitud oeste, a 425,32 m sobre el nivel del mar, está dentro de la zona templada de la Argentina y se caracteriza por un gran dinamismo atmosférico. (Tomado de Geografía Física de la provincia de Córdoba. J Vázquez, R Miatello, M Roqué, Ed. Boldt R.A 1979)

Registro de datos

Los datos de las crisis asmáticas fueron recogidos por médicos, y la información fue obtenida de los registros de guardia de los siguientes centros de salud: Hospital Tránsito Cáceres de Allende, Clínica Privada Vélez Sarsfield, Instituto Modelo de Cardiología, Hospital Privado, Clínica Sucre.

La frecuencia relativa poblacional para cada estrato de edad y sexo se tomó de: Serie análisis demográfico N° 7-INDEC-CELADE; 1996.

Los datos meteorológicos fueron proporcionados por el Servicio Meteorológico Nacional, tomados a partir de las mediciones de la estación de observación de la ciudad de Córdoba, para el período de tiempo 1999-2003. Se obtuvieron re-

gistros diarios de temperatura, presión atmosférica, humedad relativa ambiente, dirección y velocidad de los vientos.

Método estadístico

El contraste de proporciones se llevó a cabo con prueba de Chi cuadrado, con corrección de continuidad para un grado de libertad, si correspondía. El cálculo de riesgo para crisis asmática a partir de la distribución de edad y género en la muestra, en referencia a la distribución poblacional correspondiente, se enfocó como contraste de casos- controles de estimación de Odds Ratios (OR) e Intervalo de Conianza IC 99995% respectivos. Se utilizó análisis de regresión lineal para estimar la asociación entre diversos parámetros atmosféricos y el promedio diario de crisis asmáticas, expresando los resultados mediante coeficiente de regresión (R) y significación estadística correspondiente.

El cambio de tiempo, para un parámetro atmosférico dado, se determinó a partir de un score t de desvios standard respecto a la media mensual correspondiente, definiendo el "cambio" entonces para dicho parámetro como alta/o y ba-

ja/o por alejamiento de más o menos un desvío standard respectivamente.

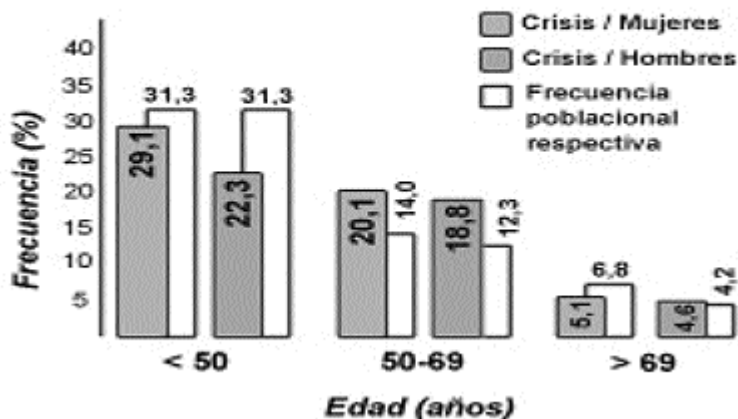
A fin de setimar el impacto del cambio de tiempo en el promedio diario de crisis asmáticas, se aplicó análisis de varianza (ANOVA) para cada parámetro meteorológico por separado con control de confusión para los restantes parámetros implicados. Se definió un valor alfa del 5% (p<0,05) para establecer significación estadística.

Resultados

Se incluyeron 7314 crisis asmáticas, 3968 pertenecieron al sexo femenino (54.3%) y 3346 al sexo masculino (45.7%), edad promedio 47.8±17.3 (20-95 años) (IC95% 47.4-48.3)

En la figura 1 se muestra la distribución de las crisis asmáticas, junto a una distribución demográfica teórica de la comunidad de igual edad, en seis estratos posibles de acuerdo a edad y sexo. Se puede apreciar que, por ejemplo, el 29.1% de todas las crisis ocurrieron en mujeres menores de 50 años de edad, al mismo tiempo, se observa que este grupo demográfico corresponde normalmente al 31,3% de la población, por lo tanto la cifra

Figura 1. Distribución de crisis asmáticas en grupos demográficos y su contraste con la distribución demográfica teórica en nuestra comunidad para igual rango de edad (□20 años).



de crisis asmáticas en dicho grupo, sería muy próxima a la esperada de acuerdo a la frecuencia relativa poblacional correspondiente. En el grupo de 50-69 años, por el contrario, la proporción de crisis asmáticas resultó un 80% mayor a la esperada de acuerdo a la proporción que dicho grupo etario ocupa normalmente en la comunidad.

Analizamos la distribución de las 7314 crisis asmáticas entre los 7 días de la semana (domingo a sábado), y como hallazgo encontramos cierta implicancia del fin de semana en la frecuencia de las mismas. Contrastamos dicha frecuencia relativa con la frecuencia esperada para cada uno de los días (14,3% IC95% 13,4-15,0) asumiendo que la distribución de las crisis asmáticas responde exclusivamente al azar (figura 2).

Como puede apreciarse en la figura 2, la proporción de crisis asmáticas asistidas los días sábados (12,2%) y domingos (12,6%) se encuentra muy por debajo de la frecuencia esperada (ver banda inferior del IC95%) para una hipotética distribución de frecuencia aleatoria de las crisis a través de los días de la semana. De igual manera, la proporción de crisis asmáticas entre los días lunes y miércoles se encuentra por arriba de lo esperado.

Distribución anual y estacional de las crisis de Asma

La variación mensual y estacional del promedio diario de crisis (figuras 3 y 4), fue calculada incluyendo solamente los datos correspondientes a los años 1999, 2001 y 2003.

El promedio diario de crisis asmáticas atendidas en el conjunto de centros estudiados fue $5,6 \pm 3,4$ (IC95% 5,4-5,9), dentro del rango 0 a 19 y rango intercuartílico 3-8 (mediana 5).

Variaciones meteorológicas y prome-

dio diario de crisis asmática

El promedio mensual de crisis asmáticas diarias, guarda correlación estadísticamente significativa, de forma directa con la presión atmosférica media mensual ($R = 0,799$; $p = 0,002$) y/o inversa a la temperatura media mensual ($R = -0,830$; $p = 0,001$) (figura 5), existiendo una muy fuerte correlación inversa entre estos dos parámetros meteorológicos ($R = -0,941$; $p < 0,001$).

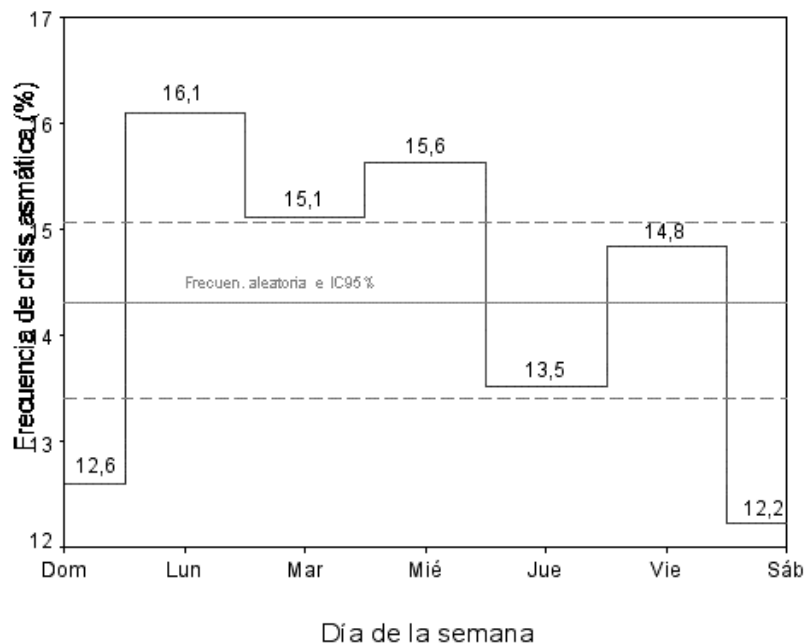


Figura 2. Distribución de crisis asmática según día de la semana (n = 7314).

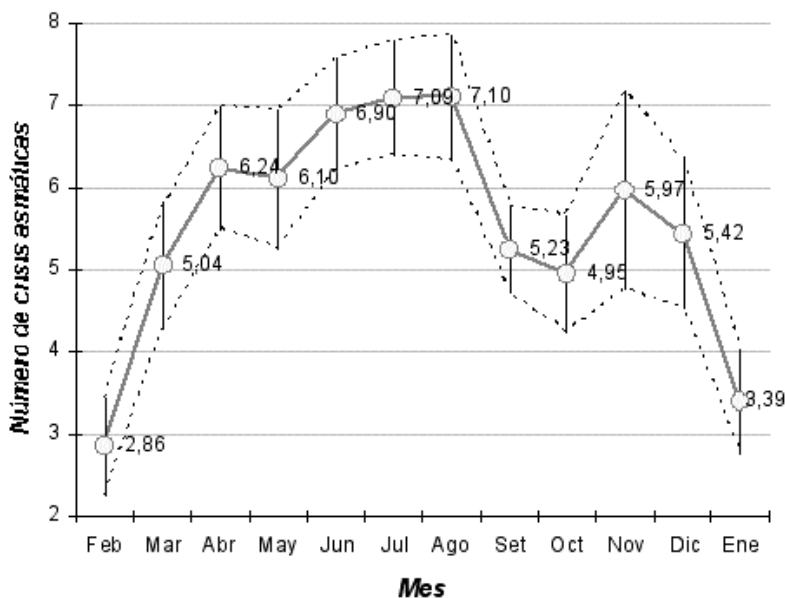


Figura 3. Distribución mensual del promedio diario de crisis asmáticas en centros de nuestra ciudad (resumen años 1999, 2001 y 2003). Línea roja continua y puntos corresponden a la media aritmética mensual de crisis asmáticas. Líneas entrecortadas corresponden a las bandas mínimo y máximo de un IC95%.

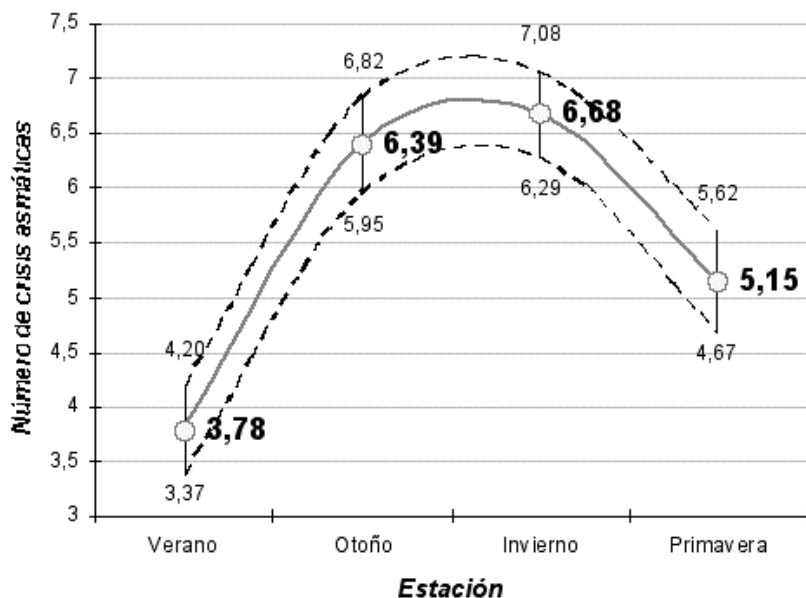


Figura 4. Distribución estacional del promedio diario de crisis asmáticas en centros de nuestra ciudad (resumen años 1999, 2001 y 2003).

Línea roja continua y puntos corresponden a la media aritmética mensual de crisis asmáticas. Líneas entrecortadas corresponden a las bandas mínimo y máximo de un IC95%.

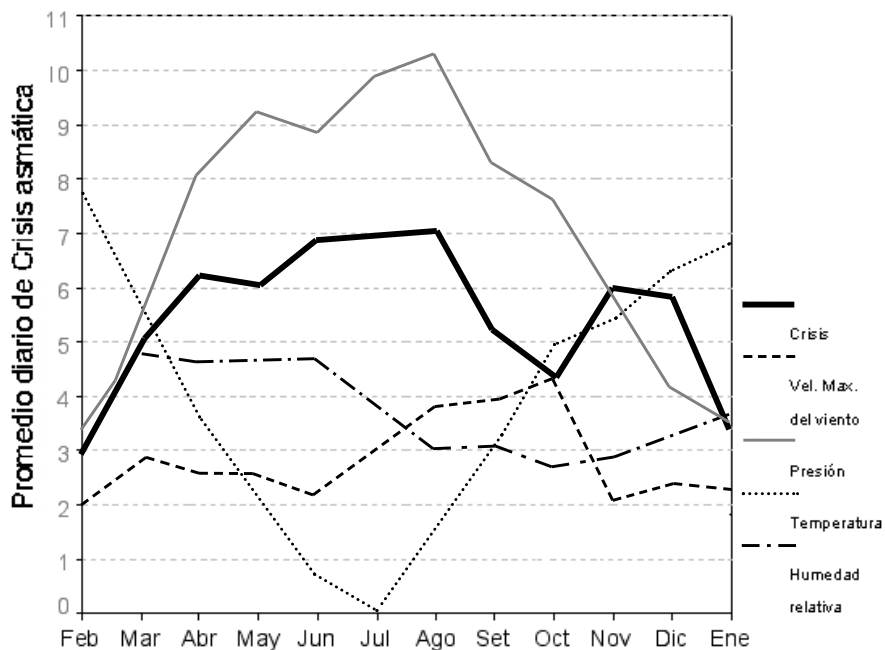


Figura 5. Promedio diario de crisis asmáticas para cada mes del año, en función de la variación anual de temperatura, presión atmosférica, humedad relativa y velocidad del viento.-

Por el contrario, el promedio mensual de crisis asmáticas diarias no guardó correlación con la humedad relativa media mensual ($R = 0.246$; $p = 0.440$) o con el promedio de las velocidades máximas mensuales de viento ($R = 0.094$; $p = 0.772$) (figura 5).

Salvo el promedio diario de crisis asmáticas que está en escala real, el resto de variables se encuentran a menor o mayor escala que la natural correspondiente; con el objeto de lograr una visualización más integral de las correlaciones.

Debemos aclarar que, para definir presión, temperatura, humedad relativa o amplitud térmica alta, baja o normal en un día en particular, nos valemos de un score t de desvíos estándar respecto a la media mensual correspondiente, definiendo entonces alta y baja por alejamiento de más o menos 1 desvío estándar respectivamente (ver Tabla I).

Discusión

Estudios previos indican que las variables climatológicas se asocian con la asistencia a las salas de emergencia por asma aguda^{18,19,11}.

Ya ha sido ampliamente demostrado que la inhalación de aire frío disminuye la función pulmonar en asmáticos. Santic Z y col¹⁶ en un estudio de 129 pacientes encontraron que el mayor número de crisis asmáticas se produjo en los períodos de alta humedad y bajas temperaturas. En nuestro estudio encontramos una relación estadísticamente significativa de forma inversa entre crisis asmáticas y temperatura, o sea, durante los meses de menor temperatura aumentaba el promedio diario de crisis asmáticas ($R = -0.830$; $p = 0.001$), por el contrario, el promedio mensual de crisis asmáticas diarias no guardó correlación significativa con la humedad relativa media mensual ($R = 0.246$; $p = 0.440$).

En cuanto a la presión atmosférica, nuestros resultados concuerdan con otros de la literatura¹⁹, a mayor presión atmosférica mayor es el promedio mensual de crisis asmáticas diarias ($R=0.799$; $p=0.002$).

En los párrafos previos observamos que la variación mensual del promedio diario de crisis asmáticas se correlaciona, en términos generales con las variaciones de presión atmosférica y temperatura. Esto marca la tendencia general, no conocemos cuáles son - si es que las hay - las condiciones del estado del "tiempo" que se asocian a cambios en el número de crisis de un día a otro dentro de un mes en particular o estación. Estos cambios en función de variables del estado del tiempo, podrían leerse como cambios menores (aunque significativos) sobre la tendencia general que marca, como ya vimos, las condiciones de temperatura y presión.

Es importante destacar que en la población estudiada, el riesgo de crisis asmática es casi un 80% mayor entre los 50-69 años que a cualquier otra edad. A su vez, el sexo femenino representa un particular riesgo de crisis antes de los 50 años (31% más riesgo que el hombre), pero a la vez menor después de los 69 (32% menor riesgo que el hombre). Sin embargo, no se puede determinar (bajo el diseño actual) si dicho "riesgo" implica la aparición de crisis en sujetos que previamente no las tenían, o si implica un incremento en la frecuencia de crisis en pacientes que previamente la padecían, o una combinación de ambas circunstancias.

Por otro lado, el hallazgo de la disminución de la frecuencia de las crisis asmáticas durante el fin de semana, sería pasible de las más diversas consideraciones, que no comprenden los objetivos de este estudio.

Numerosos estudios^{11,12,13,14,20,21} se refieren a "epidemias de asma" significando una gran concurrencia a las salas de

Tabla 1. Promedio de crisis asmáticas de acuerdo a valores diarios bajos, normales o altos de temperatura, presión, humedad relativa y amplitud térmica. Las categorías bajo, normal y alto fueron definidos por escore de desvíos estándar de cada parámetro respecto a la media mensual correspondiente

Estación y parámetro de estado del tiempo	Promedio diario de Crisis según <i>t</i> escore de DE			p*
	Bajo	Normal	Alto	
Verano				
Temperatura media	4,37 (0,71)	3,76 (0,25)	3,24 (0,49)	0,435
Presión media	3,61 (0,46)	3,75 (0,25)	3,60 (0,75)	0,948
Humedad relativa media	3,58 (0,67)	3,62 (0,24)	4,08 (0,49)	0,706
Amplitud térmica	3,72 (0,57)	3,66 (0,24)	4,28 (0,84)	0,773
Otoño				
Temperatura media	6,67 (0,59)	6,41 (0,27)	5,94 (0,64)	0,724
Presión media	6,89 (0,57)	6,38 (0,26)	5,89 (0,65)	0,539
Humedad relativa media	6,60 (0,41)	6,59 (0,28)	5,24 (0,60)	0,095
Amplitud térmica	6,25 (0,53)	6,20 (0,31)	7,08 (0,56)	0,357
Invierno				
Temperatura media	6,35 (0,54)	6,70 (0,25)	7,01 (0,55)	0,741
Presión media	6,31 (0,53)	6,71 (0,25)	6,93 (0,42)	0,655
Humedad relativa media	7,16 (0,74)	6,71 (0,25)	6,21 (0,70)	0,749
Amplitud térmica	6,93 (0,53)	6,76 (0,26)	6,24 (0,47)	0,574
Primavera				
Temperatura media	5,35 (0,70)	4,66 (0,31)	4,37 (0,60)	0,524
Presión media	5,45 (0,73)	4,73 (0,29)	6,06 (0,83)	0,209
Humedad relativa media	3,00 (0,84)	5,20 (0,31)	6,48 (1,02)	0,277
Amplitud térmica	5,16 (0,70)	5,25 (0,32)	4,00 (0,61)	0,179

Los valores expuestos corresponden a medias aritméticas ponderadas y error estándar entre paréntesis.

* Análisis de varianza con control de factores de confusión.

Estado de covariables según cada estación:

Verano: 24,0 °C, presión 961,0 hPa, 70,0% humedad, 4,8 nudos velocidad máxima del viento.

Otoño: 15,7 °C, presión 966,5 hPa, 76,4% humedad, 5,3 nudos velocidad máxima del viento.

Invierno: 12,6 °C, presión 697,7 hPa, 65,4% humedad, 6,8 nudos velocidad máxima del viento.

Primavera: 19,9 °C, 964,6 hPa, 60,0% humedad, 7,1 nudos velocidad máxima del viento.

emergencias por crisis asmáticas durante el transcurso de una tormenta, en la cual estarían involucrados contaminantes, aeroalergenos del exterior y factores meteorológicos.

Nota:

Tiempo: Es el estado instantáneo de la atmósfera en un momento dado.

Clima: Es la síntesis de las condiciones meteorológicas correspondientes a un área dada, elaborada en base a un periodo suficientemente largo como para esta-

blecer propiedades estadísticas de conjunto en presión, temperaturas máxima y mínima, lluvias, vientos, etc.; por lo tanto el clima es bastante independiente de los estados atmosféricos instantáneos que lo constituyen.

Cambios de tiempo: se producen cuando se altera uno o más de los siguientes elementos atmosféricos: temperatura, lluvia, presión atmosférica, viento y/o humedad.

Conclusiones

Como el asma es una entidad clínicamente heterogénea, numerosas causas pueden estar implicadas, todas ellas contribuyen a los cambios en la prevalencia y al aumento en las exacerbaciones.

El aumento de la presión atmosférica y la disminución de la temperatura influyen en forma estadísticamente significativa en el aumento del promedio diario de crisis asmáticas.

Las condiciones meteorológicas dependen de cada región geográfica, por lo tanto se deberían hacer trabajos en distintas regiones climáticas del país, para lle-

gar a resultados regionales y encontrar las respuestas a esta clara relación entre ciertas enfermedades y el estado del tiempo.

Los trabajos de este tipo tienen como objetivo la creación de una red de prevención. Mediante ella, el estado del tiempo pronosticado, genera, cuando corresponde, alerta a los médicos, a los responsables de ciertas áreas de guardia de hospitales y a los enfermos en general sobre la posible aparición de síntomas o enfermedades relacionados con ese pronóstico, para que tomen las medidas de prevención correspondientes.

Para concluir, el hecho que nosotros

estemos presentando las influencias del medio ambiente en las vías respiratorias, no quiere decir que perdamos de vista lo complejo de la enfermedad, y sobre todo al individuo, con su injerencia genética e inmunológica en su propio medio ambiente

■ Correspondencia:

Dra. Susana de Barayazarra

Servicio de Alergia e Inmunología
CIDI Hospital San Roque.
(C.P.:5000), Córdoba, Argentina.
e-mail: subaraya@hotmail.com

Bibliografía

1. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* Abril 2003;111(4):661-675.
2. Zambraro JC, Carper HT, Rakes GP, Patrie J, Murphy D, Platts Mills TAE, Hayden FG, Gwaltney JM, Hatley TK, Owens AM, Heimann PW. *J Allergy Clin Immunol.* Abril 2003;111(5):1008-1016.
3. Utell MJ, Looney RJ. Environmentally induced asthma. *Toxicol Lett* 1995; 82-83:47-53.
4. Balmes JR. Asthma and air pollution. *West J Med* 1995; 163:372-373.
5. Romieu I, Meneses F, Sinra Mougé J. Effects of urban air pollutants on emergency visit for childhood asthma in México City. *Am J Epidem.* 1995; 141:546-33.
6. Becklake MR, Ernst P. Environmental factors. *Lancet* 1997; 350 Suppl 2:S110-S113.
7. Holt PG, Yabuhara A, Prescott S, Venaille T, Macubas C, Holt BJ, Bjorksten B, Sly PD. Allergen recognition in the origin of asthma. *Ciba Found Symp* 1997; 206:35-49.
8. Gonzalez MF, Candu P, Tomas C, Morales J. Airborne grass pollen in southern Spain. Result of a 10 year study (1987-96) *Allergy* 1998; 53:266-274.
9. Deal ECJ, McFadden ERJ, Ingran RHJ, Breslin FJ, Jaegger JJ. Airway responsiveness to cold air and hyperpnoea in normal subjects and in those with hay fever and asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1980; 121:621-628.
10. Eahardt C, Field F, Greenburg, L, Reed JIL. Asthma and temperature change: An Epidemiological study of emergency clinic visits for asthma in three large New York hospitals. *Arc. Environ.Health* 1964; 8:642-647.
11. Garty Bz, Kosman E, Ganon E, Berger V, Garty L, Weitzen T, Waisman Y, Mimouni M, Waisel Y. Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather, airborne allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 563-570.
12. Bellomo R, Gigliotti P, Treloar AA, Holmes P, Suphioglu C, Singh MB, Knox B. Two consecutive thunderstorm associated epidemics of asthma in the city of Melbourne. The possible

- role of the rye grass pollen. *Med. J Aus* 1992; 156:834-847.
13. Venables KM, Allitt U, Collier CG, Emberlin J, Greig JB, Hardaker PJ, Highham JH, Laing-Morton T, Maynard RL, Murray V, Strachan D, Tee RD. Thunderstorm-related asthma- the epidemic of 24/25 June 1994. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 725-736.
 14. Girgis ST, Marks GB, Downs SH, Kolbe A, Car GN, Paton R Thunderstorm-associated asthma in an inland town in south-eastern Australia. Who is at risk?. *Eur Respir J.* 2000 Jul; 16 (1): 3-8.
 15. Strachan DP. The role of environmental factors in asthma. *Br Med Bull.*2000; 56(4):865-82.
 16. Santic Z, Santic Z, Santic K, Kondza D, Bogut S. The relationships between the asthma and weather. *Med Arh.* 2002; 56(3):155-7.
 17. Rosas I, McCartney HA, Paine RW, Calderon C, Lacey J, Chapela R, Ruiz Velazco S. Analysis of the relationships between environmental factors (aeroallergens, air pollution's, and weather) and asthma emergency admissions to a hospital in Mexico City. *Allergy* 1998; 53:394-401.
 18. Ivey MA, Simeon DT, Monteil MA. Climatic variables are associated with seasonal acute asthma admission to accidental emergency room facilities in Trinidad West Indies. *Clin Exp Allergy.* 2003 Nov; 33(11): 1526-30.
 19. Ehara A, Takasaki H, Takeda Y, Kida T, Mizukami S, Hagsawa M, Yamada Y. Are high barometric pressure, low humidity and diurnal change of temperatura related to de onset of asthmatic symptoms?. *Pediatr Int.* 2000 Jun; 42(3):272-4.
 20. White, MC, Etzel, RA, Olson DR, et al. Reexamination of the epidemic asthma in New Orleans, Louisiana, in relation to the presence of soy at the harbor. *Am. J. Epidemiol.*1997; 145:432-438.

Comentarios Bibliográficos es un espacio dedicado a difundir recientes Publicaciones Científicas. Cada comentarista selecciona un artículo de su interés haciendo un resumen del mismo y destacando luego su importancia.

Comenta: *Dr. Adolfo N. Blanco*

Médico Especialista en Alergia e Inmunología

Servicio de Alergia e Inmunología –Sección Pediátrica - Medical Plaza- Hospital Español

E-mail: adolfoxbla@yahoo.com

Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study

Inmunoterapia específica con un extracto estandarizado de látex en trabajadores alérgicos: un estudio a doble-ciego y controlado por placebo.

Sastre J, Fernández-Nieto M, Rico P, Martín S, Barber D, Cuesta J, Las Heras M, Quirce S.
J Allergy Clin Immunol 2003; 111(5): 985-994.

Resumen

Para el tratamiento de los pacientes alérgicos al látex se indican medidas para evitar el contacto, lo cual no es siempre posible de realizar. La meta del estudio fue la de determinar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica con un extracto de látex estandarizado en trabajadores sensibilizados. Para ello fueron incluidos 24 pacientes (16 en el grupo activo y 8 en el placebo) alérgicos al látex del caucho natural con urticaria de contacto (n=8) y rinitis o asma (n=16). El tratamiento se inició con inyecciones semanales durante 3 meses, y semana de por medio otros 3 meses. Los pacientes del grupo activo tuvieron

valores significativamente menores en cuanto a: reacción cutánea al látex del caucho natural ($P < .01$), resultados del test de frotamiento ($P = .047$), y resultados del test de uso de guantes de látex ($P = .046$) realizados luego de 6 meses de tratamiento. No hubo diferencia significativa entre los grupos activo y placebo en el score de síntomas, uso de medicación, auto valoración, o resultados del test de metacolina tanto antes como luego del tratamiento. Se observó diferencia en los síntomas nasales y bronquiales durante las pruebas de provocación inhalatoria específica a favor del grupo activo (nasales, $P = NS$; bronquiales, $P = .05$). En el grupo activo

se observaron 32 reacciones sistémicas (8% de las dosis), la mayoría en fase inicial de la IE, siendo más frecuentes en pacientes con síntomas respiratorios ($P = .004$). Todas las reacciones respondieron bien al tratamiento. El estudio muestra la eficacia clínica del tratamiento, principalmente en los síntomas cutáneos, aunque una mejoría en síntomas nasales y asmáticos también se observó durante la provocación inhalatoria específica. Los autores concluyen que la inmunoterapia específica con látex puede ser un útil adyuvante en el tratamiento de los trabajadores alérgicos al látex.

Comentarios

Sobre la base del aumento de prevalencia de la enfermedad por sensibilización al látex y la potencial severidad de

las reacciones producidas, la alergia al látex ha cobrado mayor importancia en los últimos años. Son reconocidos los factores de riesgo para dicho padecimiento^{1,2}, a saber: trabajadores que usan

con frecuencia guantes de látex o expuestos a otros objetos conteniendo esta sustancia, niños con espina bífida u otra patología que implique contacto frecuente con insumos de látex y personas

con alergia a determinados alimentos. El tratamiento se ha basado clásicamente en las estrategias de evitar el contacto con el alérgeno y proporcionar alivio sintomático. Pereira y col.³ realizaron el primer reporte de inmunoterapia específica con látex, en un trabajador de la salud, con buenos resultados. Leynadier y col.⁴ publicaron el primer estudio a doble-ciego, controlado por placebo sobre la seguridad y eficacia de la inmunoterapia específica con látex, sobre 17 trabajadores de la salud alérgicos a látex. En la conclusión de dicho estudio se menciona que los beneficios clínicos observados incluyen mejoría significativa en los síntomas nasales, conjuntivales y cutáneos del grupo activo. El promedio de la dosis máxima aportada por inyección en éste estudio fue de 1 a 2 microgramos de pro-

teína total lo cual contrasta con el trabajo presente en el cual la dosis máxima fue de 20 microgramos/dosis. Pese a esa diferencia se observó un porcentaje menor de reacciones sistémicas al tratamiento comparado al estudio de Leynadier y col. En el estudio actual las reacciones sistémicas al tratamiento activo fueron más frecuentes en pacientes con síntomas respiratorios por lo que éstos pacientes toleraron dosis menores que aquellos con sólo síntomas cutáneos. Ambos estudios mostraron mejoría significativa en los test de fricción y uso de guantes de látex, confirmando la eficacia del tratamiento sobre los síntomas cutáneos. El grupo activo del estudio de Sastre y col. mostró una reducción significativa en la reacción cutánea al Prick test con extracto de látex, requiriendo éstos

pacientes una concentración casi 9 veces mayor del extracto para producir una pápula equiparable a la del grupo placebo. El grupo activo también tuvo reducción significativa de los síntomas nasales y bronquiales luego del tratamiento.

Pese a los resultados obtenidos por éstos estudios la inmunoterapia específica para látex se encuentra aun en el terreno experimental, y considerando que en ambos estudios la proporción de efectos adversos al tratamiento fue superior al producido por desensibilización a otros alérgenos comunes, se debe reservar ésta práctica al ámbito controlado hospitalario. Sin embargo los resultados demuestran que la inmunoterapia con látex puede ser una útil herramienta en el tratamiento de los pacientes alérgicos al látex.

Bibliografía

1. Moneret-Vautrin D, Beaudouin E, Widmer S, Mouton C. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:668-77.
2. Kelly K, Pearson M, Kurup V, Havens P, Byrd R, Setlock M. A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiological features, risk factors, and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:53-61.
3. Pereira C, Rico P, Lourenco M, Lombardero M, Pinto-Mendes J, Chieira C. Specific immunotherapy for occupational latex allergy. *Allergy* 1999;54:287-96.
4. Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:585-90.

PAUTAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN ALERGIA A PICADURAS DE INSECTOS

Diagnosis and therapeutic guide of sting insect allergy

COMITE DE ALERGIA A INSECTOS

Prof. Dr. Juan C. Copioli, *Director*
Dora Felipoff de Arab, *Secretaria*

Beatriz Amuchastegui, Susana de Barayazarra,
María del C. Imwinkelried, Mariana Malik de Tchara,
Jessica Olguin Gonzalez, Rodrigo Abarca.

■ Resumen

Se ha realizado una extensa revisión bibliográfica que, conjugada con la experiencia de los integrantes del Comité, permitió describir los aspectos epidemiológicos de reacciones alérgicas frente a abejas, avispas y hormigas. Se hace mención a los principales constituyentes alérgicos de los respectivos venenos. Se refieren las reacciones locales y sistémicas de origen inmunológico y no inmunológico, describiendo los aspectos clínicos en orden a su frecuencia. En referencia al diagnóstico se destaca la importancia de una adecuada historia clínica que deberá complementarse con pruebas transdérmicas e intradérmicas con venenos y, eventualmente, con IgE específica "in vitro". Abordamos aspectos del pronóstico, historia natural, y los referentes a la tratamiento de las reacciones agudas y de la prevención. La inmunoterapia específica, reconocida como el más eficaz tratamiento preventivo/curativo, es objeto de una profunda revisión en lo que hace a sus mecanismos de acción, indicaciones, seguridad, eficacia y efectos adversos. Finalmente, los integrantes del Comité realizan comentarios sobre publicaciones recientes de aspectos que pudieran re-

sultar superadores en el tema.

■ Summary

A wide bibliographic revision has been made, that convined with the experience of the members of the Comite, allowed as to describe the epidemiological aspects of allergic reaction to hohey bee, wasp and fire ant. The principal allergenic constituents of venoms are mencioned. Local and general reactions of immunogical and non immunological patogenesis are refered and we described the clinical aspects in order of frecuency. A very detailed clinical history is the most important part of diagnosis. It should be complemented with tansdermic and intradermic reaction with venoms and eventually, with "in vitro" IgE. Pronostic aspects, natural history and references to treatment of acute reactions and prevention are described. Specific immunotherapy is recognized as the most efective preventive and curative treatment, we made a wide revision of the action mechanisms, indications, safety, efectiveness, and adverse effects. Finally the members of the Comite analise recent publications of aspects that could be innovatory in the subject.

Para citar este artículo:

Alvarez JS, Bonfiglioli A, Cavallo M, de Barayazarra S, Garip E, Misakian S, Sasia L Guía diagnóstica y terapéutica en urticaria crónica (Niños y Adultos). *Alerg Immunol Clin* 2003;20 (4):134-142.

■ Palabras Clave:

Alergia a insectos, alergia a abejas, alergia a avispas, alergia a hormigas.

■ Key Words:

Insect allergy, honey bee allergy, wasp allergy, fire ant allergy



Alergia a picadura/mordedura de insectos/artropodos-pautas generales

Juan Carlos Copioli, Dora Felipoff de Arab

Introducción

Aspectos Epidemiológicos:

A bordamos un importante problema de salud que, si bien no tiene ponderaciones epidemiológicas oficiales en nuestro medio, se sabe que, accidentes por picaduras/mordeduras de insectos son causantes de reacciones severas y potencialmente mortales en individuos susceptibles. Estimaciones realizadas en los Estados Unidos, revelan que, por lo menos 40 muertes cada año, son debidas a accidentes anafilácticos por picaduras/mordeduras de himenópteros¹. Yellow jakets, una avispa muy agresiva, figura como la responsable de la mayor parte de las reacciones en el país mencionado². En nuestro país no se han publicado estadísticas importantes, tampoco es fácilmente accesible conocer la distribución de los himenópteros responsables a la largo de nuestro extenso territorio nacional. En extensas regiones del centro proliferan los colmenares ya que, la producción del miel, se ha convertido en una actividad muy atractiva en lo económico. En una encuesta realizada por la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología en 1990, se obtuvieron datos de 109 reacciones sistémicas con 12 (11%) de muertes^{3,4}. La abeja, especie no demasiado agresiva, es la principal responsable de anafilaxia en nuestro país, quienes se dedican a la apicultura representan, por lo tanto, el principal grupo de riesgo. En el momento en que elaboramos este informe se está informando sobre accidentes por picaduras masivas de abejas africanizadas en una plaza de nuestra Ciudad de Córdoba, afortunadamente ninguno de los atacados era alérgico y solo se verificó la acción tóxica. La hormiga colorada ocupa el segundo lugar y las avispas el tercero, aunque, estas últimas, superarían a las hormigas en muertes por anafilaxia³. Un estudio multicéntrico no publicado, con revisión de mas de 4.000 historias clínicas de niños alérgicos en la Ciudad de Córdoba, reveló que 0,45% de los mismos eran alérgicos a insectos, en esa población pediátrica, la hormiga resultó la causa de mayor frecuencia.

Los niños y adolescentes masculinos son los que sufren picaduras con mayor frecuencia pero, la mayor mortalidad, se ha observado en adultos. Lo varones son afectados 2/1 con respecto a las mujeres³.

Si bien existen una diversidad de familias de insectos y ar-

trópodos, capaces de provocar reacciones alergo-anafilácticas, por ser los más comúnmente reconocidos y estudiados como causales, nos referiremos fundamentalmente a tres familias:

- | | | |
|---|------------|----------|
| 1 | Apidae | Abejas |
| 2 | Vespidae | Avispas |
| 3 | Formicidae | Hormigas |

Se han comunicado informes aislados de reacciones por otro tipo de insectos y artrópodos tales como, jejenes, pulgas, tábanos, y hasta por mosquitos^{2,5}.

Constituyentes de los venenos:

Se trata de soluciones acuosas que contienen proteínas, péptidos, y aminos vasoactivas tales como histamina, noradrenalina, acetilcolina, serotonina y dopamina^{6,7,8,9,10,11,12,13}. En conjunto son las responsables de las propiedades tóxicas del veneno. En la Tabla 1 se resumen los principales alérgenos aislados de las especies más frecuentemente generadoras de accidentes anafilácticos.

La reactividad cruzada dentro de cada familia es solo parcial y, menor aún, entre avispas, abejas y hormigas. La presencia de fosfolipasas, hialuronidasa y otras, como constituyentes en las especies estudiadas, no representa, necesariamente, reactividad cruzada ya que, la identidad inmunológica de esos componentes es distinta para cada especie¹⁴.

Reacciones frente a picaduras/mordeduras de insectos y artrópodos

Pueden ser clasificadas en:

Locales:

Normal: Área de eritema, edema, prurito y dolor en el sitio de la picadura, resuelve espontáneamente en pocas horas. Si hay aguijón (abeja), debe extraerse. Hormiga desarrolla una pústula estéril dentro de las 24 horas.

Extensa: (IgE dependiente, fase tardía) Inicialmente leve, desarrolla en 24-48 hs edema y eritema más extensos excede los 20 cm y puede comprometer la totalidad de un miembro, puede incluir una línea de linfangitis, subsiste 5-10 días y, solo por compresión anatómica local (cabeza, cuello), pueden resultar de peligro.

Tabla 1: Proteínas y péptidos conocidos de los himenópteros causales de reacciones alérgico-anafilácticas. Nomenclatura de la OMS (King TP: Insect venom allergens. Monogr Allergy 28,84,1990¹⁵, y Hoffman DR, Dove DE, Jacobson RS: Allergens in himenoptera venom xx. Isolation of four allergens from imported fire ant (solenopsis invicta) venom. JACI 82,818, 1988¹⁶.

Veneno	Alérgeno	Nombre común	Peso molecular
Abeja mielera	Api m I	Fosfolipasa A2	13.000
	Api m II	Hialuronidasa	45.000
	Api m III	Melitina	2.840
	Api m IV	Fosfatasa Acida	49.000
		Apamina	2.038
		Péptido 401	2.593
Avispa	Dol m I	Fosfolipasa A1	37.000
	Dol m II	Hialuronidasa	43.000
	Dol m III	Fosfatasa Acida	49.000
	Dol m IV	Antígeno 5	23.000
		Kinina	~= 1.000
		Mastoparan	~= 1.000
Hormiga Solenopsis invicta (95% alcaloides)	Sol i I	Fosfolipasa	35.000
	Sol i II	----	28.000
	Sol i III	Familia antígeno 5	26.000
	Sol i IV	----	14.000

Sistémicas:

Anafiláctica-anafilactoide: (generalmente IgE mediadas), reacciones distantes al sitio de picadura:

a) limitada a la piel, urticaria generalizada con o sin angioedema, enrojecimiento general y prurito.

b) síntomas constitucionales: carraspera, disfagia, disfonía, estridor, opresión torácica, disnea, sibilancias y síntomas circulatorios, mareo, hipotensión, pérdida de conocimiento, shock. Otras manifestaciones menos frecuentes serán descritas más adelante.

Tóxicas: (Por sustancias vasoactivas ingresadas masivamente en casos de picaduras múltiples). Pueden mimetizar una reacción anafiláctica y/o producir insuficiencia renal aguda, rhabdomiólisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada, distress respiratorio, neurotoxicidad.

Se considerará como, claramente anafiláctica o compatible con reacción alérgica, a las reacciones producidas en forma inmediata, dentro de los 5 minutos, y que incluyan algunos de los siguientes síntomas: prurito palmo plantar, ronchas generalizadas, angioedema, edema de lengua, carraspera, disfonía, dificultad respiratoria alta con estridor, o baja con ruidos si-

bilantes, náuseas, vómitos, cólicos intestinales, diarrea, tenesmo vesical, obnubilación, pérdida de la conciencia, hipotensión, shock. Solo en el 15 a 20 % de los adultos las reacciones anafilácticas se limitan a la piel, entre los niños, en cambio, 50-60 % de las reacciones anafilácticas son limitadas a la piel¹⁷. Una reacción local inmediata en el sitio de la picadura, que no excede a una articulación no debe considerarse como reacción alérgica, en cambio, reacciones demoradas que se desarrollan 12-24 horas después, excediendo los 20 cm. del lugar de ingreso del veneno y, a veces, comprometiendo todo un miembro, pueden ser producidas como reacción de fase tardía mediada por IgE, aunque también pueden representar el drenaje de mediadores inflamatorios hacia la zona ganglionar regional. La aparición de síntomas claramente anafilácticos en forma tardía, (horas o días después), ha sido descrita como hecho muy poco frecuente.

Hay que tener en cuenta la posibilidad de que, las únicas manifestaciones de anafilaxia se limiten al aparato cardiovascular, tal el caso de la denominada anafilaxia cardíaca, consistente en espasmo coronario y arritmias, que han sido descritas, aún en ausencia de cardiopatía previa. Por otra parte, una hipotensión severa aguda puede enmascarar todo otro síntoma y hacer dificultoso el diagnóstico de anafilaxia¹⁸.

La recurrencia de síntomas anafilácticos luego del tratamiento es menos frecuente en casos de picaduras de insectos que cuando se da por alergia alimentaria^{19,20}. Se ha referido que el patrón de respuesta se repite en cada paciente individual en picaduras sucesivas^{21,22,23}. La aparición de urticaria por frío en las semanas siguientes a una picadura, que persiste durante meses, en pacientes que no presentaron reacción sistémica inmediata, fue descrita en algunos pocos casos según una publicación de 1997²⁴.

Pueden ocurrir reacciones sistémicas de tipo tóxico, no anafilácticas, cuando se ha producido un gran número de picaduras, con la consiguiente inyección de importantes cantidades de sustancias vasoactivas, o en pacientes con mastocitosis^{25,26}.

Por otra parte, con picaduras múltiples, se han comunicado reacciones inmunológicas que conducen a: Enfermedad del suero, púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis, glomerulonefritis, insuficiencia renal, rhabdomiólisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada, distress respiratorio, arritmias, miocarditis, infarto de miocardio, encefalitis, neuropatía craneal o periférica, S. de Guillan Barré, encefalitis y síndrome de Reye-like^{2,18,27,28,29,30}.

En la ya referida encuesta de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología, con datos de 109 reacciones³, se orde-

naron por su frecuencia, los siguientes síntomas:

- | | |
|---------------------------------|---------------------------|
| 1) Angioedema | 2) Urticaria generalizada |
| 3) Prurito cutáneo generalizado | 4) Eritema extenso |
| 5) Hipotensión arterial | 6) Disnea |
| 7) Edema laríngeo | 8) Broncoespasmo |
| 9) Pérdida de conocimiento | 10) Estertor traqueal |
| 11) Náuseas-vómitos | 12) Diarrea |
| 13) Edema faríngeo | 14) Disrirmia cerebral |

En el clásico trabajo de Golden y Lichtenstein³¹ se analiza la frecuencia de los síntomas en niños y adultos.

Síntomas y signos	Frecuencia	
	Adultos	Niños
Limitados a la piel	15	60
Urticaria / angioedema	80	95
Mareos e hipotensión	60	10
Disnea / sibilancias	50	40
Disfonía / disfagia	40	40
Pérdida de conciencia	30	5

Diagnóstico

Historia clínica: El diagnóstico de alergia a himenópteros descansa básicamente en la historia clínica como evidencia primaria de reactividad alérgica ya que, IgE específica, puede detectarse en un importante número de personas no reactivas¹⁸. Podemos enfrentarnos a un paciente que consulta específicamente por haber presentado reacciones frente a picaduras de insectos, en tales casos, el detalle de la descripción deberá apuntar a algunos aspectos fundamentales:

- 1 - Reconocimiento del insecto por parte del paciente (tabla 2) - claramente identificado
 - no bien identificado
- 2 - Descripción del tipo de reacción presentada, tiempo en que se produce la misma
 - claramente anafiláctica
 - compatible con alergia
 - no compatible
- 3 - Cantidad y lugar de las picaduras.
- 4 - En el sitio de la picadura ha quedado el aguijón
 - sí
 - no

Tabla 2: Características de los principales himenópteros picadores

Insecto	Aspecto	Habitat	Picadura
Abeja	Marrón con bandas amarillas, cuerpo piloso	Colmenares, viviendas, árboles, jardines, etc.	La única que deja Aguijón
Avispa	Negra o marrón, no pilosa	Arboles y aleros	Contaminada
Vespula Yellow Jackets	Negra con bandas amarillas.	Paredes, árboles (Muy agresiva)	Contaminada
Polistes	Marrón, pilosidad rala.	Arboles y aleros	Contaminada
Hormiga	Marrón	Doméstica	Muerde y pica, dolor Pápulas y pústulas por 3-5 días

En pacientes que no consulten por reacción a insectos sino por otras patologías alérgicas, una buena anamnesis sistémica, deberá contemplar el interrogatorio sobre picaduras/mordeduras de insectos/artrópodos y reacciones frente a las mismas, así como síntomas anafilácticos de causa inexplicada, considerando lo expresado en los párrafos anteriores.

En general, se admite que la atopia, no constituye un factor de riesgo aumentado de padecer reacciones sistémicas frente a picaduras/mordeduras de insectos/artrópodos^{32,33}.

Test Cutáneos: Constituyen la técnica más adecuada para la confirmación de alergia a himenópteros^{2,18}. Aunque la metodología estándar recomendada es la intradermorreacción (IDR), es recomendable iniciar con prick test para una mayor seguridad en relación a la presentación de reacciones sistémicas durante las pruebas. Se utilizarán venenos de abejas, avispa y extracto de cuerpo entero de hormiga colorada^{2,18,34,35,36,37,38,39,40}.

La realización de las pruebas cutáneas deberá diferirse en tres semanas con posterioridad a la picadura, a fin de evitar una falsa negatividad debida a depleción de la IgE específica en el accidente que provocó la picadura natural, período refractario. Algunos autores consideran que es suficiente con esperar solo una semana³⁵.

El prick se realizará con una solución que contenga 1 mcg/ml de antígeno (estandarización basada en el contenido de hialuronidasa), frente a un control negativo con solución salina fenolada y control positivo con histamina, considerándolo positivo cuando la pápula provocada por el veneno exceda los 3 mm. frente a un control negativo arreactivo y un control positivo con pápula y eritema. Aunque resulte obvio, no está demás destacar que el paciente debe estar absolutamente limpio de medicación antihistamínica (al menos en los 7 días previos). Si el prick test resultara arreactivo, o a los fines de determinar la intensidad de la positividad, con fines de evaluar la concentración de inicio de una eventual inmunoterapia específica, debe continuarse con IDR, iniciando con 0,001 mcg/ml y progresando con 0,01, 0,1 y 1 mcg/ml. Se deberá interpretar con precaución la positividad obtenida mediante IDR con concentraciones de 0,1 mcg/ml o superiores dado que, según el estudio de Georgitis y Reisman⁴¹, un elevado porcentaje de personas sin reactividad clínica, evidencian falsa positividad con ese nivel de concentraciones, es entonces donde la aplicación del criterio clínico (correlación) evaluará el significado de tales resultados. Por otra parte, se ha demostrado que hasta un 25% de personas reactivas a picaduras de insectos no muestran positividad en IDR, hasta que no se alcanzan concentraciones de por lo menos 1 ug/ml.^{37,41}

La utilización de metodología "in vitro" para la detección de IgE específica tiene una sensibilidad de 80%⁴², es, por lo tanto, solo un método para complementar los test cutáneos o para situaciones en que los mismos no puedan, o no sea aconsejable, su realización por riesgo de reacciones sistémicas. Además, en un estudio con desafío deliberado, se ha demostrado una pobre correlación entre los niveles de IgE específica por RAST y la severidad de las reacciones frente a picaduras^{43,44}.

Últimamente se ha pretendido que el "gold standard" para el diagnóstico de reactividad, y para controlar la eficacia de la inmunoterapia, es la provocación deliberada de picaduras por insectos vivos, en un ambiente controlado. Esta técnica, muy difícil de aplicar en nuestro medio, ha encontrado ya muchas y fundadas objeciones, y no se la considera una práctica clínica corriente^{45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55}.

Pronóstico-Historia natural:

En términos generales tiende a aceptarse, por seguimientos a largo plazo de personas sensibles que hayan padecido reacciones por picaduras de himenópteros, que hay una franca tendencia a repetir la misma magnitud de reacción en un mismo individuo en picaduras sucesivas, no obstante, esto puede variar en función de otras condiciones concurrentes tales como: a) can-

tidad de picaduras en uno y otro evento. b) tiempo transcurrido desde la anterior picadura ya que puede haber un período arreactivo en los 2-3 semanas siguientes, y una elevada pérdida de reactividad conforme pasan los años, aún sin inmunoterapia. c) edad del paciente, con mucho mejor pronóstico en caso de niños, cuyas reacciones son menos severas que en adultos. d) otras como: cantidad de veneno inyectado, estado fisiológico e inmunológico de la persona^{2,18,23,52,53,56,57,58}.

Podremos aproximarnos al pronóstico conociendo estos datos de la historia natural, en base a varios estudios^{18,23,53,56}, Golden, publicó los datos que reproducimos en tabla 3¹⁸.

Tratamiento-Reacciones agudas:

Si se trata de una picadura de abejas, deja agujijón, el mis-

Tabla 3: Riesgo de reacciones sistémicas en pacientes no tratados, con test positivos para veneno/s de himenópteros con/sin reacción previa^{18(modif)}.

Original reacción ante picadura		Riesgo de reacción sistémica (%)	
Severidad	Edad	1 – 9 años después	10 –20 años después
Local normal	Adulto	17	Sin datos
Local extensa	Adultos y niños	10	10
Cutánea sistémica	Niño	10	5
	Adulto	20	10
Anafiláctica	Niño	40	30
	Adulto	60	40

mo debe ser extraído evitando maniobras de compresión. La técnica recomendada es tratar de deslizar en elemento con canto filoso (cuchillo, tarjeta de crédito, borde de uña), en forma paralela a la piel enganchando el agujijón y, de esa manera, retirarlo evitando comprimir. Las reacciones locales normales requieren escaso tratamiento con compresas frías y antihistamínicos orales o tópicos. La pústula estéril que produce la picadura de hormiga no debe ser punzada, para no romper la barrera de protección cutánea.

Para una reacción extensa, es útil la utilización de un ciclo breve glucocorticoides en dosis de 20 mg. de metilprednisolona, o sus equivalentes, cada 12 horas durante 3 días y suspender abruptamente. Celulitis y linfangitis con gran edema local, son eventos no infrecuentes, sin embargo, las complicaciones infecciosas no son habituales en individuos inmunocompetentes, por las propiedades antibacterianas de los venenos, por lo tanto no

se debe indicar antibioticoterapia profiláctica. Ante la posibilidad de fenómenos isquémicos por compresión en áreas severamente edematizadas deberá instituirse una corticoterapia parenteral enérgica, elevación de áreas afectadas, y consulta para una eventual intervención quirúrgica, ejemplo: traqueostomía.

Las reacciones sistémicas limitadas a piel, podrán ser tratadas con antihistamínicos con o sin glucocorticoides en dosis antiinflamatorias bajas. No obstante, la mayoría de las reacciones anafilácticas, requieren la utilización de Adrenalina. Todo signo de hipotensión o dificultad respiratoria debe recibir rápidamente inyección intramuscular de una solución acuosa de Adrenalina 0,3 a 0,5 mg. (0,3-0,5 ml. sol. 1/1000) para adultos y 0,01 ml/kg en niños, seguido de antihistamínicos y glucocorticoides IM o EV, y debe ser conducido a una sala de emergencias y observado por 3-6 horas, puede ser necesario repetir igual dosis de Adrenalina 10' después de la dosis inicial, si recurren los síntomas hemodinámicos y/o respiratorios^{55,59,60,61}. Diferir inapropiadamente el uso de Adrenalina contribuye al aumento de muertes por anafilaxia.

Los pacientes que consuman betabloqueantes y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pueden ser refractarios al efecto de Adrenalina, presentando anafilaxia prolongada y/o recurrente. En tales casos se requerirá la internación en UTI, infusión de expansores plasmáticos y está indicado el uso de Glucagon^{20,62}.

Cuando el paciente sea dado de alta, deberá ser instruido convenientemente para portar y saber usar adecuadamente, el juego de autotratamiento para eventuales accidentes anafilácticos futuros^{63,64}, se han publicado informes sobre mayor incidencia de picaduras en pacientes sensibles⁶⁵. El mismo deberá contener: 2 ampollas de Adrenalina, una asociación antihistamínico y glucocorticoide inyectable (se dispone comercialmente de asociaciones de ambos), jeringas, gasas con antisépticos, ligadura para torniquete.

A fin de evitar picaduras posteriores, es importante que los pacientes sensibles, tengan en cuenta una serie de recomendaciones que se exponen a continuación:

- 1) Evitar realizar tareas de jardinería o protegerse con guantes y tules.
- 2) No viajar en vehículos abiertos o con los vidrios abiertos.
- 3) Evitar comidas y bebidas al aire libre, especial cuidado con botellas y latas de gaseosas.
- 4) No caminar descalzo, utilizar pantalones largos y medias
- 5) No utilizar cosméticos, lacas o spray fijadores, perfumes florales.

Se ha puesto en duda la eficacia de no utilizar colores brillantes en las ropas¹⁸, poco o ningún beneficio aporta el uso de repelentes de insectos para la prevención de picaduras futuras^{2,18}. La inmunoterapia específica se ha demostrado eficaz para revertir la incrementada tendencia a ser picado, en pacientes sensibles^{33,65}.

Inmunoterapia-Indicaciones:

Está universalmente aceptada como el tratamiento de elección, para prevenir reacciones sistémicas por picaduras de insectos, en quienes las han padecido previamente. Requiere una cuidadosa selección de pacientes^{2,18,55,66,67}. Una guía práctica

Tabla 4: Inmunoterapia Si/No

SI	NO
Adultos y niños que han presentado severas reacciones sistémicas por picaduras, en los que pueda demostrarse IgE específica.	Pacientes con antecedentes de reacción sistémica con test cutáneo y RAST negativo
Considerando cada caso en particular cuando hubo reacciones menores, sin compromiso vital	Pacientes que solo han presentado reacciones locales, que no exceden las dos articulaciones, aún con test cutáneos positivos.
Pacientes con reacciones retardadas en los que pueda demostrarse IgE específica "in vivo" e "in vitro"	Test cutáneos positivos sin antecedentes clínicos.

general puede tomarse de la tabla 4.

Los pacientes con mayor riesgo son los que han presentado anafilaxia severa reciente por picadura (excluyendo las 2-3 semanas subsiguientes en las que puede haber refractariedad), en ellos se ha estimado el riesgo en 40-70%. Son de bajo riesgo (< 10%), niños y adultos con historia de reacciones locales extensas y los niños que solo han presentado reacciones sistémicas limitadas a la piel, sin compromiso respiratorio, ni hemodinámico^{18,23,58,68,69,70}. En algunos pacientes con riesgo no elevado, puede justificarse la prescripción de inmunoterapia, si se considera necesaria para mejorar su calidad de vida o es expresamente requerida por el paciente y/o sus familiares. Se ha sostenido que la inmunoterapia es idónea para mejorar la calidad de

vida en pacientes con antecedentes de reacciones sistémicas, aún limitadas a la piel, y que, en cambio, no obra en tal sentido la prescripción del juego para el tratamiento de las emergencias^{71,72}. No existen test para predecir cuando, un adulto que ha presentado una reacción sistémica limitada a piel, puede presentar reacción anafiláctica más severa en una ulterior picadura. Por lo tanto, si bien son considerados de riesgo menor, se les debe poner en conocimiento de su riesgo y hacerlos participar de la decisión de iniciar o no inmunoterapia. El riesgo de niños en iguales condiciones es aún menor pero, de ninguna manera inexistente, por lo tanto, deberá consensuarse con sus padres la decisión de iniciar inmunoterapia con veneno.

Inmunoterapia-Seguridad:

Las reacciones adversas por inmunoterapia con venenos son equiparables a las que pueden producirse cuando se realiza con inhalantes. Los síntomas sistémicos han sido referidos en el orden de 5-15%^{19,73,74}, ocurriendo, prevalentemente, en las primeras semanas de la iniciación del tratamiento. En un estudio local⁷⁵, la frecuencia de reacciones sistémicas por inmunoterapia en general, fue de 0,22%/ 12.000 inyecciones, siendo las reacciones anafilácticas severas en dicho estudio de 0,05%, (n=6), 2 de las cuales correspondieron a inmunoterapia con veneno de abejas, las mismas se produjeron al pasar de 0,50 1/10 a 0,05 concentrado (dosis equivalente: pérdida de potencia?, adherencia al frasco?). En caso de producirse en el inicio del tratamiento, se recomienda protección con antihistamínicos^{76,77,78,79}. Las reacciones adversas son, según la literatura^{19,73,74,76,77,78,79}, en su gran mayoría, leves. Es excepcional la necesidad de utilizar adrenalina para su tratamiento. En el estudio local mencionado⁷⁵, la reacción producida por veneno de abejas fue severa con requerimiento de adrenalina.

Las reacciones locales intensas, frecuentes en inmunoterapia con venenos, cuando se alcanzan dosis iguales o mayores a 20 mcg., no requieren medidas de protección especial, tampoco predicen reacción sistémica en dosis siguientes¹⁸. Tal como se ha sostenido para la inmunoterapia con alergen inhalantes, puede continuarse la inmunoterapia durante el embarazo sin incremento de las dosis, no se recomienda su iniciación durante la gestación. Sobre este aspecto existen aún muy pocos datos disponibles⁸⁰.

Inmunoterapia-Mecanismos de acción-Eficacia-Dosificación:

El mecanismo por el cual, la inmunoterapia con venenos, correctamente realizada, alcanzando los 50-100 mcg/dosis, es altamente efectiva (75-95% de eficacia), no está totalmente dilucidado. Produce incremento en los niveles de IgG4 específica que resultarían protectores, supresión de respuesta

específica de IgE, disminución de la liberación de histamina y leucotrienos por basófilos, todo ello relacionado al efecto que se operaría sobre la actividad de los linfocitos T. El rearrreglo en el patrón TH2 a TH1 demostrado para la inmunoterapia con inhalantes es defendido también para la inmunoterapia con venenos y se asigna a la IL10, un importante papel en la supresión de la respuesta TH2^{78,79,81,81,83,84,85}. Se ha podido realizar inmunización pasiva con gamaglobulina hiperinmune en apicultores^{86,87}.

Una empresa que comercializa venenos de himenópteros en nuestro país*, ha difundido 2 esquemas de tratamiento que son reproducidas en Tablas 4 y 5.

Tabla 4: *(Alergo-Ven Alergo-Pharma SRL) Esquema de inmunoterapia rápida

Semana	Día	Dosis c/30´	Conct. veneno(mcg/mL)	Volumen (mL)	Cantidad veneno (mcg)
1	1	Primera	0,01	0,1	0,001
		Segunda	0,1	0,1	0,01
		Tercera	1	0,1	0,1
2	8	Primera	1	0,1	0,1
		Segunda	1	0,5	0,5
		Tercera	10	0,1	1
3	15	Primera	10	0,1	1
		Segunda	10	0,5	5
		Tercera	10	1	10
4	22	Primera	100	0,1	10
		Segunda	100	0,2	20
5	29	Primera	100	0,2	20
		Segunda	100	0,3	30
6	36	Primera	100	0,3	30
		Segunda	100	0,3	30
7	43	Primera	100	0,4	40
		Segunda	100	0,4	40
8	50	Primera	100	0,5	50
		Segunda	100	0,5	50
9	57	Unica	100	1	100
Mensual		Unica	100	1	100

con alergen inhalantes. En nuestro medio se han realizado tratamientos ambulatorios exitosos, comprobados por nueva picadura sin reacción, alcanzando una dosis de mantenimiento de 35 mcg cada 15 días, lograda a lo largo de 8-10 meses de tratamiento. Alcanzada la dosis de mantenimiento, en forma progresiva, se buscará alcanzar un hiato máximo 30 días entre cada dosis^{2,18,23,55,88,89}. En lo referente a la prolongación del tratamiento, se ha demostrado que la negatización de las pruebas

Tabla 5: * (Alergo-Ven Alergo-Pharma SRL) Esquema de inmunoterapia lenta

Mes	Semana	Conct.veneno (mcg/mL)	Dosis (mL)	Cant. Veneno (mcg.)
1	1	1	0,05	0,05
	2	1	0,10	0,1
	3	1	0,20	0,2
	4	1	0,40	0,4
2	5	10	0,05	0,5
	6	10	0,10	1
	7	10	0,20	2
	8	10	0,40	4
3	9	100	0,05	5
	10	100	0,10	10
	11	100	0,20	20
	12	100	0,40	40
4	13	100	0,60	60
	14	100	0,80	80
	15	100	1	100
	16	100	1	100
	18	100	1	100
	21	100	1	100
Mensual		100	1	100

cutáneas, propuesto inicialmente como indicador para la discontinuación del mismo, solo se logra en una minoría de los casos. Se acepta en la actualidad, que el tratamiento deberá mantenerse por 3 a 5 años, tal como se recomienda para la inmunoterapia con alérgenos inhalantes, independientemente del resultado de los test cutáneos en el seguimiento^{90,91,92,93,94,95,96,97}.

En lo referente al diagnóstico y tratamiento de alergia a veneno de hormiga colorada, no se dispone comercialmente el veneno puro. Se ha demostrado efectiva la utilización de extractos de cuerpo entero estandarizados con unidades peso/volumen (PNU). Disponemos preparaciones fabricadas en nuestra ciudad (Laboratorio Dr. Cetti), extractos con 10.000 PNU que se han demostrado aptos para diagnóstico y tratamiento y, a nivel nacional, existen otras ofertas comerciales con el mismo sistema de estandarización. El esquema propuesto es: Prick test 5.000 PNU Æ IDR 0,05 ml.10 PNU/mL (1/1000) Æ 0,05 ml 100 PNU/ml (1/100) Æ 0,05 ml 1000 PNU/ml (1/10), interrumpiendo la progresión ante la primer concentración que arroje positividad franca. Para el tratamiento se iniciará con concentraciones acordes al resultado de las pruebas dérmicas, pudiendo optarse por progresión rápida o lenta (consultorio o ambulatorio), buscando alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,30 a 0,50 ml (3.000 a 5.000 PNU), de la preparación concentrada, con dosis de mantenimien-

to cada 21 a 30 días y duración del tratamiento de 3-5 años. En una reciente publicación de nuestro país⁹⁸, con datos de la provincia de Santa Fe, la hormiga colorada fue identificada como causante de alergia a venenos en 6/53 (10%) de pacientes en los que pudo identificarse al insecto responsable, detrás de abejas 65% y avispas 11%.

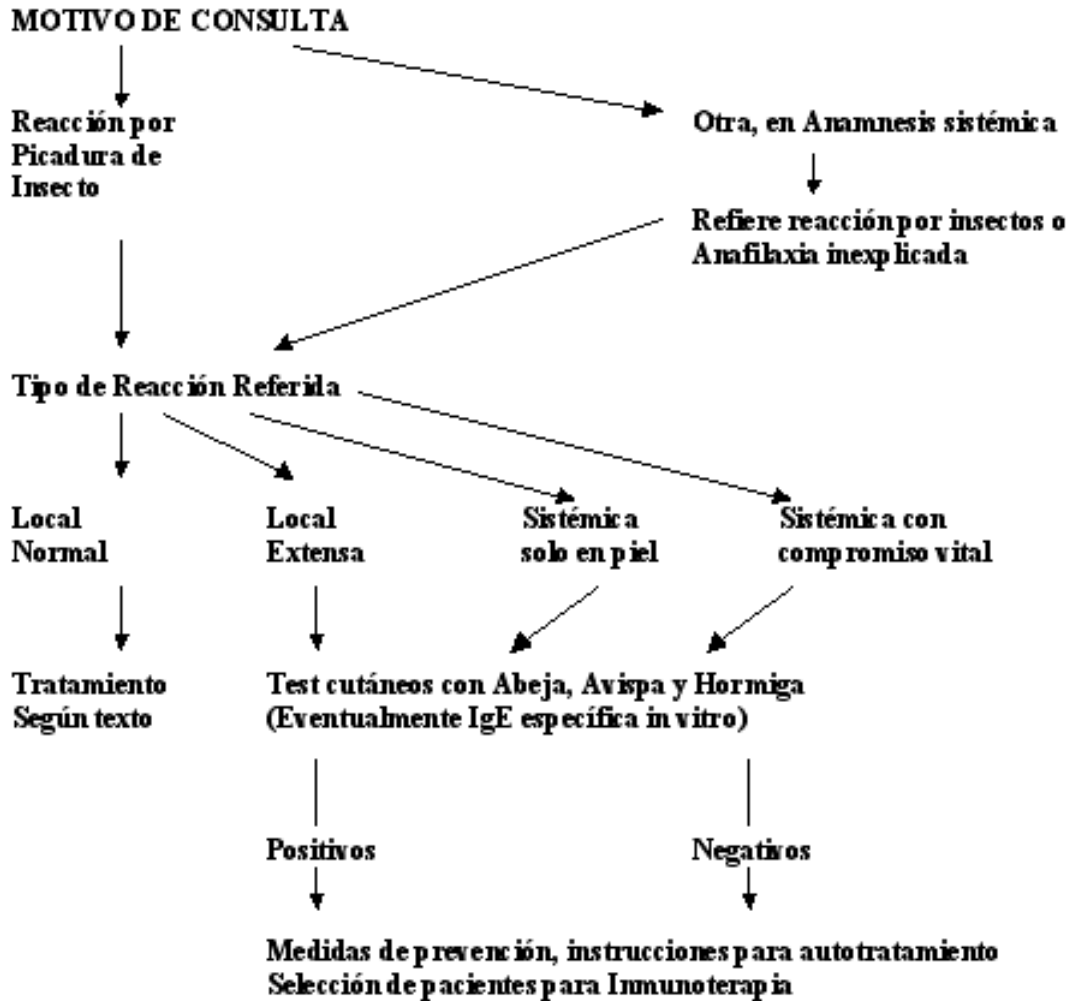
Misceláneas (y mitos):

La alergia a mordeduras de otros insectos y artrópodos es, en general, causante de reacciones locales de mayor o menor magnitud. La sensibilización a las proteínas salivales es un hecho posible, con probabilidades ciertamente remotas. Los informes creíbles sobre reacciones sistémicas y anafilaxia son realmente escasos^{5,18,99,100}.

Una de las consultas frecuentes es por alergia a picadura de mosquitos, es de considerar que, dada la amplia difusión y las picaduras frecuentes y masivas que producen, solo unos pocos casos de anafilaxia hayan sido referidos¹⁰¹. En casos de fehaciente comprobación puede realizarse diagnóstico y tratamiento con extractos de cuerpo entero¹⁰¹. En una abrumadora mayoría de casos se trata de reacciones locales intensas y múltiples, eritematopapulosas o vesiculosas^{101,102,103}. Esto es particularmente frecuente en niños y en atópicos. En observaciones personales de los mas antiguos (20 años o mas en la especialidad), y de los restantes miembros del Comité, no se han podido referir casos fehacientes de anafilaxia por mosquitos.

Por lo demás, se ha hecho mención a reacciones por jeje-nes, moscas, tábanos, pulgas, escorpiones, triatomas, mariposas, etc.^{2,5,18,103,104}. En la gran mayoría de los casos, se trata de reacciones locales por elementos contenidos en la saliva, con potencial antigenicidad, pero, en general, causantes de reacciones limitadas al sitio de mordedura o contacto, único o múltiple, que pueden prevenirse y aliviarse con antihistamínicos de segunda generación, Fexofendina, Cetirizina, Loratadina, Epinastina por vía sistémica o bien en forma de lociones con antihistamínicos y antipruriginosos del tipo de la calamina^{104,105}.

Algoritmo para el manejo y diagnóstico terapéutico en alergia a insectos.



Bibliografía

- Barnard JH: Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. J Allergy Clin Immunol 52,259, 1973.
- Yates AB, Moffitt JE, de Shazo RD: Anaphylaxis to arthropod bites and stings. Imm. and Allergy Clin of NA, 21,4,635, 2001.
- Pal F: Diagnóstico de las reacciones sistémicas producidas por la picadura de himenópteros. Arch. Arg. De Alergia e Inm. Clin. 26, 2, XXXV, 1995.
- Carignano C, Corbetta M, Zárate J, Bellaria J, Pujol E. Accidentes sistémicos por picadura de abeja. Arch.Arg.de Alergia e Inm.Clin. 30,2,34, 1999.
- Ocampo CM: Anafilaxia por picadura de jején. Arch Arg.de Alergia e Inm. Clin. 32,2,57, 2001.
- Bhoola KD, Calle JD, Schachter M: Identification of acetylcholine, 5 hidroxitriptamnye, histamnye and a new kinin in hornet venom. J.Physiol 159, 167, 1961.
- Cavignol R. The pharmacological effects

- of Hymenoptero venom. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* 17, 479, 1977.
8. Ederly H, Ishay J, Lass I : Pharmacological activity of oriental hornet (*vespa orientalis*) venom. *Toxicon* 10, 13 1972.
 9. Haberman E: Bee and wasp venom. *Science* 177, 314, 1972.
 10. Hoffman DR, Shipman WH, Bain D: Allergens in bee venom II: Two new high molecular weight allergic specificities. *J Allergy Clin Immunol*; 59,147, 1977.
 11. Jacques R, Schachter M: The presence of histamine, 5-hydroxytryptamine and a potent slow contracting substance in wasp venom. *Br.J.Pharmacol* 9, 53, 1954.
 12. King TP, Kochoumian L, Joslyn A: wasp venom proteins: Phospholipase A1 and B. *Arch.Biochem.Biophys* 230,1,1984.
 13. Shepard GW, Elliott WB, Arbesman CE: Fractionation of bee venom. I: Preparation and characterization of four antigenic components. *Prep Biochem* 4, 71, 1974.
 14. Hoffman DR: Hymenoptera venom proteins. *Adv.Ex.Med.Bio.* 381,169, 1996.
 15. King TP: Insect venom allergens. *Monogr.Allergy* 28,84,1990.
 16. Hoffman DR, Dove DE, Jacobson RS: Allergens in himenoptera venom xx. Isolation of four allergens from imported fire ant (*solenopsis invicta*) venom. *J Allergy Clin Immunol*; 82,818, 1988.
 17. Schoubert KC, Valentine MD, Kagey-Sobotka A: An epidemiologic study of insect allergy in children, characteristics of the disease. *J Pediatr* 100, 546, 1982.
 18. Golden DB , *Insect Allergy in Allergy Principles and Practice*, 6th. Ed, Chap 81, 1475, 2003.
 19. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, et al: The himenoptera venom study III, safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 86, 765, 1990.
 20. Douglas DM, Sukenick E, Andrade WP, et al.: Biphase systemic anaphylaxis an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol*, 93, 977, 1994.
 21. Golden DB, Langlois J, Valentine MD: Treatment failures with whole body extract therapy of insect sting allergy. *JAMA* 246, 2460, 1981.
 22. Vanderlinden PG, Hack CE, Struyvenberg A, et al: Insect sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylaxis reactions: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*; 94, 151,1994.
 23. Reisman RE, Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 90, 335, 1992.
 24. Hogendijk S, Hauser C: Wasp sting –associated cold urticaria. *Allergy* 52, 1145, 1997.
 25. Oude-Elberink J, de Monchy J, Kors J, et al: Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting despite venom immunotherapy in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*, 99, 153, 1997.
 26. Fricker M, Helbling I, Schwartz L et al: Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa, clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol*; 100, 11, 1997.
 27. Lazoglu AH, Hassani Y, Chabane MH, et al: Serum sickness reaction following multiple insect stings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 75,522, 1995.
 28. Light WC, Reisman RE, Shimizu M, et al: Unusual reactions following insect stings: Clinical features and immunological analysis. *J Allergy Clin Immunol* 59, 391, 1977.
 29. Reisman RE: Unusual reactions to insect venom. *Allergy Proc.* 12, 395, 1991.
 30. Weizman Z, Mussafi H, Ishay JS, et al: Multiple hornet stings with feature of Reye's syndrome. *Gastroenterology* 89, 1407, 1985.
 31. Golden DB, Lichtenstein LM. Insect stings allergy, In Kaplan AP (ed). *Allergy*, New York, Churchill Livingstone, pp 507-524, 1985.
 32. Bimbaum J, Vervloet D, Charpin D. Atopy and systemic reaction to himenoptera stings. *Allergy Proc.* 15, 49, 1994.
 33. Murphy E, Slavin R. Decreased incidence of stings in venom sensitive patients following systemic immunotherapy. *Allergy Proc.* 15, 57, 1994.
 34. Wypych JI, Reisman RE, Elliot WB et al.: Immunological and biochemical evaluation of the potency of whole insect body extract. *J Allergy Clin Immunol*, 63,267,1979.
 35. O'Connor R, Erickson R: Hymenoptera antigens: an immunologic comparison of venoms, venom sac extracts and whole insect extracts. *Ann Allergy*, 23,151,1965.
 36. Hoffman DR, Jacobson RS, Schmidt M, et al: Allergens in himenoptera venom XXIII. Venom content of imported fire ant whole body extract. *Ann Allergy* 66,29,1991.
 37. Hunt KL, Valentine MD, Sobotka AK, et al: Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with himenoptera venom. *Ann Intern Med*, 85, 16, 1976.
 38. Schwartz HJ, Lockey RF, Scheffer AL, et al: A multicenter study of skin test reactivity of human volunteers to venom as compared with whole body himenoptera antigens. *J Allergy Clin Immunol*, 67,81,1981.
 39. Schwartz HJ: Skin sensitivity in insect allergy. *JAMA* 194, 113, 1965.
 40. Rhoades RB: Skin test reactivity to imported fire ant whole body extract, comparison of three commercial sources. *J Allergy Clin Immunol* , 91, 282, 1993.
 41. Georgitis JW, Reisman RE: Venom skin test in insect-allergy and insect non-allergy populations. *J Allergy Clin Immunol* 76,803,1985.
 42. Sobotka AK, Adkinson NF Jr, Valentine MD, et al: Allergy to insect stings. IV: Diagnosis by radioallergosorbent test (RAST). *J Immunol*, 121, 2477, 1978.
 43. Parker JL, Santrach PJ, Dahlberg MJ, et al: Evaluation of himenoptera stings sensitivity with deliberate stings challenge: Inadequacy of present diagnostic methods. *J Allergy Clin Immunol*; 69, 200, 1982.
 44. Hamilton RG. Responsibility for quality IgE antibody rest ultimately with referring physician. *An Allergy Asthma Immunol* 86,353, 2001.
 45. Rueff F, Przybilica B, Muller U, et al: The

- sting challenge test in himenoptera venom allergy. *Allergy* 51,216, 1996.
46. Hoffman DR, Jacobson RS: Allergens in himenoptera venom: XII. How much proteins is in a sting ?. *Ann Allergy* 52, 276, 1984.
 47. Blanca M, García F, Miranda A, et al: Determination of IgE antibody to *Polistes Dominulus*, *Vespula Germánica* and *Vespa Crobro*, in sera of patients allergic to vespids, *Allergy*, 46, 109, 1991.
 48. Hoffman DR, Jacobson RS, Blanca M: Allergy to venom of *Polistes Dominulus*, a paper wasp introduced from Europe. *J Allergy Clin Immunol*; 85, 211, 1990.
 49. Vander Linden PG, Hack CE, Struyvenberg A, et al: Insect sting challenge in 324 subjects with previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*; 94, 151, 1994.
 50. Kabad-Sobotka A, Golden DB, Guralnick M, et al: Sting challenge trial III: variables affecting the outcome of insect sting challenge. (it is the bee or the patient?). *J Allergy Clin Immunol*, 105 (S), 376, 2000.
 51. Lichtenstein LM: A reappraisal of sting challenge: to whom should we offer venom immunotherapy?. *J Allergy Clin Immunol*; 94, 137, 1994.
 52. Reisman RE: Intentional diagnostic insect sting challenges: a medical and ethical issue. *J Allergy Clin Immunol*; 91,1100,1993.
 53. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al: Sting challenge trial I: spectrum of a population with insect sting allergy. *J Allergy Clin Immunol*; 101 (S), 159, 1998.
 54. Franken HH, Dubois AE, Minkema, et al: Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*; 93, 431, 1994.
 55. Portnoy JM, Moffit JE, Golden DB, et al: Stinging insect hypersensitivity: A practical parameter. *J Allergy Clin Immunol*, 103, 963, 1999.
 56. Day J, Buckeridge D, Welsh A: Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in sting-threatened individuals. *J Allergy Clin Immunol*, 93, 691, 1994.
 57. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, et al. Natural history of himenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol*; 100, 760, 1997.
 58. Graf DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions following himenoptera stings in children. *J. Pediatr* 104, 664, 1984.
 59. Simons FE: Epinephrine absorption in adults, intramuscular vs. subcutaneous injections. *J Allergy Clin Immunol*, 108,871,2001.
 60. Muller U, Mosbech H, Bleauw P. et al: Emergency treatment of allergic reaction to himenoptera stings. *Clin Exp Allergy*, 21, 281, 1991.
 61. Golden DB, Schwartz HJ, Graft DF, et al. and Board of Directors: Position statement: The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 94, 666, 1994.
 62. Starck BJ, Sullivan T: Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 78, 76, 1986.
 63. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al: Epidemiology of venom insect sensitivity. *Vity. JAMA*, 262, 240, 1989.
 64. Hutcheson PS, Slavin RG: Lack of preventive measures given to patients with stinging insect anaphylaxis in hospital emergency rooms. *Ann Allergy* 64, 306, 1990.
 65. Stone BD, Hutcheson PS, Evans R, Slavin RG: Increased incidence of sting in venom-sensitive patients. *Ann Allergy*, 69,445, 1992.
 66. Golden DB, Schwartz HJ: Guidelines for venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 77,727,1986.
 67. Lichtenstein LM: Insect allergy: the state of the art. *J Allergy Clin Immunol*, 64,5,1979.
 68. Schuberth KC: Discontinuing venom immunotherapy in skin test positive children. *J Allergy Clin Immunol*, 79, 126, 1987.
 69. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A. et al: The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med*, 323, 1601, 1990.
 70. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al: Do children outgrow insect sting allergy?. *J Allergy Clin Immunol*, 103 (S), 182, 1999.
 71. Oude-Eberink JN, de Monchi JG, Golden DB, et al: Quality of life in yellow jackets allergy patients: I. Development and validation of a health-related quality of life questionnaire in yellow jackets allergy patients. *J Allergy Clin Immunol*; 109, 162, 2002.
 72. Oude-Eberink JN, de Monchi JG, Van Der Heide S, et al: Venom immunotherapy improves health-related quality of life in yellow jackets allergy patients. *J Allergy Clin Immunol*; 110,174,2002.
 73. Golden DB, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, et al: Regimen of himenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med*, 92,620,1980.
 74. Mosbech H, Muller U: Side effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI study. *Allergy*, 55,1005,2000.
 75. Copioli JC: Inmunoterapia específica con alérgenos: Magnitud del riesgo de reacciones adversas inmediatas. *JIC Univ. Nac.Cba. Libro de resúmenes*, 166, 2003.
 76. Brockow K, Kihen M, Riethmuller C, et al: Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reaction to himenoptera immunotherapy: a prospective randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 100,458,1997.
 77. Muller U, Hari Y, Berchold E: Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*; 107, 81, 2001.
 78. Muller U, Helbling A, Berchold E: Immunotherapy with honeybee venom and yellow jackets venom is different

- regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*, 89,529,1992.
79. Bousquet J, Menardo J, Velasquez G, et al: Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honeybee venom. *Ann Allergy* 61,63,1998.
 80. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF: Venom immunotherapy in the himenoptera- allergic pregnant patients. *J Allergy Clin Immunol*, 85, 709, 1990.
 81. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B: Patient still reacting to a sting challenge while receiving conventional himenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*, 108, 1027,2001.
 82. Golden DB, Lawrance ID, Kagey-Sobotka A, et al: Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 90, 386,1992.
 83. Aalberse RC, Vander-Gaag R, VanLeeuwen J: Serologic aspect of IgG4 antibodies I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. *J Immunol*, 130,722,1983.
 84. Wilson AB, Deighton J, Lacmann PJ, et al: A comparative study of IgG subclass antibodies in patient allergic to wasp or bee venom. *Allergy* 49, 272,1994.
 85. Pierkes M, Bellinghausen I, Hultsch T, et al: Decreased release of histamine and sulfidoleucotriene by human peripheral blood leucocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN γ production of T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 103, 526,1999.
 86. Lessof MH, Sobotka AK, Lichtenstein LM: Effect of passive antibody in bee venom anaphylaxis. *Johns Hopkins Med J*, 142, 1, 1978.
 87. Bousquet J, Fontez A, Aznar R, et al: Combination of passive and active immunization in honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*; 79, 947, 1987.
 88. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, et al: Maintenance interval in hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*; 67,482, 1981.
 89. Graft DF, Golden DB, Reisman RE, et al: The discontinuation of hymenoptera venom immunotherapy: Report from the Committee on Insect of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*; 101, 573, 1998.
 90. Resiman RE, Dvorin DD, Randolph CC, et al: Stinging insect allergy: Natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*; 75, 735, 1985.
 91. Reisman RE, Lantner R: Further observations of stopping venom immunotherapy comparison of patients stopped because of a fall in serum venom-specific IgE to insignificant level with patients stopped prematurely by self-choice. *J Allergy Clin Immunol*; 83, 1049, 1989.
 92. Urbanek R, Forster J, Kuhn W: Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediat* 107, 367, 1985.
 93. Golden DB, Johnson K, Addison BI, et al: Clinical and immunological observation in patient who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*; 77, 435, 1986.
 94. Haugaard L, Norregaard OD, Dahl R: In-hospital sting challenge in insect venom-allergy patients after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*; 87, 699, 1991.
 95. Reisman RE: Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*; 92, 831, 1993.
 96. Lerch E, Muller U: Long term protection after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*; 101, 606, 1998.
 97. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM: Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 105, 385, 2000.
 98. Maillo M, Gattolin G, Gonzalez Broin M, Busaniche H: Características de la alergia a insectos en una región de Santa Fe. *Arch. Alergia e Inm Clin*, 34, 109, 2003.
 99. Frazier CA: Biting insect. *Arch Dermatol* 107, 400, 1973.
 100. Hoffman DR: Allergic reactions to biting insect, in Levine RF, Lockey R editors. Monograph on insect allergy, ed 3, Milwaukee. American Academy of Allergy and immunology, 99, 1995.
 101. McCormack DR, Salata KF, Hershey JN, et al: Mosquito bite anaphylaxis, immunotherapy with whole body extracts. *Ann Allergy* 74, 39, 1995.
 102. Simons FE, Peng Z: Skeeter syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 104, 705, 1999. Peng Z, Simons FE: Comparison of proteins, IgE and IgG binding antigens and skin reactivity in commercial and laboratory made mosquito extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 77, 371, 1996.
 103. Antonetti RH: Reacciones adversas producidas por artrópodos. *PADAAI* (Programa de actualización a distancia en Alergia, Asma e Inmunología), 1,10,1995.
 104. Reunala T, Brummer-Koppenkontio H, Karpinen A, et al: Treatment of mosquito bites with cetirizine. *Clin Exp Allergy* 23,72,1992.
 105. Karpinen A, Kautianen H, Reunala T, et al: Loratadine in the treatment of mosquito bite sensitive children. *Allergy* 55,668,2000.

Resultado negativo de test cutáneo con veneno en pacientes con historia de reacción anafiláctica sistémica a picadura.

Rodrigo Abarca

Hace más de veinte años que la inmunoterapia con veneno es el tratamiento preferencial para pacientes alérgicos a los himenópteros, el test cutáneo con veneno es el principal método diagnóstico.^{1-2,4}

Muchos de los médicos alergistas interpretan que un test cutáneo negativo indica ausencia de alergia a insectos o que tienen baja sensibilidad por lo que no harán una reacción sistémica.²

Además, las guías prácticas actuales, no responden la pregunta de cuál es el mejor manejo del paciente con historia convincente de alergia a insectos, pero con test cutáneo negativo. Los test cutáneos son de alta sensibilidad y baja especificidad^{2,4}. Su negatividad en pacientes con historia de reacción sistémica, podría explicarse por algunas de las siguientes razones :

- Días o semanas después de la reacción a la picadura, los test cutáneos pueden aparecer negativos porque se presenta un período refractario de anergia. En ésta situación el test debe repetirse 3-6 semanas después.²

- Pérdida espontánea de sensibilidad con el transcurso del tiempo.^{1,2}

- Reacción no mediada por Ig E (Mas-

tocitosis subclínica)^{1,2}

Algunos estudios describen que el test cutáneo con veneno en pacientes con historia convincente de reacción a picadura sería negativo en al menos el 30 % de éstos.⁴

Otro método que puede tener utilidad diagnóstica es el test in vitro que, a pesar de tener menor sensibilidad que el test cutáneo , puede ser positivo en el 11-16 % de los pacientes con test cutáneo negativo⁴ , esto sugiere que puede ser un método de diagnóstico adjunto en pacientes con historia previa de reacción y test cutáneo negativo^{2,3}. Como ningún test, por sí solo, puede detectar todos los casos de alergia a picadura de insectos cada test debería ser usado como complementario del otro.²

Esto último es importante debido a que hay estudios que indican que, en ocasiones, los pacientes con test cutáneo negativo experimentan reacciones severas a picaduras subsiguientes^{1-3,4}, lo mismo que los pacientes que dejan la inmunoterapia con veneno, incluso luego de tener test cutáneo negativo⁴.

Es, en función de todo lo anterior que: el Comité de Insectos de la Academia Americana de Alergia , Asma e Inmu-

nología recomienda nuevas guías prácticas para el manejo y evaluación de pacientes con una historia positiva de reacción sistémica a picadura de insectos y test cutáneo con veneno negativo , las cuales describiremos a continuación²:

1. El resultado negativo de test cutáneo con veneno, en pacientes con una historia positiva de reacción sistémica a picadura, podría ser más común de lo que se pensaba previamente, por lo tanto, podría no excluir la presencia de IgE específica.

2. En algunas situaciones clínicas , los test cutáneos con veneno y las medidas in vitro de IgE específica, podrían ser complementarios. En casos de negatividad en pacientes con historia de reacción severa con riesgo de vida, deben ser repetidos para confirmación .

3. Un test cutáneo con veneno y/o un ensayo in vitro negativos no son garantía de seguridad. Los pacientes con alto riesgo deberían ser aconsejados sobre estrategias de prevención y autotratamiento de reacciones sistémicas.

4. El manejo de pacientes con historia positiva de reacción a picadura y test cutáneo negativo, requiere juicio clínico y nuevos estudios .

Bibliografía

1. Middleton's Allergy. Principles and Practice. Sixth Edition. 81;1479.
2. Golden DBK, Tracy JM, Freeman T, Hoffman DR. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol*, 112:495-98,2003.
3. Reisman RE . Insect sting allergy: The dilemma of the negative skin test reactor. *J Allergy Clin Immunol* ; 107:781-2,2001.
4. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol*; 107:897-901,2001.

Alergia a picadura de mosquitos

Dora Felipoff de Arab

Los mosquitos son insectos voladores con un cuerpo delgado, patas delicadas y alas con escamas. La vida del mosquito es un ejemplo de la llamada metamorfosis completa. Hay cuatro estadios en la vida del mosquito: huevo, larva, pupa y adulto.

Los huevos son puestos por el mosquito hembra en forma individual o agrupada, en la superficie del agua, en los bordes de los recipientes o sobre tierra húmeda. Solamente el mosquito hembra pica y utiliza la sangre para nutrir sus huevos.¹

Hay más de 3000 especies de mosquitos en el mundo. Como peste humana, algunas especies, tales como el *Aedes aegypti* y el *Aedes vexans*, son más importantes que otras, como el *Culex quinquefasciatus*.²

El mosquito es el insecto que más molesta al hombre. La picadura del mosquito es generalmente intrascendente pero puede participar en la patogenia de varias enfermedades. Cerca de noventa enfermedades virales, incluidas hepatitis B, malaria y filariasis han sido asociadas con este insecto. En pacientes con SIDA se han descrito intensas reacciones cutáneas a la picadura de mosquito pero no hay documentado ningún caso de transmisión de esta enfermedad.³

Además del disconfort y de las enfermedades infecciosas, han sido descritas reacciones adversas que incluyen reacciones locales intensas, urticaria generalizada y angioedema; las reacciones sistémicas son extremadamente raras.³

Muchas de las reacciones locales a picadura de mosquito son subdiagnosticadas y otras veces asumidas como de etiología infecciosa, cuando en realidad son causadas por polipéptidos alérgicos de la saliva del mosquito.

Las reacciones cutáneas inmediatas consisten en una pápula pruriginosa, rodeada por un eritema que aparece dentro de los primeros minutos, con un pico a los 20 minutos y desaparece. La reacción tardía consiste en una pápula indurada que aparece pocas horas después de la picadura, tiene un pico a las 24 a 36 horas y en varios días desaparece.

El síndrome de Skeeter se caracteriza por una intensa reacción local inflamatoria inducida por la picadura de mosquito, acompañada de fiebre. Ocurre dentro de las pocas horas de la picadura y presenta signos cardinales de infección; edema,

calor, rubor y dolor; es imposible diferenciar entre una inflamación causada por una infección o una reacción alérgica. El diagnóstico se realiza utilizando el método de ELISA indirecta para medir IgE específica y subclases de IgG específica para antígenos de glándula salival de mosquito.

Los niños, las personas inmunodeficientes y los inmigrantes y turistas que visitan un área con mosquitos indígenas a los que no estuvieron expuestos previamente tienen mayor posibilidad de presentar reacciones severas a la picadura de mosquitos.⁴

Aspectos inmunológicos

Las reacciones a mosquitos son de naturaleza inmunológica, y son causadas por sensibilización específica a saliva de mosquito.

Hay más de 20 polipéptidos en saliva de mosquito y entre 26 a 37 en extracto de cuerpo entero. Se han identificado más de 19 alérgenos en extracto de glándula salival cuya masa molecular es de 16 a 95 kd, estos alérgenos facilitan una respuesta IgE mayor en sujetos alérgicos a mosquitos que en aquellos que no lo son.

Existen alérgenos compartidos y otros que son específicos de cada especie de mosquito, por lo que el paciente reacciona no solo al mosquito con el que tuvo contacto sino a otros con los que comparten alérgenos idénticos. La identificación de estos alérgenos compartidos es de potencial importancia para el diagnóstico y tratamiento de sujetos sensibles a varias especies de mosquitos.

A pesar de que las reacciones a picadura de mosquito ocurren frecuentemente no se han estudiado aún extensivamente los alérgenos de saliva, pero se podría decir que:

- las proteínas salivales causan respuesta IgE,
- la saliva de algunas especies son más importantes que de otras
- hay antígenos comunes y antígenos específicos de especies²

La reagina a extracto de mosquito fue identificada en 1938 por el test de Prausnitz-Küstner.

Las reacciones cutáneas a picadura de mosquito consisten en un edema y enrojecimiento inmediato y una induración tardía. La reacción inmediata es compatible con una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE, mientras que en la reacción tardía estaría involucrada una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos.

Las reacciones mediadas por IgE pueden ser seguidas de una reacción cutánea de fase tardía, caracterizada por eritema e induración manifestada entre las 4 y 8 horas y puede ser transferida de un sujeto sensibilizado a otro no sensibilizado con suero.

La hipersensibilidad mediada por células aparece después de varias horas, con un máximo entre las 24 y 48 horas y puede ser transferida con linfocitos pero no con suero.

El rol de la IgG específica a mosquito no se conoce exactamente, pero parece que participaría en el desarrollo de la alergia a través de un mecanismo de hipersensibilidad local por inmunocomplejos IgG-Ag mosquito.⁵

Manifestaciones clínicas:

Las reacciones cutáneas a picadura de mosquitos son muy frecuentes y en ciertas partes del mundo las reacciones cutáneas inflamatorias severas no son inusuales.³

Estas reacciones han sido clasificadas en cinco estadios

Estadio	Reacción inmediata	Reacción tardía
I	-	-
II	-	+
III	+	+
IV	+	-
V	-	-

Las personas que nunca han sido expuestas a una especie específica de mosquito, la picadura inicial no causa reacción (estadio I), pero subsecuentes picaduras resultan en la aparición de una reacción cutánea tardía que se presenta después de varias horas hasta 24 horas más tarde, consistente en una pápula pruriginosa, eritematosa de tamaño variable, que dura varios días, pero sin ninguna respuesta inmediata más que un punto rojo (estadio II). Después de repetidas picaduras

aparece una respuesta cutánea inmediata, caracterizada por una pápula blanda, pruriginosa, rodeada por un eritema que desaparece completamente a las pocas horas y es seguida por una reacción cutánea tardía (estadio III). Con futuras exposiciones, la respuesta inmediata persiste, pero la tardía va disminuyendo gradualmente en severidad y eventualmente desaparece (estadio IV).

Los individuos que son expuestos a cientos de picaduras con el tiempo pueden no tener ningún tipo de reacción, presentan una desensibilización natural (estadio V), pero otros no progresan y mantienen un cierto nivel de sensibilidad cutánea inmediata.⁵

Las respuestas más intensas a picaduras de mosquitos se ven en una variedad de condiciones patológicas incluyendo leucemia linfática crónica, histiocitosis maligna y en individuos infectados con HIV, tratados con zidovudina.³

Prevención y tratamiento

El uso de mosquiteros impregnados en permetrina es efectivo al igual que los spray y lociones para rociar la ropa. Los repelentes que contienen N,N dietil-m-toluamida (DEET) pueden ser protectores pero tienen una toxicidad potencial sobre todo para los niños.

El tratamiento de las lesiones cutáneas incluyen cremas antipruriginosas, corticoides tópicos, calamina, lociones antihistamínicas y antihistamínicos orales.

Una evaluación de la cetirizina muestra una disminución significativa en la pápula inmediata, en el prurito y un claro efecto sobre la reacción tardía.

La inmunoterapia es una opción de tratamiento viable que puede jugar un rol importante en ciertos pacientes seleccionados.³

La desensibilización natural a picadura de mosquito es reconocida, inmigrantes irlandeses e ingleses sufrieron por las picaduras de mosquitos durante los primeros años de llegar a Norte América, pero gradualmente fueron perdiendo su sensibilidad. Algunos individuos desarrollan una inmunidad estacional después de cerca de diez días de ser picado por mosquitos, al año siguiente pueden reaccionar nuevamente pero con menor intensidad.

La desensibilización natural a picadura de mosquitos se produce después de un largo tiempo de exposición, el tamaño de la reacción cutánea a picadura de mosquito se correlaciona inversamente con la duración de la exposición.⁶

Bibliografía

1. www.rci.rutgers.edu/~insects/mosbiol.htm
2. Peng Z, Li H, Simons FER. Immunoblot analysis of salivary allergens in 10 mosquito species with worldwide distribution and human IgE responses to these allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 498-505.
3. McCormack Daniel R, Salata KF, Hershey JN, Carpenter GB, Engler RJ. Mosquito bite anaphylaxis: immunotherapy with whole body extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:39-44.
4. Simons FER, Peng Z. Skeeter syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:705-7.
5. Peng Z., Simons FER. Immunologic mechanisms in mosquito allergy: correlation of skin reactions with specific IgE and IgG antibodies and lymphocyte proliferation response to mosquito antigens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 238-44.
6. Peng Z., Simons FER. A prospective study of natural acquired sensitization and subsequent desensitization to mosquito bites and concurrent antibody response. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:284-6.

Aspectos particulares en alergia a picaduras de hormigas

Beatriz Amuchástegui, Dora Felipoff de Arab

La hormiga negra, *Solenopsis richteri* (nativa de Argentina y Uruguay) y la hormiga colorada, *Solenopsis invicta* (nativa de Argentina, Paraguay y Brasil), llegaron a Estados Unidos a través de Mobile, Alabama, a principios del siglo XX por cargamentos de troncos infectados y otros productos de agricultura, expandiéndose en más de 310 millones de acres en doce estados.

Estas hormigas tienen un impacto negativo sobre la agricultura, sobre la vida salvaje, incluyendo la extinción de algunos pájaros que anidan en el suelo, tortugas, ranas y artrópodos.

Los problemas aumentan cuando el hombre comienza a ponerse en contacto con las hormigas. En áreas rurales, las hormigas coloradas, atacan a hombres y animales; también dañan el equipamiento de los campos y sistemas eléctricos de riego y la cosecha. En áreas urbanas las hormigas construyen montículos en zo-

nas soleadas y abiertas, tales como canchas de tenis, campos de juegos, parque, campos de golf. Las hormigas buscan sitios para sobrevivir durante períodos adversos tales como escasez de comida, veranos calientes y secos, invierno y así invaden casas deshabitadas y habitadas.

El 30 % al 60 % de los habitantes de zonas endémicas o infectadas por hormigas son picados cada año por ellas. Ocurren más frecuentemente en verano, en niños y en las extremidades inferiores. La hormiga pica repetidamente si no es removida rápidamente. Todo sujeto que es picado experimenta una quemazón intensa e inmediata y prurito en el sitio de la picadura. Sin embargo las picaduras fuera de la estación, por ejemplo en invierno puede no dar síntoma hasta que no aparece la reacción local, lo que refleja la diferencia estacional en la concentración del veneno.

Reacciones a picaduras de hormiga

Las reacciones pueden ser locales, sistémicas y otras.

Se reconocen tres tipos de reacciones locales: pápula y eritema, pústula estéril y reacción local extensa.

Todos los individuos picados por hormigas experimentan una reacción de pápula y eritema en el sitio de la picadura a los veinte minutos, seguida dentro de las 24 horas por una lesión necrótica, conocida como pústula estéril, puede durar varios días y es característica de la hormiga colorada. La epidermis erosionada a las 48 – 72 horas y luego cicatriza con una nueva epidermis sobre la base de la lesión. Ninguna terapia conocida previene la pústula o acelera su resolución. El rascado puede producir una sobre infección con pioderma o sepsis generalizada sobre todo en pacientes diabéticos.

El 17% al 56% de los individuos con una reacción inmediata pueden presentar una segunda fase dentro de varias horas con edema pruriginoso, induración y eritema que persiste 24 a 72 horas. Puede estar involucrada toda una extremidad, raramente causa compromiso vascular por la compresión del tejido edematizado. Compresas frías, elevación del miembro pueden ser de ayuda. Corticoides tópicos de alta potencia y antihistamínicos modifican el prurito.

Las reacciones sistémicas varían desde manifestaciones cutáneas a síntomas que ponen en peligro la vida del paciente. Las reacciones sistémicas ocurren en individuos previamente sensibilizados a picaduras de hormigas, sin embargo hay casos que se presentan con la primer picadura, esto se debería a que están sensibilizados por picadura de *Véspula* (yellow jacket) ya que habría reactividad cruzada entre los venenos.

Reacciones tóxicas han sido reportadas en animales pequeños, pero no en el hombre, individuos no alérgicos han soportado cientos de picaduras sin más complicaciones que las pústulas estériles.

Se han descrito casos de enfermedad del suero, síndrome nefrótico y empeoramiento de enfermedades cardiovasculares.

El veneno está constituido por cuatro proteínas alergénicas mayores: Sol i 1 – 4, las cuales inducen respuesta IgE en sujetos alérgicos; la Sol i 1 contiene fosfolipasa A y B por lo que posee reactividad cruzada con el veneno de avispa.

Tanto el test in vivo como in vitro pueden ser usados para confirmar una historia de hipersensibilidad a picadura de hormiga. Los sujetos sin historia de reacción alérgica a hormiga no deberían ser testeados ya que hay producción de IgE asintomática en una población ex-

puesta del 8% al 42%. Las vacunas de hormigas, a diferencia de otros himenópteros, son de cuerpo entero y contienen cantidades significativas y estables de veneno. Las vacunas de veneno no están comercialmente disponibles.

Las indicaciones de inmunoterapia para prevenir anafilaxia por picadura no están claramente establecidas ya que la historia natural de la alergia a hormiga no está del todo definida. Los niños con reacciones exclusivamente cutánea a picadura de himenópteros tienen muy bajo riesgo de presentar, con otras picaduras una reacción sistémica; pero no hay datos que avalen lo mismo en niños con reacción cutáneas a picaduras de hormigas. Muchos padres y sus alergistas optan empíricamente por un tratamiento con inmunoterapia durante tres años, ya que en un área endémica la posibilidad de picaduras cada año supera el 50%.

Bibliografía

Stephen F. Kemp, MD, Richard D. deShazo, MD, John E. Moffitt, MD, David F. Williams, PhD, and William A. Buhner II, BS: Expanding ha-

bitat of the imported FIRE ant (Solenopsis invicta): A public health concern. *J Allergy Clin Immunol*; 105,4:683-691,2000.

Actualización terapéutica en alergia a insectos

Susana de Barayzarra, Jessica Olguin González

Introducción

El abordaje terapéutico de las reacciones a picaduras de insectos resulta de la clasificación clínica de las mismas en dos grupos: locales (normal y extensa) y

sistémicas (anafiláctica y anafilactoide). Fármacos como los Antihistamínicos, Glucocorticoides y Adrenalina se implementarán en las reacciones agudas según el cuadro clínico del paciente lo requiera. Se debe instruir a los pacientes sensibles sobre las medidas preventivas

para evitar futuras picaduras de insectos no deseadas. La decisión de administrar inmunoterapia con venenos deberá estar basada en la valoración del paciente, como así también en el conocimiento de la historia natural de alergia a venenos por el especialista.

Inmunoterapia alérgico-específica (SIT)

La inmunoterapia específica se basa en la administración de extractos de alérgenos para lograr tolerancia clínica a los alérgenos que causan síntomas en pacientes con condiciones alérgicas. Es efectiva en pacientes con formas moderadas de enfermedades alérgicas como así también en aquellos que no responden bien a la terapia estándar con drogas. Modifica el curso de la enfermedad alérgica reduciendo el riesgo de nuevas sensibilizaciones. Es el tratamiento de elección para pacientes con reacciones alérgicas sistémicas a picaduras de abejas y avispas.

Los pacientes reciben una serie de inyecciones, iniciando con dosis muy bajas de alérgeno seguido de un aumento gradual semanal hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Esta última se aplica cada 4-6 semanas por un lapso que va de un mínimo de 3 años hasta 5 años como máximo. En la actualidad, de diversos estudios han surgido planes alternativos, como administrar varias dosis en cada día y luego esperar una semana para continuar con el resto de las inyecciones (PROTOCOLO SEMI RAPIDO). Otros autores dan el total de las inyecciones hasta la dosis de mantenimiento en un solo día (PROTOCOLO RAPIDO). La principal desventaja es el riesgo de reacciones adversas más frecuentes, mientras que por otro lado se alcanza una protección total en unos pocos días en comparación con los protocolos convencionales. Este beneficio sería fundamental en pacientes con anafilaxia inducida por himenópteros.

Posibles mecanismos de SIT

1. Reducción de la Ig E específica (a largo plazo)
2. Inducción de Ig G alérgico específica ("blocking")

3. Alteración del balance de citoquinas de células T (de TH2 a TH1).
4. Inducción de células T regulatorias (aumento de IL 10, con aumento de Ig G4 específica)
5. Anergia de células T

Selección de pacientes

Los pilares fundamentales son la historia clínica, test cutáneos e Ig E específica.

El especialista deberá tener en cuenta la evidencia médica sobre el tema al momento de administrar SIT o no a sus pacientes. Se propone aplicar a:

- Pacientes con historia de anafilaxia y test cutáneo positivo o Ig E específica in vitro
- Pacientes con riesgo aumentado de recibir picaduras de insectos
- Cuando lo requieran los padres del paciente.
- Evaluar aquellos pacientes con historia de reacción severa sistémica con Ig E específica negativa, como así también aquellos con test cutáneos negativos ya que algunos de estos presentan Ig E específica (RAST) positiva. ²

Recordar que

- Ig E específica puede ser encontrada solo en un 30 a 40% de los adultos por unos pocos meses seguidos de la picadura. ^{1,9}
- Se sabe que algunos pacientes con altas concentraciones de anticuerpos específicos reaccionan de forma más severa, y que se mantiene elevada a pesar de que no haya reexposiciones a picaduras.
- Pacientes con síntomas sistémicos tienen mayor riesgo de anafilaxia en siguientes picaduras.
- La frecuencia de reacciones sistémicas en niños y adultos con historia de reacción local extensa es del 5-10%, mientras que los que han tenido reaccio-

nes sistémicas previas esta entre un 30-70%.

- Con el tiempo el riesgo de reacciones sistémicas (RS) disminuye; en pacientes con historia previa de RS, el riesgo de repetirlos es del 15% a los 10 años. ¹

- Factores geográficos y ocupacionales deberán ser tenidos en cuenta.

- Las picaduras de abejas son más frecuentes, mientras que las de avispas tienden a ser esporádicas.

Plan terapéutico

- Se propone el uso de preparados de venenos puros, dosis inicial de 0.05 a 0.10 ug. hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 100ug. Con un intervalo de 4 semanas, durante un período de 3 a 5 años. (VIT).

- Preparaciones con extractos de cuerpo entero no han demostrado ser más efectivos que placebo. ¹

- Reisman y Livingston utilizando 50ug. como dosis de mantenimiento alcanzaron una protección del 98%. Rueff et al. proponen aumentar las dosis de mantenimiento entre 150ug. a 250ug. cada 4 semanas en aquellos pacientes que reaccionan sistemáticamente ante desafíos con picaduras de insectos recibiendo el plan convencional. ³

- Inmunoterapia ultra rápida (DIA 1:0.10/1/10/20ug. cada 30' seguido de 30/40ug. cada 60'; a los 15 días 2 de 50ug.; a los 45 días 100ug.; y continuar con 100ug. cada 30 días) tanto para niños y adultos sin diferencias estadísticamente significativa en la frecuencia de reacciones sistémicas (10.8 vs. 11.2 respectivamente) siendo del 12% el día 1⁵.

- La dosis de mantenimiento puede aplicarse cada 8 semanas luego del 3^o año de VIT ⁶. En pacientes alérgicos a las picaduras de abejas y yellow jacket el intervalo puede ser extendido hasta 3

meses sin ningún evento adverso ⁷.

- Profilaxis con antihistamínicos antes de las inyecciones reduce la frecuencia de reacciones ^{6,9}.

- Después de completar la VIT hay un riesgo residual de reacciones sistémicas aproximadamente del 10%, siendo

típicamente moderadas ¹.

Desarrollos recientes

Estrategias a futuro

- Alergenos recombinantes son altamente específicos para diagnóstico ^{8,9}.

- Terapia anti Ig E específica

- Ig E específica sin fragmentos peptídicos del alergeno pero con preservación de los epitopes para células T

- Inmunoterapia con plásmidos con secuencias de fosfolipasa A2 ⁹.

Bibliografía

1. Anthony J, Frew R: Immunotherapy of Allergic Disease. *J Allergy Clin Immunol* vol 111, number 2. 2003
2. Yates A, Moffitt J, de Shazo R: Anaphylaxis to Arthropod Bites and Stings. *Immunology and Allergy Clinics Of North America* vol 21, number 4, november 2001.
3. Rueff F, Wenderoth A et al: Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Dic
4. Goldberg A, Confino-Cohen R.: Rush Venom Immunotherapy in patients experiencing recurrent systemic reactions to conventional venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 Oct;91(4):405-10.
5. Birnbaum J, Ramadour M et al: Hymenoptera ultra rush venom immunotherapy(210 min.): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003 Jan;33(1):58-64.
6. Graft DF: Maintenance venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002 August; 2(4):359-62.
7. Goldberg A, Confino-Cohen R: Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J All Clin Immun* 2001 May.
8. Patients with negative skin test: *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002 August
9. Muller UR: Recent development and future strategies for immunotherapy of insect venom allergy. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2003 August.

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), en Anafilaxia por Alergia a Insectos

María del C. Imwinkelried

Los artículos mencionados refieren, en base a extensas revisiones, que la combinación de IECA e inmunoterapia con venenos, podría incrementar el riesgo de accidentes anafilácticos. Se ha observado que los pacientes que registran episodios repetidos de anafilaxia por picaduras de insectos y/o inmunoterapia,

tienen niveles significativamente menores de renina, angiotensinógeno y AT ^{1,2}. En dos estudios citados por los autores, se reportan muertes por test cutáneos y/o inmunoterapia en 9/17 y 1/17 pacientes que estaban tomando IECA. Desde 1998 se ha advertido que la medicación con IECA podría incrementar el riesgo

de desarrollar anafilaxia, como así también interferir en la respuesta al tratamiento. En otro estudio de 1999 se recomienda la no utilización de β bloqueantes y/o IECA, a menos que los mismos sean absolutamente imprescindibles. Para el caso en que no sea recomendable la discontinuación de estos

fármacos, la inmunoterapia deberá ser realizada con cuidados extremos.

Si se utilizan esquemas de inmunoterapia rápida y/o en dosis de mantenimiento, una estrategia recomendada, es la no utilización de los medicamentos

mencionados desde 24 horas previas a la inyección de venenos. Se concluye que, durante un episodio de anafilaxia sistémica, puede dispararse liberación de catecolaminas con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los IECA,

al inhibir metabolismo de los componentes del sistema, generan un aumento de los niveles de bradiquinina y sustancia P, tales cambios serían favorecedores del desarrollo de anafilaxia.

Bibliografía

1. Ober A, MacLean J, Hannaway P. Life-threatening anaphylaxis to venom immunotherapy in patient taking an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Letters to the editors. J Allergy Clin Immunol 112, 5, 1008, 2003.
2. Kemp S, Lieberman P. Inhibitors of angiotensin II: potential hazards for patients at risk for anaphylaxis ?, Editorial, An. Allergy, Asthma & Imm, 78, 527, 1997.

¿Qué sabemos sobre la adrenalina?

Mariana Malik, Dora Felipoff de Arab

Durante la reunión sobre “Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las reacciones alérgicas a insectos”, realizamos una encuesta entre los asistentes a la misma.

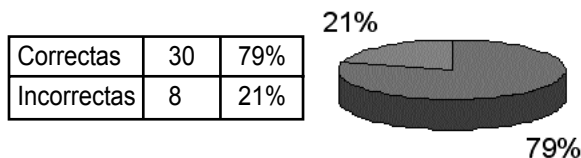
Los siguientes son los resultados obtenidos en base a 38 respuestas:

Pregunta 1:

¿Cuál es la acción farmacológica de la adrenalina?

Respuesta correcta:

Estimula los receptores alfa y beta



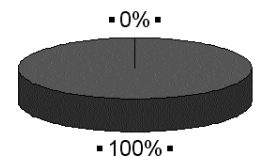
Pregunta 2:

¿Cuál es el tratamiento de elección del shock anafiláctico?

Respuesta correcta:

Adrenalina – Antihistamínico – Corticoides

Correctas	38	100%
Incorrectas	0	0%



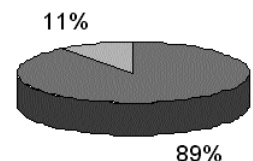
Pregunta 3:

¿Cuál es la dosis inicial en el paciente adulto?

Respuesta correcta:

0,30 a 0,50 ml (0,30 a 0,50 mg)

Correctas	34	89%
Incorrectas	4	11%



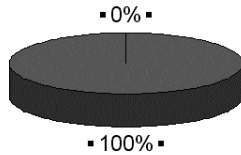
Pregunta 4:

¿Cuál es la dosis en el niño?

Respuesta correcta:

0,01 mg /Kg

Correctas	38	100%
Incorrectas	0	0%



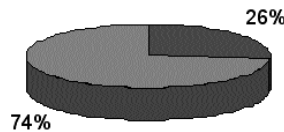
Pregunta 5:

¿Cuál es la vía de absorción sistémica más rápida?

Respuesta correcta:

Vía intramuscular

Correctas	10	26%
Incorrectas	28	74%



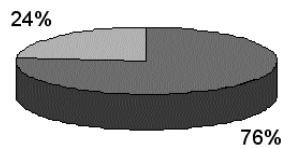
Pregunta 6:

Durante un shock anafiláctico, ¿Cuándo está contraindicado el uso de adrenalina?

Respuesta correcta:

No está contraindicado

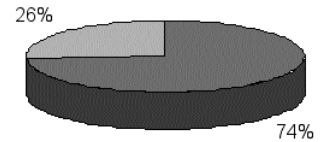
Correctas	29	76%
Incorrectas	9	24%



Pregunta 7:

¿Ha administrado alguna vez adrenalina?

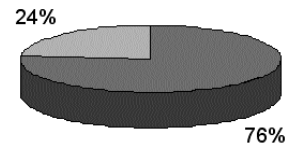
SI	28	74%
NO	10	26%



Pregunta 8:

¿Ha instruido a sus pacientes para la aplicación en caso de emergencia?

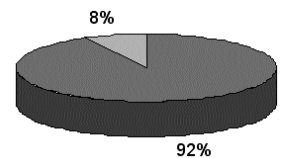
SI	29	76%
NO	9	24%



Pregunta 9:

¿Tiene adrenalina en su caja de emergencia?

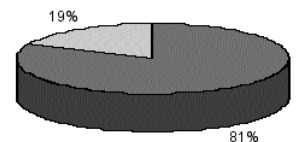
SI	35	92%
NO	3	8%



Pregunta 10:

¿Revisa periódicamente la fecha de vencimiento?

SI	31	81%
NO	7	19%



Programa Nacional de Formación para Residentes - PRORE

PRORE HOSPITAL DE NIÑOS

Los días 19, 20 y 21 de abril del corriente año, se llevó a cabo el Programa Nacional de Formación para Residentes (PRORE) en el Hospital de Niños de la Provincia de Córdoba. El mismo estuvo Coordinado por el Dr. Julio C. Orellana, Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de Córdoba.

Participaron un total de 43 asistentes.

PRORE HOSPITAL SAN ROQUE

Coordinado por la Dra. Susana de Barayazarra, Jefa del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital San Roque – CIDI -, los días 18, 20 y 27 de mayo de 2004, se llevó a cabo el Programa Nacional de Formación para Residentes - PRORE -, en el Hospital San Roque.

En esta oportunidad participaron un total de 23 asistentes.

Asamblea General Ordinaria

La Comisión Directiva de la Asociación de Asma Alergia e Inmunología de Córdoba – ASOCIACION CIVIL- conforme a sus atribuciones y obligaciones, según Art. 20* puntos c y h del Estatuto, convocó a todos sus socios, Titulares y Adherentes, a ASAMBLEA GENERAL ORDINARIA a realizarse el día Martes 15 de Junio, a las 20:30 hs. en el aula A del Círculo Médico de Córdoba – Ambrosio Olmos 820 -.

El ORDEN DEL DIA fue el siguiente: consideración, aprobación o modificación de la MEMORIA, BALANCE GENERAL e INFORME DE LA JUNTA REVISORA DE CUENTAS correspondiente al primer ejercicio (año 2003) de la Asociación de Asma Alergia e Inmunología de Córdoba – ASOCIACION CIVIL – Personería Jurídica RES. N° 023 "A" / 94.

Aprovechamos la oportunidad para comunicar que continúa a disposición de los socios la Memoria, Balance e Informe del órgano de fiscalización, en la oficina de la AAAIC para su lectura.

* Art. 20 "Son atribuciones y obligaciones de la Comisión Directiva..." Punto.. "c)- Convocar a Asambleas..."; punto ... " h)- Presentar a la asamblea General Ordinaria la Memoria, Balance General, Inventario, Cuenta de gastos y Recursos e Informe de la Comisión Revisora de Cuentas. Todos esos documentos deberán ser puestos en conocimiento de los socios con la anticipación requerida por el artículo 36 para la convocatoria a Asamblea General Ordinaria....".

* Art. 36 "Las Asambleas generales serán convocadas con una antelación mayor a los treinta (30) días y se informará a los asociados mediante transparente en la Sede Social y/o circulares a domicilio, debiéndose expresar fecha, hora, lugar de celebración y orden del día a considerar. Con la misma antelación deberá ponerse a disposición de los asociados, en el local social, la Memoria, Balance General, Inventario, Cuenta de Gastos y Recursos e Informe del órgano de fiscalización. Asimismo, toda convocatoria a asamblea deberá publicarse en el Boletín Oficial de la Provincia por el término de tres días y comunicarse a las autoridades competentes en la forma y término previstos en disposiciones legales en vigencia."

Curso Trienal de Postgrado para la formación de especialistas en alergia e Inmunología

AUTORIDADES

COORDINADOR GENERAL: Dr. Juan Carlos Muiño

DIRECTOR: Dr. Jorge Saiel Álvarez

SECRETARIA: Dra. Silvia Missakian

Alumnos del Curso Teórico, para la formación de Especialistas en Alergia e Inmunología
Diecisiete (17) a saber:

- Dos (2) alumnos del Hospital Córdoba
- Dos (2) alumnos del Hospital de Niños de la santísima Trinidad de Córdoba
- Siete (7) alumnos del Hospital Nacional de Clínicas
- Dos (2) alumnos del Hospital San Roque
- Dos (2) alumnos del Hospital Nuestra Señora de la Misericordia
- Un (1) alumno del Hospital Tránsito Cáceres de Allende
- Un (1) alumno de la Universidad Católica de Córdoba

A partir del mes de Agosto se incorporarán los ingresantes luego del examen recientemente realizado en la Escuela de Graduados de la Universidad Nacional de Córdoba.

SECRETARÍA

La secretaría de la AAAIC cuenta con una dirección de correo electrónico para cualquier consulta:

secretaria_saic@fullzero.com.ar

Día Mundial del Asma

La Asociación de Asma Alergia e Inmunología de Córdoba – AAAIC – adhirió al DÍA MUNDIAL DEL ASMA, conmemorado el día 4 de mayo del 2004.

En el mundo hay cerca de 150 millones de personas con asma y en la Argentina se calcula que son 4 millones los asmáticos. Aunque parezca mentira un 30% de ellos no lo saben, no han sabido reconocerla, por lo tanto lejos están de saberse cuidar y se exponen a posibles situaciones de riesgo para su vida. Por ello, y como muestra de su

compromiso hacia la comunidad y con el objetivo de brindar mayor información sobre esta enfermedad que incide profundamente en la sociedad, nuestra Asociación ideó un **Programa de extensión a la comunidad declarado de interés municipal.**

El mismo, con ENTRADA LIBRE Y GRATUITA, constó de REUNIONES GRUPALES realizadas durante la SEMANA DEL 3 AL 7 DE MAYO del corriente año, en los diferentes Centros de Participación Comunal - CPC.

BIBLIOTECA

Recordamos que la AAAIC tiene a disposición de sus asociados los siguientes textos, entre otros:

- "The Journal of Allergy and Clinical Immunology"
- "American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine"
- Compilación del material de las Reuniones Científicas Ordinarias de la AAAIC de los años 1999, 2000, 2001, 2002 Y 2003.

• Colección de las publicaciones de la Revista de la AAAIC "Alergia e Inmunología Clínica".

Los mismos pueden ser consultados por los interesados en la secretaría de la AAAIC: Ambrosio Olmos 820 – Córdoba - en los horarios de: lunes, miércoles y viernes de 10:00 a 13:00 Hs / martes y jueves de 18:30 a 21:30 hs – teléfono 0351-4683134.

Comités para pautas de diagnóstico y tratamiento

La AAAIC ha organizado tres nuevos Comités para fijar PAUTAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO, con la intención de continuar formando grupos de estudio cuyos logros, además de presentarse en las Reuniones Científicas de la

AAAIC, serán publicados en la Revista Alergia e Inmunología Clínica. Los COMITÉS propuestos son:

- INMUNODEFICIENCIAS
- INMUNOTERAPIA
- ALERGIA ALIMENTARIA

Simposio Internacional

La AAAIC comunica que el 4,5,6 y 7 de Agosto de 2004 se llevará a cabo el "SIMPOSIO INTERNACIONAL DE INMUNOLOGÍA EN EL GERONTE". El mismo ha sido organizado por la ESCUELA DE GRADUADOS de la UNC, Cátedra de Alergia e Inmunología UNC, Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba, Asociación de Asma, Aler-

gia e Inmunología de Córdoba – Asociación Civil - y la Sociedad de Gerontología de Córdoba.

Tendrá lugar en el AULA ROJA de la Escuela de Graduados de la U.N.C y contará con la participación del Prof. Claudio Franceschi. Universidad de Bologna, invitado internacional.

Reglamento de Publicaciones

■ La presentación de trabajos originales, revisiones o comunicaciones breves - referidos a temas de alergia e inmunología clínica - debe remitirse a la sede del Círculo Médico de Córdoba (Comité Editor Revista Alergia e Inmunología Clínica, calle Ambrosio Olmos 820, CP 5000, Córdoba, Tel: 0351 4604313. E - mail: cirmecca@satlink.com), acompañado de una nota de solicitud de publicación donde el autor declarará su autenticidad y permiso de publicación, como así mismo hará constatar su domicilio, teléfono, correo electrónico, etc. El Comité Editorial se reserva el derecho de inclusión y estilo de publicación del trabajo presentado, resoluciones ambas que serán comunicadas en su debido momento al autor. Las opiniones vertidas en el trabajo no necesariamente serán compartidas por la Revista.

Presentación

1. Constará de 1 (uno) original y 3 (tres) copias - numeradas a partir de carátula - en papel formato A4 (21 cm x 29.7 cm), escrito a doble espacio y marginado en su totalidad a 2.5 cm.
2. Archivo del contenido en el punto 1 copiado en 2 (dos) diskettes 3 1/2 - uno original y otro back up- . Los textos deben guardarse en formato Word o RTF.
3. Para las imágenes deben enviarse negativos, diapositivas, foto papel o impresos de alta calidad. También se podrán enviar archivos de las imágenes en formato TIF o JPG, en alta resolución.
4. Todos los cuadros, tablas, ilustraciones y fotos deben estar claramente referenciados en el texto.
5. El autor debe asegurarse que el manuscrito coincida exactamente con el diskette. El mismo debe estar rotulado con el nombre del autor y nombre del trabajo.

Cómo ordenar el manuscrito

1. Título. Se debe presentar en hoja aparte, a modo de carátula. El mismo debe ser conciso y descriptivo (no aclarativo). Seguidamente, nombre del / los autor / es, profesión, lugar de realización del trabajo, asimismo dirección del autor a quien debe enviarse las comunicaciones sobre la publicación y, por último, financiación del estudio (ej.: autofinanciado, laboratorio, etc.).
2. Palabras clave. Irán en castellano e inglés. De 3 a 10 palabras claves o frases cortas. Colocadas al final del resumen.
3. Resumen y summary. El mismo - en español e inglés - no deberá contar con más de 250 palabras. Constará de cuatro párrafos: antecedentes, métodos, resultados y conclusiones. Éstos no contendrán abreviaturas.
4. Introducción. Razón y objetivo del trabajo.
5. Material y método o pacientes y método. Descripción de instrumental utilizado y metodología, en forma concisa y clara. Se recomienda que además de los valores P se incorporen los intervalos de confianza (IC) cuando fuera necesario.
6. Resultados. Descriptos en forma ordenada.
7. Discusión. Análisis e interpretación con el fin de entablar relación con otros trabajos.
8. Conclusiones. El significado de los resultados del trabajo.
9. Bibliografía. Las referencias bibliográficas deben presentarse en hoja aparte.

Se presentarán correlativamente, según su orden de aparición en el texto. Figurarán los apellidos y las letras iniciales de los nombres de todos los autores separados por comas, el título completo del trabajo en su idioma original, el nombre abreviado de la Revista según normas del "Index Medicus", el año separado por

punto y coma el volumen y separado por dos puntas, la página.

Ejemplo:

- Pérez R. Toni, Sánchez M, Cabalo S. Anticuerpos antinucleares en Lupus

Eritematoso. *N Engl J Med* 1979; 301 : 1348-5.

Cuando la cita provenga de un libro figurará primero el apellido e inicial de los autores, título en idioma original, ciudad, editorial, año y página de la cita.

- Abreviaturas y símbolos. A figurar en el comienzo del trabajo, en recuadro sin número, según recomendaciones del sistema internacional. Las más usuales:

metro	m	centímetro	cm	milímetro	mm
micrómetro	um	kilogramo	Kg	gramo(gr)	g
miligramo	mg	microgramo	ug	nanogramo	ng
picogramo	pg	litro	l	mililitro	ml
centímetro cúbico	Cm ³	microlitro	ul	milímetro cúbico	mm ³
equivalente	Eq	milequivalente	mEq	día	día
hora	h	minuto	min	mol	mol
metro cuadrado	m ²	segundo (seg)	s	micrón	μ

Los símbolos no poseen plural (10 min sí, 10 mins no).

- Nombres de drogas. Deben usarse los nombres genéricos.
- Permiso. Materiales de otras fuentes deben acompañarse de carta de permiso de publicación del autor.
- Revisión. Los manuscritos serán revisados por el Comité Editorial, pudiendo ser enviados a revisores externos. La aceptación de publicación será comunicada al autor.
Esta guía se corresponde al "Uniform Requirements for Manuscripts to Biomedical Journals". La misma aparece en *N Engl J Med* 1997; 336:309-15.
- El Comité Editorial será estricto en el cumplimiento de este reglamento.
- La fecha de aceptación y recepción del trabajo figurarán al pie de su primera página.

Revise su trabajo antes de enviarlo:

1. Carta de presentación del trabajo con firma de los autores.
2. Original y tres copias del informa más diskette por duplicado que debe coincidir exactamente con el original impreso.
3. Portada con los nombres completos y apellido / s del / los autor / es.
4. Dirección y teléfono de la institución y particular del autor de la correspondencia.
5. Nombre de la institución en la que se realizó el trabajo.
6. Financiación.
7. Título en castellano e inglés.
8. Palabras clave en castellano e inglés..