

IMAGEN DE PORTADA:

Es un CARPINTERO REAL (colaptes melanolaemus). Tiene una talla de 25 cm. Es de muy frecuente observación. Habita montes, zonas abiertas, parques y jardines. Es una hembra por la línea malar oscura, el macho la tiene de color rojo.

El pájaro carpintero pertenece a la familia Picidae. Hay varios pájaros carpinteros: el BLANCO, DEL CARDÓN, BATARAZ CHICO, REAL, CAMPESTRE, NEGRO y LOMO BLANCO.

*Agradecemos la foto a
Mariano Baralla*

Alergia

VOLUMEN 31
N° 1-2
AÑO 2012

e Inmunología Clínica de Córdoba

Sumario

EDITORIAL

“Como decíamos ayer”

5

ARTICULOS DE REVISION

Claves para el manejo práctico de la tos crónica en pediatría.

6

Keys for practical management of chronic cough in childhood

Ricardo J. Saranz, Alejandro Lozano, Natalia Lozano, Luciano Ianiero.

Alergia al látex

14

Latex allergy

Martínez Estefanía, Siri Lorena, Garibotto Trinidad, Felipoff Dora.

Lactosa, lactasa y el problema de la intolerancia.

20

Primera parte: Importancia nutricional de la lactosa

Lactose, lactase and the problem of intolerance.

Part One: Importance of lactose nutritional

Ana Lia Felipoff, María Esther Río.

ARTICULO ORIGINAL

Inmunoterapia con alérgenos en niños menores de 5 años
con asma bronquial (Resumen de Tesis Doctoral)

26

Allergen immunotherapy in under 5 children with asthma (Doctoral Thesis Abstract)

Skrie, Víctor Claudio.

IMAGENES EN MEDICINA

Síndrome de Pulmón Hipogénético

38

Dra. Laura I. Puentes; Dr. Jorge S. Álvarez.

DE INTERES MEDICO

ADVERTENCIAS

40

Claudia Roitter - Magister en Farmacoepidemiología

Jorge S. Álvarez - Doctor en Medicina y Cirugía

COMITÉ EDITORIAL 2012

Editor:

Dra. Dora Felipof de Arab

Co-Editor:

Dra. Olga Vázquez

COMITE CONSULTIVO 2012

Dr. Osvaldo E. Kahn
Prof. Dr. Guillermo E. Lucena
Dra. Gladi P. de Barrionuevo
Dr. Raimundo Camps
Dr. Luis A. Giraudo
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. Ricardo Setto
Dra. María C. Minervini
Dra. Cecilia M. Patiño
Dr. Jorge S. Alvarez
Dr. Ricardo J. Saranz
Dra. Silvana Corelli
Dra. Cristina Daraio
Dr. Julio Orellana
Dra. Dora Felipoff de Arab
Dra. Susana De Barayazarra
Dra. Alejandra Vich
Dra. Marta Sancho



Secretaría AAAIC

Círculo Médico de Córdoba
Ambrosio Olmos 820 (X5000JGQ)
Córdoba - Argentina - Tel: 54 351 4683134
e-mail: secretaria@cordobalergia.com

COMISIÓN DIRECTIVA AAAIC 2011/2012

Presidente:

Dra. Olga Vázquez

Vicepresidente:

Dr. Fernando Gambarte

Secretaría de Actas y Biblioteca:

Dra. Marta Sancho

Secretaría Científica:

Dra. Mónica Marocco

Tesorería:

Dra. Gabriela Targi

Secretaría del Interior:

Dra. María Teresa Serra

Secretaría de Prensa y Difusión:

Dr. Julio Orellana

Vocales:

Dra. Beatriz Amuchástegui
Dr. Denis Charles
Dr. Juan Carlos Muiño

Comisión Revisora de Cuentas

TITULAR	Dra. Cristina Daraio
TITULAR	Dra. Alejandra Vich
SUPLENTE	Dr. Ricardo Saranz

Junta Electoral

TITULAR	Dr. Jorge Alvarez
SUPLENTE	Dra. Dora Arab

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/biblio/index.html>

ARTE Y DIAGRAMACIÓN

BUNKERCREATIVO
ESPACIO DE IDEAS

Cel: 155383167 / E-mail: camael13@hotmail.com

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

Editorial

“Como decíamos ayer”

Recordando al ilustre **Fray Luis de León** (1528-1591), que la pronunció para dirigirse a sus alumnos de la Universidad de Salamanca al reincorporarse a la actividad docente tras pasarse 5 años encarcelado en una prisión de la Inquisición, utilizamos esta frase para asumir con alegría nuestro retorno a la dirección de la revista, planeando llevarla a cabo de la mejor manera. Para ello contamos con la colaboración de la Comisión Directiva de la Asociación de Asma, Alergia e Inmunología de Córdoba y esperamos el apoyo de todos ustedes.

En la organización de las distintas secciones: científica, técnica, culturales,... recibiremos con agrado las contribuciones que nos hagan llegar, serán valoradas y en la publicación se priorizará la seriedad e importancia.

Nos haremos eco de temas de actualidad, humanísticas, sociales deportivas, disponemos una columna para evocar a personajes olvidados como la que hoy publicamos y a quien nuestra historia le quedó debiendo algo.

Habrà una sección para recibir sugerencias y aportes de temas culturales, literarios, musicales, eventos, etc.

Esperamos que con esfuerzo y responsabilidad habremos de honrar la tarea encomendada.

Dora Felipoff de Arab

Claves para el manejo práctico de la tos crónica en pediatría

Keys for practical management of chronic cough in childhood

Ricardo J. Saranz *, Alejandro Lozano *, Natalia Lozano *, Luciano Ianiero *

■ Resumen

La tos es un mecanismo defensivo fisiológico que contribuye a liberar a la vía aérea de material extraño y generalmente es consecuencia de procesos breves y autolimitados. La tos crónica, definida, por su persistencia por más de 8 semanas, debe obligar al pediatra clínico a agudizar su ingenio en busca del diagnóstico etiológico.

Una cuidadosa historia clínica y un examen físico detallado son los pilares fundamentales del diagnóstico; la indicación de estudios complementarios dependerá de los resultados de la valoración clínica inicial.

La exacta identificación etiológica de la tos crónica debe ser seguida por un tratamiento específico. El abordaje sintomático con antitusivos y mucolíticos es excepcionalmente necesario, generalmente decepcionante y no exento de efectos tóxicos. Es imperativo evitar la masiva prescripción de estos fármacos puesto que en la mayoría de los casos propende a la prolongación del síntoma con la consecuente alteración de la calidad de vida de los niños.

■ Summary

Cough is a physiological defense mechanism to help clear excessive secretions and foreign material from the airways and is usually short and therefore self-limiting process. Chronic cough, defined by its persistence for more than 8 weeks, is a real clinical challenge for pediatricians who should focus their efforts in search for etiological diagnosis.

A careful medical history and physical examination are the mainstays of diagnosis; the indication of further studies depends on the results of initial clinical assessment.

The exact etiological identification of chronic cough must be followed by specific treatment. The symptomatic approach with over the counter medications such as antitussives and mucolytic drugs is exceptionally necessary and generally disappointing because they may have toxic effects. Is imperative to avoid the massive prescription of these drugs because in most cases tends to prolongation of symptoms with a consequent impact on the quality of life of children.

Para citar este artículo:

Ricardo J. Saranz, Alejandro Lozano, Natalia Lozano, Luciano Ianiero. Claves para el manejo práctico de la tos crónica en pediatría. *Alerg Immunol Clin* 2012; 31 (1-2):6-13.

*Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola
Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

■ Correspondencia:

Dr. Ricardo J. Saranz.
Servicio de Alergia e Inmunología- Clínica Universitaria Reina Fabiola. Oncativo 1248 - X5004FHP- Córdoba, Argentina.
e-mail: rsaranz@arnet.com.ar

■ Palabras Clave:

Tos, infancia, asma, rinitis, reflujo gastroesofágico.

■ Key words:

Cough, childhood, asthma, rhinitis, gastroesophageal reflux.

Definición y conceptos generales

La tos es un reflejo fisiológico complejo que protege a la vía respiratoria de injurias químicas, mecánicas y térmicas, y que consiste en una espiración violenta con el objetivo de liberar a las vías aéreas de conducción de

secreciones y material extraño. No obstante, por su evolución crónica o intensidad, puede transformarse en un síntoma pernicioso y molesto que logra afectar seriamente la calidad de vida del niño y su familia.^{1,2}

Es de gran utilidad clínica definir la tos de acuerdo a su duración, su asociación con causas específicas o no y por su respuesta a la terapéutica racionalmente indicada (tabla 1). La tos crónica en Pediatría se define como aquella que persiste por más de 8 semanas.^{3,4} No es una enfermedad “*per se*”, sino un síntoma cardinal de numerosas patologías respiratorias y no respiratorias⁴⁻⁷ y es responsable de un alto número de consultas en la práctica clínica.²

La evaluación y diagnóstico de la tos de presentación crónica en pediatría requiere del adecuado conocimiento de las posibles causas responsables.⁸⁻¹⁰ Por lo tanto, la precisa identificación de la causa es prioritaria para la realización de un tratamiento etiológico, evitando el abordaje sintomático con antitusivos o expectorantes que, en la mayoría de las veces, resultan decepcionantes y no exentos de riesgos adictivos y efectos colaterales perjudiciales para el niño.¹¹⁻¹³

2) *El mecanismo reflejo de la tos es muy complejo y consiste de cinco componentes: a) receptores de la tos; b) nervios aferentes; c) centro medular; d) nervios eferentes y e) músculos efectores.*

Los receptores se distribuyen a lo largo de todo el tracto respiratorio y en localizaciones extrarrespiratorias (oído externo, estómago, pericardio y diafragma).¹⁴ Existen receptores irritativos de rápida adaptación (principalmente concentrados en la vía aérea de mayor calibre en el lado luminal de la membrana basal, cercanos a las cilias del epitelio pseudoestratificado), receptores mecánicos sensibles a cambios en el calibre de la vía aérea y receptores químicos sensibles a gases y humos.^{14,15}

Las vías aferentes respetan su origen en la variada localización de los receptores mencionados; los impulsos laríngeos lo hacen a través del nervio homónimo mientras que los traqueobronquiales transcurren a través del nervio vago, siendo las fibras mielinizadas de alta velocidad de conducción las más importantes en la mediación del estímulo centrípeto. El nervio frénico es responsable de la conducción de los estímulos originados en diafragma y pericardio y el trigémino los de nariz y senos paranasales hacia el **centro de la tos**.^{15,16}

Tabla 1: Definición de los diferentes tipos de tos

Tipo de tos	Definición
Aguda	Tos de menos de 3 semanas de duración
Sub-aguda	Tos que se prolonga entre 3 y 8 semanas
Crónica	Tos de más de 8 semanas de duración
Recurrente	Episodios de tos (≥ 2 por año) que pueden durar más de 1 o 2 semanas, no asociadas a resfriados comunes
Específica	Tos asociada a una causa reconocida
No específica	Tos no asociada a una causa reconocida
Refractaria	Tos que persiste a pesar del tratamiento

Anatomía del reflejo de la tos

Conceptos clave:

1) *La tos es parte integral del sistema defensivo del árbol respiratorio junto con el clearance mucociliar, los macrófagos alveolares y el sistema inmune cognitivo.*

La evaluación y diagnóstico de la tos de presentación crónica en pediatría requiere del adecuado conocimiento de las posibles causas responsables

El **centro integrador se encuentra a nivel medular** aunque su existencia es controvertida.

La respuesta eferente - efectora es transmitida hacia los músculos espiratorios y diafragma por el nervio motor espinal y el frénico y hacia la laringe por las ramas recurrentes del vago. Terminaciones del parasimpático abastecen tráquea y bronquios y por su efecto de contracción del músculo liso contribuyen al esfuerzo de la tos por estrechamiento de la vía aérea y consecuente aumento de la velocidad del flujo.¹⁵

Etiología

Conceptos clave:

1) Las causas de tos crónica difieren entre el niño y el adulto y, en pediatría, las causas pueden ser distintas según sea lactante, preescolar, escolar o adolescente.

2) El espectro etiológico puede incluir una o más causas coexistentes.

Existen numerosas causas de tos crónica, como consecuencia de la interacción de los mecanismos que se resumen en la figura 1.

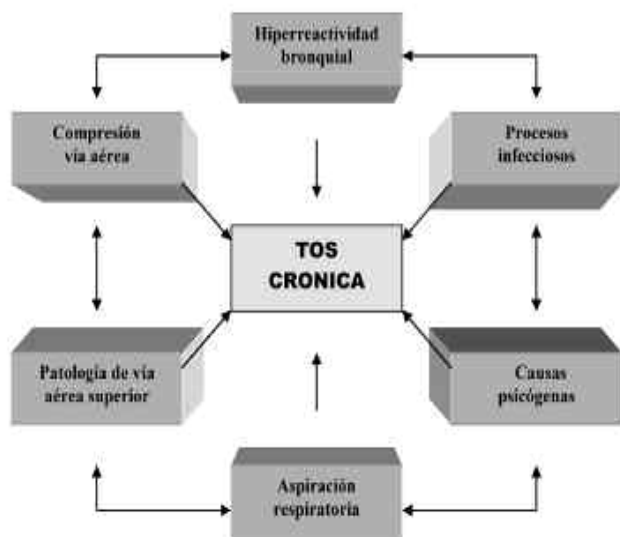


Figura 1: Interacción de factores etiológicos en la tos crónica.

La causa de la tos puede variar según la edad.^{9,17,18} En la **lactancia**, si el inicio es precoz en la vida, sugiere la presencia de anomalías congénitas como *fístula traqueoesofágica*, *anillo vascular*, *arteria innominada*, *trastornos neuromusculares* y otras anomalías o malformaciones de las vías aéreas. *Infecciones virales*, por clamidia, *Bordetella pertussis*, micobacterias (tuberculosis) y otras bacterias no deben soslayarse al igual que la posibilidad de *reflujo gastroesofágico (RGE)*, *asma “tos equivalente”* y *fibrosis quística*.

En la edad **preescolar**, el *síndrome de tos asociado a patología de vía aérea superior (UACS)* (*rinosinusitis*, *adenoiditis*, *infección e inflamación del anillo linfático de Waldeyer*,

etc.) y por efectos del humo del cigarrillo (*fumador pasivo*) se agrega a la gama de causas anteriormente mencionadas. La posibilidad de *asma (tos “asma variante”)* adquiere a esta edad singular relevancia proyectándose a edades posteriores de la vida. La tos ocasionada por la *aspiración de cuerpo extraño*, si bien puede ser típicamente paroxística, puede existir un retraso en su comienzo y revestir la calidad de crónica. La *bronquitis bacteriana prolongada*, recientemente descrita, se caracteriza por tos crónica productiva ocasionada por *M. Catarrhalis*, *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae*, que característicamente se resuelve con el uso de Amoxicilina/ Acido Clavulánico o Claritromicina por dos semanas.^{9,19}

En la **edad escolar y adolescencia**, la *rinosinusitis con descarga post nasal (UACS)* es la causa principal; la *tos “asma equivalente”*, exacerbada por el hábito de fumar y, eventualmente la *tos psicógena*, que característicamente calma durante sueño, adquieren también relevancia y deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial etiológico de este frecuente síntoma.^{20,21}

Un resumen de las causas de tos crónica por edad en pediatría se observan en la tabla 2.

Las causas de tos crónica difieren entre el niño y el adulto y, en pediatría, las causas pueden ser distintas según sea lactante, preescolar, escolar o adolescente.

Tabla 2: Causas de tos crónica por edad

Lactancia	Preescolar	Escolar y Adolescencia
<ul style="list-style-type: none"> <i>Anomalías congénitas</i> Fístula traqueoesofágica Anillo vascular Malformación vías aéreas Trastornos neuro-musculares <i>Infecciones</i> Viral Bacteriana Mycobacteria (TBC) Clamidia <i>Asma</i> <i>Reflujo gastroesofágico (RGE)</i> <i>Fibrosis quística</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Infecciones</i> Bacteriana Viral Mycoplasma TBC <i>Rinosinusitis (UACS)</i> <i>Asma</i> <i>RGE</i> <i>Cuerpo extraño</i> <i>Irritativa</i> Fumador pasivo <i>Fibrosis quística</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Asma</i> <i>Rinosinusitis (UACS)</i> <i>Psicógena</i> <i>RGE</i> <i>Infecciones</i> TBC Mycoplasma <i>Irritativa</i> Hábito de fumar Polución ambiental

Diagnóstico

Conceptos clave:

1) Una cuidadosa historia clínica y examen físico, son los pilares diagnósticos fundamentales.

2) La comprobación de una causa no necesariamente significa que sea responsable de la tos.

3) La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de los diferentes métodos diagnósticos deben ser adecuadamente considerados.

4) Una prueba diagnóstica solo tiene consistencia si existe resolución de la tos con la terapéutica específica.

5) La necesidad de estudios costosos o riesgosos, debe ser siempre avalada por una historia clínica que así lo sugiera.

La **anamnesis** deberá detectar y caracterizar el tiempo de comienzo y evolución, tipo de tos, ritmo horario, factores agravantes y desencadenantes, producción y calidad del esputo y la presencia de síntomas asociados.^{4,10} Signos orientadores y desarrollo y crecimiento del niño serán valorados mediante un detallado **examen físico** (tabla 3).⁵

En especial en la infancia, deberá considerarse la historia neonatal y alimentaria, hábito de llevar a la boca cuerpos extraños, y antecedentes personales y familiares de alergia. El pediatra deberá revisar vacunaciones realizadas, presencia de irritantes y alérgenos hogareños y

medicaciones prescritas (dosis, duración del tratamiento, cumplimiento y respuesta obtenida).³

La tos asociada al *asma* es típicamente nocturna y exacerbada por el aire frío, irritantes, alérgenos y el ejercicio.^{1,22} Puede ser la única manifestación por mucho tiempo y retrasar su definitivo diagnóstico. El conocimiento de antecedentes personales y familiares de atopia pueden ser orientadores.¹

La necesidad de estudios costosos o riesgosos, debe ser siempre avalada por una historia clínica que así lo sugiera

La existencia de tos crónica asociada con espectora-ción purulenta es indicativa de *bronquiectasias*, *enfermedad supurativa pulmonar* o *fibrosis quística*.¹⁹ La asociación con diarrea crónica, fallo de crecimiento, poliposis nasal y/o dedos “en palillo de tambor”, es fuerte evidencia a favor de *enfermedad fibroquística*.

En el niño con descarga postnasal acusa frecuentemente obstrucción nasal, halitosis y rinorrea mucopurulenta. Cefalea persistente y eventualmente, dolor facial y alrededor de los ojos, son síntomas sugestivos de sinusitis.²³ El antecedente de síndrome febril recurrente con malestar general y tos generalmente productiva obliga a indagar acerca de contactos y sospechar *tuberculosis*.

En los *síndromes aspirativos* la tos puede ligarse a

regurgitación y ahogos, y exacerbarse durante o después de la alimentación. En ocasiones, se auscultan sibilancias y crepitantes basales.²⁴ Finalmente, la *tos psicógena* es improductiva, suele calmar en el horario del sueño, su diagnóstico es por exclusión y no mejora con drogas antitusivas.²¹

La solicitud de **estudios complementarios** deberá ser cuidadosamente valorada por el pediatra y dependerá de la valoración clínica inicial.^{8,10}

Una radiografía de tórax es el primer estudio indicado; debe realizarse en casi todos los casos y nos permitirá valorar la existencia de causa orgánica pulmonar de tos y es guía para el algo-

Tabla 3: Síntomas y signos asociados a causas específicas de tos crónica en la infancia

Síntoma/signo	Posible etiología
Hallazgos auscultatorios	Asma, bronquitis, cuerpo extraño, aspiración, anomalías congénitas
Soplo cardíaco	Enfermedad cardíaca
Dolor torácico	Asma, pleuritis
Deformidad torácica	Enfermedad pulmonar crónica severa
Tos productiva	Bronquitis crónica, enf. supurativa pulmonar, fibrosis quística
Dedos hipocráticos	Enfermedad supurativa pulmonar, fibrosis quística
Disnea de reposo o esfuerzo	Enfermedad de la vía aérea o parénquima pulmonar, enfermedad cardíaca
Retraso de crecimiento	Enfermedad pulmonar o cardíaca grave, fibrosis quística
Dificultades deglutorias	Reflujo gastroesofágico, aspiración primaria
Inmunodeficiencia	Enfermedad supurativa pulmonar, infecciones atípicas
Neumonía recurrente	Inmunodeficiencia, anomalías congénitas del pulmón, fístula traqueo-esofágica
Uso de fármacos	Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA)
Hemoptisis	Enf. supurativa pulmonar, anomalías vasculares, bronquitis

ritmo de estudios complementarios posteriores.^{3,5} Si la radiografía de tórax es anormal (ej.: presencia de sombras localizadas o infiltrados difusos) se debe recurrir a técnicas más complejas de diagnóstico por imágenes, cultivo y citología de esputo y/o, finalmente, una broncoscopia diagnóstica.^{4,5}

En niños mayores de 6 años, una espirometría puede contribuir a la detección de obstrucción bronquial reversible, compatible con diagnóstico de asma.^{1,4,22} Si fuere normal con fuerte sospecha de asma, es mandatoria una prueba de provocación bronquial, considerando la sensibilidad y especificidad del método empleado para optimizar su utilidad diagnóstica.^{3,25}

Una radiografía de senos paranasales tiene baja especificidad diagnóstica, lo que se mejora significativamente en combinación con los hallazgos clínicos para la determinación etiológica del *síndrome de tos asociado a patología de vía aérea superior* (UACS).²³ Una tomografía computada de senos paranasales no es rutinariamente recomendada para evaluar sinusitis, aunque aporta mayor precisión diagnóstica.^{4,6, 23}

Una radiografía de senos paranasales tiene baja especificidad diagnóstica, lo que se mejora significativamente en combinación con los hallazgos clínicos para la determinación etiológica del síndrome de tos asociado a patología de vía aérea superior (UACS).

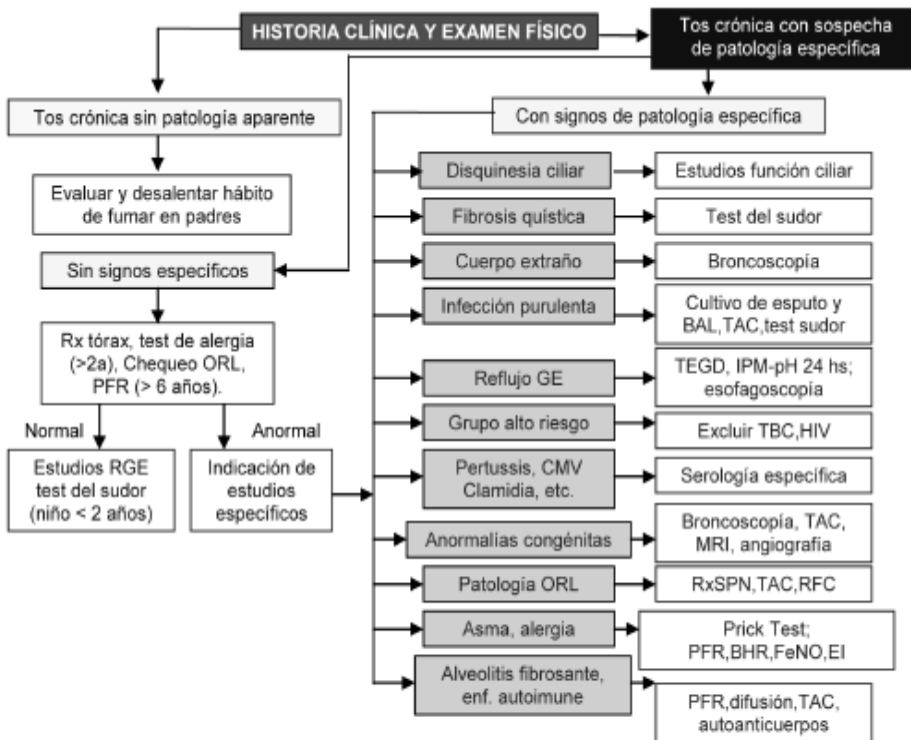
La fibroscopia rinofaringolaríngea puede contribuir a detectar patologías orgánicas de la vía aérea superior y signos indirectos de reflujo laringofaríngeo que pueden ser responsables etiológicos de la tos.^{23,24}

La ingesta baritada (tránsito esofagogastroduodenal) permite examinar RGE, cuerpos extraños en esófago, fístulas traqueoesofágicas y compresiones exógenas del esófago. El RGE y/o reflujo laringofaríngeo debieran ser sospechados en todos los casos de tos variante de causa no determinada.²⁴ Para esta instancia, puede ser útil el monitoreo de pH esofágico de 24 horas, aunque un estudio normal no descarta reflujo no ácido como causa de tos asociada, el cual puede ser detectado por impedanciometría.^{3,26}

La valoración alérgica (pruebas cutáneas de lectura inmediata con alérgenos, dosaje de inmunoglobulinas, etc.) deberá reservarse al especialista para su adecuada interpretación.³

El estudio de sensibilidad tuberculínica -PPD- es imprescindible si se detectaran antecedentes epidemiológicos de contactos de tuberculosis, incluyendo a todo el grupo familiar si fuere necesario.

Una secuencia diagnóstica aproximada para la tos crónica en la infancia se observa en la figura 2.



BAL: Lavado broncoalveolar; RGE: Reflujo gastro-esofágico; TEGD:Tránsito esofagogastroduodenal; IMP: Impedanciometría de doble canal; MRI:Resonancia magnética; RFC: Rinofibroscopia; PFR:Prueba funcional respiratoria; BHR: Estudio de reactividad bronquial; ENO: Oxido nítrico exhalado; EI: Estudio de esputo inducido.

Figura 2: Algoritmo sugerido para el diagnóstico de tos crónica en pediatría (Modificado de de Jongste JC⁵)

Tratamiento

Conceptos clave:

1) *El tratamiento de la tos crónica tiene mayor posibilidad de éxito cuando se identifica la causa precisa y es específicamente abordada.*

2) *Antes de indicar cualquier medicación sintomática, el pediatra debería realizar una exhaustiva investigación causal del síntoma.*

3) *El análisis de la evidencia según el sistema GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) establece, actualmente, fortalezas de recomendaciones terapéuticas más precisas.*^{18,27,28}

En los umbrales del siglo XX, Chevallier Jackson sostenía que “*la tos es el perro guardián de los pulmones que los protege de intrusos externos dañosos y de enemigos internos. No obstante, los médicos, a menudo, nos empeñamos en indicar fármacos que duermen al perro guardián cuando más lo necesitamos*”.²⁹ Este autor consideraba la tos como un mecanismo fisiológico de defensa del organismo y que los médicos, ya en ese entonces, estaban más empeñados, erróneamente, en el tratamiento del síntoma que en la identificación del origen del mismo, lo que aun ocurre en la actualidad.³⁰

Los objetivos del tratamiento de la tos crónica se resumen en el siguiente orden:

- 1.- Remover el agente causal o irritante.
- 2.- Movilizar y facilitar la expectoración.
- 3.- Suprimir la estimulación de receptores periféricos.
- 4.- Deprimir el centro de la tos.

Tratamiento de la tos crónica con causa identificada

a La tos crónica debida a **asma** requiere tratamiento broncodilatador, antileucotrienos y/o esteroides por vía inhalatoria.²² Debieran acompañarse de medidas de evitación de alérgenos e irritantes (ej.: humo de cigarrillo) (fortaleza de recomendación GRADE: **fuerte**).¹⁸

b. Tos asociada a **rinitis alérgica** (como parte del síndrome UACS): Evitación de alérgenos, antihistamínicos y esteroides nasales (fortaleza de recomendación GRADE: **débil**).¹⁸ Si existe sinusitis bacteriana demostrada es imperativa la terapia con antibióticos.²³

c. En la tos causada por **reflujo gastroesofágico** el ensayo empírico con inhibidores de la bomba de protones por 8 a 12 semanas **no goza de recomendación específico**

ca de GRADE en niños.^{18,31} La fundoplicatura laparoscópica no es aconsejada para el alivio de la tos por RGE.¹⁸

d. Para la tos producida por **bronquitis bacteriana prolongada** es útil la antibioticoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico o claritromicina **por 2 a 6 semanas** (fortaleza de recomendación GRADE: **fuerte**).^{9,18,19} La terapia antituberculosa debe indicarse frente al diagnóstico confirmado de TBC. Las causas virales más comunes de infección respiratoria generalmente son autolimitadas.³

e. La **tos psicogénica** requiere la exploración detallada de la situación y dinámica familiar y de las circunstancias de stress que envuelven ese ámbito y el escolar. Puede requerir un abordaje psicológico.^{3,4,18,21}

f. Para **cualquier tipo de tos** la cesación del hábito de fumar de los padres tiene la **mayor fortaleza de recomendación** según GRADE.^{3,4,18}

“la tos es el perro guardián de los pulmones que los protege de intrusos externos dañosos y de enemigos internos. No obstante, los médicos, a menudo, nos empeñamos en indicar fármacos que duermen al perro guardián cuando más lo necesitamos”

Tos crónica sin causa identificada: ¿Es útil el tratamiento sintomático?

Conceptos clave:

1) *En determinadas ocasiones, la causa de la tos no puede ser precisada o se presentan efectos perjudiciales como dolor torácico, fatiga, vómitos, cefaleas o disturbios del sueño, por lo que puede ser necesario un tratamiento sintomático.*

2) *La terapia no específica tiende a producir un alivio del síntoma cuando la tos no sirve para fines fisiológicos, como ocurre, por ejemplo en la tos irritativa, seca y prolongada post viral o para evitar esas complicaciones o efectos perniciosos.*

3) *La tos productiva no debiera ser suprimida, puesto que la retención de secreciones puede llevar a una prolongación de la enfermedad de base y consecuentemente, del síntoma.*

4) *Muchas combinaciones terapéuticas usadas en el tratamiento sintomático de la tos, (ej.: antitusivos y*

mucolíticos) carecen de sentido puesto que sus componentes tienen efectos contrapuestos y por la posibilidad de efectos colaterales, tóxicos o adictivos.

Drogas antitusivas: Existe una amplia variedad de presentaciones comerciales de **fármacos antitusivos**, que se clasifican de acuerdo a su sitio de acción. Agentes narcóticos y no narcóticos de acción central actúan deprimiendo el centro medular integrador del reflejo, mientras que los de acción periférica deprimen o anestesian los receptores donde se origina el reflejo tusígeno.

Los antitusivos de acción central son los más ampliamente usados y difundidos. La **codeína**, antitusivo narcótico por excelencia, es uno de los mejores y más potentes supresores de la tos. No obstante debe usarse el menor tiempo posible por la posibilidad de efectos adictivos.¹¹ Es usualmente bien tolerado, pero puede producir sedación, mareos, sueño, síntomas de intolerancia digestiva y sequedad bucal.¹²

La tos productiva no debiera ser suprimida, puesto que la retención de secreciones puede llevar a una prolongación de la enfermedad de base y consecuentemente, del síntoma

Derivados sintéticos de codeína y morfina, como **oxicodona** e **hidrocodona**, pueden hallarse en numerosos preparados, poseen alta eficacia pero pueden tener los mismos efectos colaterales que sus drogas madres. Para todos los casos existe según GRADE una **fuerte recomendación en contra de su uso**.¹⁸

De los antitusivos no narcóticos, el **dextrometorfano** es el más relevante, y parece ser equipotente con la codeína, actuando a nivel central.^{11,32} Es mejor tolerado pero, en ocasiones tiene efectos gastrointestinales indeseables, aunque, a las dosis recomendadas, no produce sedación ni la depresión respiratoria que ocasiona la codeína y raramente genera adicción.¹³ **Noscapina**, **clofedianol** y **clobutinol** completan la lista de antitusivos no narcóticos, recomendables preferentemente en niños mayores de seis años.³²

Drogas mucolíticas y expectorantes: producen licuefacción del mucus, reducen la retención de secreciones, aumentan el clearance mucociliar por lo que se usan en pacientes con dificultades para expectorar secreciones

anormalmente viscosas. **Guaifenesina** y **compuestos iodados** están presentes en varios preparados comerciales, pero como son drogas que contienen iodo, tienen riesgo de producir hipotiroidismo, erupciones cutáneas y bucales. **N-acetilcisteína** interfiere las uniones disulfuro en el mucus disminuyendo marcadamente su viscosidad pero puede aumentar la hiperreactividad bronquial.³³ La **bromhexina** y el **ambroxol**, como mucolíticos más modernos, están disponibles en nuestra farmacopea, pero su efectividad no supera el rango medio de las drogas mencionadas más arriba.³² Minimizar el uso de mucolíticos y demulcentes goza de fuerte recomendación según GRADE.¹⁸

A pesar de estas advertencias, en la actualidad, las medicaciones sintomáticas para la tos, siguen siendo las más comúnmente recetadas por el médico y consumidas por nuestros pacientes.

Conclusiones

1. La tos es un síntoma cardinal de numerosas enfermedades respiratorias y no respiratorias. Tos crónica en pediatría es la que persiste por más de 8 semanas y requiere una evaluación diagnóstica ordenada y precisa.

2. Una cuidadosa historia clínica y un exhaustivo examen físico son los pilares fundamentales del diagnóstico.

3. En niños el espectro etiológico es diferente al del adulto con consecuentes implicancias terapéuticas.

4. Las causas de tos crónica en la infancia varían según la edad; las más frecuentes son *síndrome de tos relacionada a patología de vía aérea superior* (UACS), *asma “tos variante”* y *bronquitis bacteriana prolongada*.

5. La exacta identificación etiológica debe ser seguida por un tratamiento específico. Si este no resulta efectivo se deberán considerar las siguientes posibilidades:

- La causa es parcialmente identificada y subtratada.
- El diagnóstico es incorrecto.
- El tratamiento es erróneo.
- El paciente no cumple el tratamiento.

6. La terapéutica sintomática es excepcionalmente necesaria si la causa es convenientemente determinada. El tratamiento con antitusivos y mucolíticos es muchas veces decepcionante, no exento de efectos colaterales indeseables y solo deberán considerarse como adyuvante en caso de tos “irritativa” que no responda a una causa demostrable o como complemento de una terapia específica.

Bibliografía

1. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child* 1998; 79:411-414.
2. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, Sheffield JK, Stathis SL, Chang AB. What is the burden of chronic cough for families? *Chest* 2008;134:303-309.
3. Shields MD, Bush A, Everard M L, McKenzie S, Primhak R et al. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008;63(Suppl III):iii1-iii15.
4. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. *J Pediatr* 2010; 156:352-358.
5. de Jongste JC, Shields MD. Cough 2: Chronic cough in children. *Thorax* 2003; 58:998-1003.
6. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006;129:260-283.
7. Asiloy S, Bayram E, Agin H, Apa H, Can D et al. Evaluation of chronic cough in children. *Chest* 2008; 134:1122-1128.
8. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax* 2006;61:694-698.
9. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129:1132-1141.
10. Massie J. Cough in children: when does it matter? *Ped Respir Rev* 2006;7:9-14.
11. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Use of codeine and dextromethorphan-containing cough remedies in children. *Pediatrics* 1997;99: 918-920.
12. Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1: CD001831.
13. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications in children. *Pediatrics* 2008;121:783-787.
14. Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:59-70.
15. Canning BJ. Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006;129:33-47.
16. Mc Cool DF, Leith DE. Pathophysiology of cough. *Clin Chest Med* 1987;8:189-195.
17. Chow PY. Chronic cough in children. *Singapore Med J* 2004;45(10) : 462-468.
18. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Katelaris P, Kemp AS et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian Cough Guidelines summary statement. *MJA* 2010; 192: 265-271.
19. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 519-531.
20. Rank MA, Kelkar P, Oppenheimer JJ. Taming chronic cough. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:305-313.
21. Ramanuja S, Kelkar P. Habit cough. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:91-5.
22. Niimi A. Cough variant asthma: A major cause of chronic cough. *Clin Pulm Med* 2008;15: 189-196.
23. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome). ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:63S-71S.
24. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:80S-94S.
25. van Asperen PP. Cough and asthma. *Ped Respir Rev* 2006; 7:26-30.
26. El-Sayed Ali M. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis and treatment of a controversial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:28-33.
27. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008; 337: a744.
28. Terracciano L, Brozekb J, Compalati E, and Schünemann H. GRADE system: new paradigm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010, 10:377-383.
29. Jackson C. Postulates on cough reflex in some of its medical and surgical phases. *Ther Gaz* 1920;44:609-618.
30. Chang AB. Cough: are children really different to adults? *Cough* 2005; 1: 7-15.
31. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-7.
32. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993;122:799-802.
33. Kelly HW. Mucolytic therapy: what, when, where, why, and what is the evidence?. *Ped Allergy Immunol Pulmonol* 2010;23:151-154.

Alergia al látex

Latex allergy

Martínez Estefanía ⁽¹⁾, Siri Lorena ⁽²⁾, Garibotto Trinidad ⁽²⁾, Felipoff Dora ⁽¹⁾

■ Resumen

La alergia al látex mediada por IgE se describe por primera vez en 1979, pero es a partir de 1989, coincidiendo con el reconocimiento del SIDA que se convierte en una verdadera epidemia con una morbi-mortalidad muy importante. La evitación del látex es lo más importante en la prevención, siendo muy difícil en la gran mayoría de los casos. El tratamiento con inmunoterapia no se realiza en la práctica diaria por los frecuentes efectos adversos descritos.

■ Summary

Latex allergy is IgE-mediated first described in 1979, but after 1989, coinciding with the recognition of AIDS becomes an epidemic with major morbidity and mortality. Avoidance of latex is the most important in the prevention, being very difficult in most cases. Immunotherapy treatment is not performed in daily practice by frequent adverse effects described.

Para citar este artículo:

Martínez Estefanía, Siri Lorena, Garibotto Trinidad, Felipoff Dora. Alergia al látex. *Alerg Immunol Clin* 2012; 31 (1-2):14-19.

(1) Sección Alergia e Inmunología Hospital Córdoba

(2) Servicio de Dermatología. Hospital Pediátrico del Niño Jesús

■ Correspondencia:

Dra. Martínez Estefanía

e-mail: estefaniamartinez@hotmail.com

■ Palabras Clave:

Látex, alergia, prevención.

■ Key words:

Latex , allergy , prevention.

Introducción

El látex o goma natural es un producto vegetal procesado, cuya fórmula química es cis-1,4-poli-isopreno I se obtiene de la savia del árbol del caucho (*Hevea brasiliensis*) perteneciente a la familia Euphorbiaceae, que se cultiva en Tailandia, Malasia, Indonesia y Brasil. Es una emulsión acuosa coloidal, de aspecto lechoso, obtenida del citoplasma de células altamente especializadas, llamadas laticíferas (1). Tras su recolección es procesado

sufriendo diferentes modificaciones como coagulación, vulcanización y moldeado; además para mejorar el producto final se agregan aceleradores, conservantes, antioxidantes, antiozonantes y plastificadores, sustancias responsables en muchos casos de reacciones alérgicas (2).

Arqueólogos han hallado que 1600 años AC ya se usaban artículos de látex. Los más antiguos son de El Manatí, México, consistiendo en pelotas de diversos tamaños. En templos de ceremonias maya se encontraron sitios donde se realizaban juegos con pelota de goma, lo que demuestra la capacidad de estos pueblos de procesar el látex (3).

La alergia al látex mediada por anticuerpos de clase IgE se describe por primera vez en 1979 (4) Pero es a partir del año 1989, coincidiendo con la utilización a gran escala de guantes y preservativos de látex, para evitar el contagio del VIH, cuando la alergia a este producto (látex) se ha convertido en una verdadera epidemia con una morbimortalidad muy importante.

Los síntomas clínicos de la alergia al látex son atribuidos a reacción de hipersensibilidad inmediata (tipo I) y/o reacción de hipersensibilidad tardía (tipo IV) (5).

Entre las poblaciones con riesgo de sensibilización en el lugar de trabajo, los trabajadores sanitarios son los más perjudicados.

Prevalencia

Numerosos estudios indican que la prevalencia de alergia al látex es del 0.8% al 6.5% en la población general (6). Entre las poblaciones con riesgo de sensibilización en el lugar de trabajo, los trabajadores sanitarios son los más perjudicados (3% al 17%): odontólogos, personal de quirófano, enfermería y cirujanos. Otros profesionales afectados son trabajadores de productos de goma, trabajadores de las plantaciones de látex, peluqueros, empleados de hogar, trabajadores de invernaderos y manipuladores de alimentos (7).

La prevalencia de alergia al látex es particularmente más elevada en los pacientes con espina bífida, ya que están expuestos al látex durante las frecuentes intervenciones quirúrgicas desde el primer día de vida y posteriormente por la cateterización vesical y evacuación rectal manual (8). Otro grupo particularmente importante son los pacientes atópicos y con determinadas alergias alimentarias como por ejemplo banana, kiwi, palta, damasco, castañas, avellanas, maní, etc. (9) Tabla 1.

Tabla 1: Población de riesgo de alergia al látex (6)

- Historia previa de contacto con látex por múltiples cirugías: espina bífida, malformaciones genitourinarias.
- Historia de anafilaxia perioperatoria no filiada
- Exposición profesional: personal sanitario, trabajadores del caucho, peluquería, manipuladores de alimento, ama de casa.
- Atópicos.
- Paciente con historia de reacciones a diversas frutas (banana, kiwi, palta, castaña).

Alergenos

Hay más de 200 proteínas identificadas en la leche de látex pero solamente se han identificado hasta la actualidad 13 alergenos del látex, que han sido registrados por la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas

(www.allergen.org) (10,11,12). Se designan según las normas internacionales propuestas por el Comité Internacional de Nomenclatura de alergenos. En primer lugar, con las 3 primeras letras correspondientes al género (Hev), la primera letra de la especie (13), y un número que corresponde al orden de identificación y caracterización del alérgeno (del 1 al 13) (1) Fig 1.

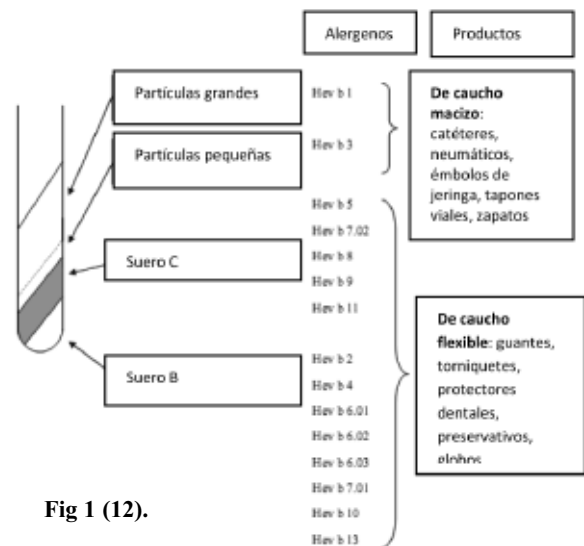


Fig 1 (12).

El desarrollo de alergia al látex depende de la sensibilización. Una preparación estándar de látex fue asignada arbitrariamente contener 100.000 unidades de alérgeno (AU). En relación a este estándar los niveles de alergenos se consideran bajo a <10AU/ml, moderado entre 10-100 AU/ml y alto >100 AU/ml. El rango de la cantidad de alergenos contenida en los guantes varía desde 22 a 12.000 AU/ml, dependiendo de la marca. El contenido de alergenos de los guantes depende del tiempo de lavado durante el proceso de manufacturación (13).

Existe desacuerdo en cuanto a la importancia de cada alérgeno. El manejo de la alergia al látex involucra evitar todos los alergenos relevantes. Hev v1 es el alérgeno mayor el el 80% d los pacientes con espina bífida; Hevb2 tiene reacción cruzada con proteínas homólogas de pimientos, esto sugiere una conexión con el síndrome de alergia alimentaria (14). La unión de Hev b4 a IgE ocurre en el 65% de los trabajadores de la salud y 97% de pacientes con espina bífida. Hevb7 presenta reactividad cruzada con papa y tomate, Hevb8 con banana, apio, polen de abedul y gramínea pimienta y piña. (15)

El desarrollo de alergia al látex depende de la sensibilización.

Clínica

La sensibilización puede ocurrir a través de la piel, por contacto o por inhalación (16). La exposición por vía inhalatoria del látex sería la que más fácilmente induce la producción de IgE (17).

Las manifestaciones clínicas de alergia al látex son generadas por reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I, mediadas por IgE, producidas por las proteínas del látex, manifestándose a los pocos minutos de la exposición al látex hasta una hora después, presentándose como urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis, asma bronquial, anafilaxia (18, 19); por reacciones de hipersensibilidad retardada o tipo IV, mediada por células, producidas por aditivos, aceleradores y antioxidantes utilizados para la elaboración del látex (20). Se manifiesta como una dermatitis de contacto en dorso de manos y dedos (1). Y un mecanismo no inmunológico, que se manifiesta como una dermatitis irritativa, con lesiones secas y costrosas en las zonas expuestas (21) Tabla 2.

Tabla 2: Mecanismo inmunológico y manifestaciones clínicas de alergia al látex (14).

<i>Mecanismo Inmunológico</i>	<i>Manifestaciones Clínicas</i>
Hipersensibilidad inmediata, tipo I, mediada por IgE	Urticaria Angioedema Rinoconjuntivitis Asma bronquial Anafilaxia
Hipersensibilidad retardada, tipo IV mediada por células	Dermatitis de contacto
No inmunológico	Dermatitis irritativa

El látex, ha sido identificado como uno de los principales alérgenos causantes de asma ocupacional, expresado por el programa de vigilancia epidemiológica de

asma ocupacional en el Reino Unido (14). En el caso de la rinoconjuntivitis alérgica y el asma bronquial, el contacto con el alérgeno es debido a las partículas de látex vehiculizadas por el almidón de maíz usado como lubricante de los guantes (6). Además, el látex es un importante alérgeno causante de reacciones anafilácticas, presentándose principalmente intraoperatorias, tras exploraciones ginecológicas, procesos odontológicos (21), pruebas radiológicas con catéteres de látex, variando las manifestaciones en su severidad de acuerdo al paciente, grado de exposición y sensibilidad (22).

El látex, ha sido identificado como uno de los principales alérgenos causantes de asma ocupacional

Síndrome Látex- frutas

La sensibilización al látex puede manifestarse como alergia alimentaria por su reactividad cruzada con frutas y verduras (17); esto es debido a similitudes moleculares entre los epitopes de alérgenos del látex y de los alérgenos presentes en frutas y verduras (24). Además, una proteína presente en las plantas, quitinasa clase I, actuaría como panalérgeno responsable del síndrome, por presentar similitud con el principal alérgeno del látex Hev b 6.02 (25). El látex presenta reactividad cruzada con la banana y la palta en un 24%, kiwi en un 22% y con menos frecuencia con la papaya, nuez, higo, mango, tomate (23, 24). Las manifestaciones clínicas varían en su severidad, pudiendo presentarse reacciones sistémicas como shock anafiláctico en un 50% de los casos, y el otro 50% presenta urticaria, angioedema (1).

Diagnóstico

El diagnóstico de alergia al látex se basa en la historia clínica, el examen físico y los test cutáneos (1, 20). En la historia clínica se deben realizar preguntas dirigidas a la investigación de una posible sensibilización al látex, como manifestaciones cutáneas al contacto con elementos que contengan látex (en niños es típico en angioedema peribucal inmediatamente después de inflar globos),

manifestaciones de urticaria o anafilaxia (6). Las pruebas cutáneas o prick test ha sido demostrado ser el método más seguro y confiable (24). Detecta la presencia de IgE específica frente al látex, localizada en la superficie de los mastocitos (13). El prick test es el mejor predictor de alergia al látex con sensibilidad del 97% y una especificidad del 100% (19). El RAST es una prueba in vitro que identifica en sangre los anticuerpos específicos contra el látex, puede confirmar el diagnóstico, pero no puede ser usado como estudio de screening, ya que sólo el 50% de un grupo de individuos con alergia al látex tiene anticuerpos IgE específicos (19). Este estudio presenta menor sensibilidad y especificidad que el prick test, con una sensibilidad alrededor del 73 al 80% y especificidad entre el 90 y 97% (20).

Para realizar el diagnóstico de dermatitis cutánea se describen las pruebas de exposición o provocación. Se indican cuando no existe correlación entre el resultado de las pruebas cutáneas y la historia clínica (13). Son contraindicadas cuando existe anamnesis positiva para anafilaxia o positividad de las pruebas (6). Las pruebas de exposición son el test de uso, que consiste en colocar sobre la mano humedecida un dedo de guante de látex y mantenerlo 15 minutos, como control se coloca un guante de vinilo en la otra mano. La aparición de las lesiones habonosas en la primera hora se considera una respuesta positiva. La sensibilidad es del 100%. Y la prueba de frotamiento (rubbing test) que consiste en frotar suavemente un guante de látex durante 30 segundos sobre la piel del antebrazo previamente humedecida y esperar la aparición de habones a intervalos de 15 minutos durante la hora siguiente (13).

El método diagnóstico de asma ocupacional por látex, al igual que con otros alérgenos ocupacionales, es la provocación bronquial específica, aunque constituye una prueba de riesgo ya que puede producir broncoespasmo grave o anafilaxia durante la misma. (20). La disminución del VEF1 al menos en un 15% es sugerente de asma ocupacional, comparando resultados obtenidos antes y después del período de trabajo (23).

Prevención y tratamiento

Se describe una variación en la alergenidad del látex debido al tiempo y la temperatura de almacenamiento antes de la manufacturación. Por ejemplo, el látex recolectado en Asia y África y exportado a Europa o

EEUU, demora más de 6 semanas con temperaturas que exceden los 40° C. Esto produce un aumento en la degradación de las proteínas, y por lo tanto menos alergenidad de los productos comparados con aquellos producidos localmente (26). Los productos con látex sólido contienen menor nivel de proteínas de látex. La alergenidad de los productos de látex seco es menor debido a que está expuesto a altas temperaturas durante su preparación, en contraste los productos con látex líquido contienen altos niveles de proteínas.

Hay medidas para reducir la alergenidad de los productos de látex durante la manufacturación, un tema muy importante en la intervención temprana para la prevención de las reacciones alérgicas, para esto es importante conocer las distintas etapas de la manufacturación de estos productos. Aspectos claves en la variación de la alergenidad del látex son el tiempo y la temperatura de almacenamiento del látex antes de su manufacturación, el látex recolectado en el sudeste de Asia y en el oeste de África y exportado a Europa y Estados Unidos para su manufacturación puede estar más de seis semanas, con temperaturas superiores a 40 grados durante el transporte en el mar. Esto produce un incremento en la degradación de las proteínas y por lo tanto en la menor alergenidad de estos productos comparados con los que se fabrican localmente (26).

El diagnóstico de alergia al látex se basa en la historia clínica, el examen físico y los test cutáneos

Para la fabricación de diferentes productos se utilizan una variedad de químicos, aceleradores y agentes vulcanizantes. Los aceleradores como tiuran, carabamates, benzotiazoles pueden causar dermatitis de contacto (27) (28). Los productos de látex sólido tienen menor alergenidad que aquellos bañados con látex, la alergenidad de los productos con látex seco también es menor siendo reducida por estar a altas temperaturas durante más tiempo en su preparación (29). Análisis para medir los niveles residuales de alérgenos de látex en los productos manufacturados son necesarios para informar la calidad de la manufacturación (30); se ha comprobado que los guantes de uso doméstico tienen mayores niveles de alérgenos que los guantes de cirugía. Inicialmente se utilizó talco

Hay medidas para reducir la alergenidad de los productos de látex durante la manufacturación, un tema muy importante en la intervención temprana para la prevención de las reacciones alérgicas

para facilitar la colocación de los guantes pero causaba adhesión y granulomas por lo que se lo reemplazó por partículas de maicena; los polisacáridos de alto peso molecular de estas partículas adsorben las proteínas de la superficie interna de los guantes (31). Como resultado de la adsorción de las proteínas del látex a las partículas de fécula cuando se sacan los guantes se genera un aerosol de polvo cargado de partículas de látex. En muchos países el uso de guantes libres de polvo es una práctica común en el marco de atención médica, esta estrategia junto con programas de educación disminuyó significativamente la incidencia de alergia a látex en un período de dos años (32). Quirófanos libres de látex permite a los pacientes alérgicos ser sometidos a cirugías de manera segura. Los pacientes con reacciones severas deberían utilizar un brazalete de alerta y estar familiarizado con el manejo del kits de emergencia.

La inmunoterapia es la única terapia que cambia la historia natural de la alergia, su eficacia clínica ha sido establecida en el tratamiento de la alergia a veneno de himenópteros, en rinoconjuntivitis y asma inducidas por aeroalergenos. Se han publicado reportes aislados de inmunoterapias subcutáneas y sublinguales específicas para látex (33). Aunque el tratamiento inmunoterapia subcutánea es eficiente, significantes efectos colaterales se

presentan, incluyendo reacciones locales, rinitis, asma y anafilaxia por lo que actualmente no está disponible para la práctica clínica de rutina. En vista de la alta frecuencia de eventos adversos, la ruta sublingual puede ser más atractiva, en general presenta menos efectos adversos a pesar de la necesidad de dosis mucho mayor para lograr una eficacia comparable a la inmunoterapia subcutánea. (34)

Paradójicamente, los pacientes más sensibles al látex que tienen potencialmente el mayor beneficio con la desensibilización son los que más riesgo tienen de sufrir efectos adversos con la terapia. Solamente la estrategia de evitar los alergenos puede ser suficiente para pacientes con leve o moderada alergia al látex, pero aquellos con alergia severa, la exposición aún fugaz, puede desencadenar los síntomas. (35)(36)

La inmunoterapia es la única terapia que cambia la historia natural de la alergia

Conclusiones

La incidencia de la alergia al látex se vio incrementada, con el aumento en la utilización de guantes y preservativos de látex, para evitar el contagio del VIH. Esta patología puede ocasionar serios problemas de salud, y genera importantes inconvenientes medicolegales. Por estos motivos es importante la necesidad de realizar un diagnóstico oportuno y tenerla presente a la hora del diagnóstico. La prevención está basada en la disminución del alergeno y la evitación del contacto con materiales de látex. La prevención sigue siendo hoy en día la base del tratamiento de alergia al látex.

Bibliografía

1. Navarrete MA, Salas A, Palacios L, Marín JF, Quiralte J, Florido JF. Alergia al látex. *Farm Hosp* 2006; 30: 177-186.
2. Yip E, Casoli P. The manufacture of gloves from natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (Supl. 2): 3-14.
3. Ownby DR. A history of latex allergy *JACI* 2002; 110 (2suppl): S27-S32.
4. De la Hoz B. Estrategias para la prevención de la alergia al látex. En: Blanco C, Quirce S, editores. *Alergia al látex*. Barcelona; 2002. p. 213-42.
5. Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94(2 Pt 1):139-49; quiz 150.
6. Sussman GL et al. Incidence of latex sensitization among latex glove users. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 171- 178.
7. Parisi C, Biló B, Bonifazzi F, Bonini S, Máspero J. Alergia al látex. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104 (6): 520- 529.
8. Ellsworth PI, Merguerian PA, Klein RB, Rozycki AA. Evaluation and risk factors of latex allergy in spina bifida patients: is it preventable? *J Urol* 1993; 150(2 Pt 2):691-3.
9. Makinen-Kiljinen S. Banana allergy in patients with immediate type hypersensitivity to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:990-6.
10. Yeang HY. Natural rubber latex allergens: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:99-104.
11. Wagner S, Breiteneder H. Hevea brasiliensis latex allergens: current panel and clinical relevance. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005; 136:90-7.
12. Sutherland MF, Drew A, Rolland JM, Slater JE, Suphioglu C, O'Hehir RE. Specific monoclonal antibodies and human immunoglobulin E show that Hev b 5 is an abundant allergen in high protein powdered latex gloves. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:583-9.
13. Palosuo T, Mäkinen-Kiljunen S, Alenius H, et al. Measurement of natural rubber latex allergen levels in medical gloves by allergy specific IgE-ELISA inhibition, RAST inhibition and skin prick test *Allergy* 1998; 53: 59-67.
14. Risenga SM. Latex allergy revisited: a review. *Curr Allergy Immunol* 2010; 23: 4-7.
15. Wagner S, Breiteneder H. Hevea brasiliensis latex allergens: current panel and clinical relevance. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 90-97.
16. Roland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: a model or therapy. *Clinical and Experimental Allergy*, 38: 898- 912.
17. Gil Micharet MS, Barriga Medina FJ, Pérez de Villar JA. Alergia al látex en los trabajadores sanitarios. *Med Segur Trab* 2007; Vol LIII N°208.
18. Quirce S, Olaguibel JM, Álvarez MJ, Tabar AI. El látex. Un importante aeroalergeno implicado en el asma ocupacional. *An Sis Sanit Navar* 2003; 26 (Supl2); 81- 95.
19. Saary MJ, Kanani A, Alghadeer H, Holness DL, Tarlo SM. Changes in rates of natural rubber latex sensitivity among dental school students and staff members after changes in latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (Supl. 1): 131-5.
20. Amr S, Bollinger ME. Latex Allergy and Occupational Asthma in Health Care Workers: Adverse Outcomes. *Environmental Health Perspectives*; 2004, Vol 112, Num 3.
21. Green-McKenzie J, Hudes D. Grand Rounds: Latex-Induced Occupational Asthma in a Surgical Pathologist. *Environmental Health Perspectives*; 2005, Vol 113, Num 7.
22. Florido JF, Navarro A, Conde M, Torres M, Adame E. Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la alergia al látex. Sevilla, 2004: 5-30.
23. Jorro G, Brasó JV. Alergia al látex. En: Brasó JV, Jorro G editores. *Manual de alergia clínica*. Barcelona; 2003. p. 533-42.
24. Blanco C. Latex-Fruit Syndrome. Current allergy and asthma reports; 2003; 3 (Supl. 1): 45-53.
25. Blanco C, Sánchez-García F, Torres-Galván MJ, Dumpiérrez AG, Almeida L, Figueroa J. Genetic basis of the latex-fruit syndrome: association with HLA Class II alleles in a Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1070-6.
26. Dennis R, Ownby MD. Strategies for distinguishing asymptomatic latex sensitization from true occupational allergy or asthma.
27. Kekwick R G. The modification of polypeptides in Hevea brasiliensis latex resulting from storage and processing. *Clin Rev Allergy* 1993; 11:339-53.
28. Heese A, van Hintzenstern J, Peters KP, Koch HU, Homstein OP. Allergic and irritant reactions to rubber gloves in medical health services. Spectrum, diagnostic approach and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:831-9.
29. Conde-Salazar L, Gomez J, Meza B, Guimaraens D. Artefactual irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1993; 28:246.
30. Yunginger JW, Jones RT, Fransway AF, Kelso JM, Warner MA, Hunt LW. Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:836-42.
31. Sutherland MF, Drew A, Rolland JM, Slater JE, Suphioglu C, O'Hehir RE. Specific monoclonal antibodies and human immunoglobulin E show that Hev b 5 is an abundant allergen in high protein powdered latex gloves. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:583-9.
32. Beezhold D, Beck WC. Surgical glove powders bind latex antigens. *Arch Surg* 1992; 127:1354-7.
33. Hunt LW, Kelkar P, Reed CE, Yunginger JW. Management of occupational allergy to natural rubber latex in a medical center: the importance of quantitative latex allergen measurement and objective follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:96-106.
34. Sastre J, Quirce S. Immunotherapy: a notion in the management of occupational asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:96-100.
35. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinic efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.
36. Bubak ME. Allergy to natural rubber latex. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 175

Lactosa, lactasa y el problema de la intolerancia

Primera parte: Importancia nutricional de la lactosa

Lactose, lactase and the problem of intolerance

Part One: Importance of lactose nutritional

Ana Lia Felipoff¹ y Maria Esther Rio²

■ Resumen

La intolerancia a la lactosa es un trastorno no inmunológico de frecuente atención por alergistas. La lactosa es un disacárido constituido por glucosa y galactosa y sintetizado exclusivamente en la glándula mamaria con participación de la enzima lactosa sintetasa. Este *disacárido no usual*, que sirve como principal combustible para el lactante, tiene como ventajas su osmolaridad y la presencia de la unión ($\beta 1 \rightarrow 4$) entre glucosa y galactosa. Su absorción requiere de la actividad de una β -galactosidasa específica, la lactasa. La lactosa ingerida, que excede la capacidad de la lactasa para hidrolizarla, permanece en la luz intestinal provocando acumulación de agua y electrolitos. La lactosa no absorbida es fermentada por la microbiota colónica con producción de ácidos grasos de cadena corta y gases. La ingestión de este disacárido favorece el desarrollo de una flora acidófila capaz de sintetizar vitaminas e inhibir el desarrollo de gérmenes patógenos; además, estimula la absorción del calcio y otros cationes. La actividad de la lactasa intestinal es máxima en el período neonatal, disminuye al destete y llega a niveles bajos en el adulto. La caída en la actividad comienza entre los 2 y 3 años y se completa alrededor de los 5 ó 6 con diferencias étnicas. En los individuos sanos, en los que no disminuye, la lactasa permanece elevada durante toda la vida. Para explicar la distribución regional y étnica de la variabilidad en la actividad de la lactasa en los adultos de la especie humana, se sugirieron diferentes hipótesis de adaptación y genética.

■ Summary

Lactose intolerance is a non immunological disorder of frequent attention by allergologists. The lactose is a disaccharide of glucose and galactose synthesized exclusively in the mammary gland with participation of the enzyme lactose synthetase. This non usual disaccharide, which serves like fuel for the suckling baby, has like advantages its osmolarity and its union ($\beta 1 \rightarrow 4$) between glucose and galactose. Its absorption requires of the specific activity of one β -galactosidase, lactase. The ingested lactose, that exceeds the capacity of lactase hydrolysis, remains in the intestinal light causing accumulation of water and electrolytes. The non absorbed lactose is fermented by colonic microbiota with production of short chain fatty acids and gases. The lactose is the main energy source during the first year of life. The lactose ingestion favors the development of acidophil flora able to synthesize vitamins and to inhibit the development of pathogenic germs; it stimulates the absorption of calcium and other cations. The activity of intestinal lactase is maximal in the neonatal period, diminishes to the weaning and arrives at low levels in the adult. The fall in the activity begins between the 2 and 3 years of life and it is completed around 5 or 6, with ethnic differences. In the healthy individuals, in who does not diminish, lactase remains high during along life. In order to explain the regional and ethnic distribution of the variability in the activity of lactase in adults of the human species, different hypotheses from adaptation and genetics were suggested.

Para citar este artículo:

Ana Lia Felipoff y Maria Esther Rio. Lactosa, lactasa y el problema de la intolerancia. Primera parte: Importancia nutricional de la lactosa. *Alerg Inmunol Clin* 2012; 31 (1-2):20-25.

1: Dra. en Bioquímica. Docente Cátedra de Nutrición.
Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA.
felipoff@ffyb.uba.ar

2: Dra. en Bioquímica y Farmacia.
Investigador Principal CONICET.
merio1936@hotmail.com

■ Correspondencia:

1: felipoff@ffyb.uba.ar
2: merio1936@hotmail.com

■ Palabras Clave:

Lactosa, lactasa, intolerancia a la lactosa, hipolactasia, leche, microbiota colónica.

■ Key words:

Lactose, lactase, Lactose intolerance, hypolactasia, milk, colonic microbiotic.

Introducción

La intolerancia a la lactosa es un trastorno no inmunológico que frecuentemente se atiende en los consultorios de alergia. Dicha intolerancia presenta una elevada prevalencia a nivel mundial y un alto porcentaje de la población afectada evita el consumo de lácteos para aliviar los síntomas relacionados con la mala digestión de la lactosa. Sin embargo, muchos individuos que se consideran intolerantes a la lactosa no muestran evidencias clínicas de malabsorción y a su vez, la mayoría de los individuos con malabsorción de lactosa no presentan síntomas clínicos de intolerancia a este azúcar. Por otra parte, los síntomas de la intolerancia a la lactosa son comunes a otras patologías: intolerancia a la leche, síndrome de colon irritable, dispepsias, enfermedad celiaca, entre otras. Esto hace necesario utilizar métodos específicos de diagnóstico para evitar un tratamiento inadecuado o la exclusión de los lácteos de la dieta, conducta que predispone a una disminución en la densidad ósea, mayor riesgo de osteoporosis, mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad y otros efectos negativos asociados con la pérdida de valiosos nutrientes aportados por estos alimentos¹.

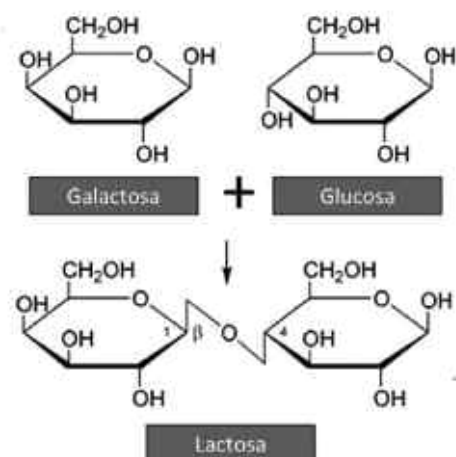
En la primera parte de esta revisión se analizarán conceptos relacionados con la importancia nutricional de la lactosa, los procesos de absorción y las hipótesis relativas al fenómeno de la persistencia en la actividad de la lactasa.

La lactosa es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa que se sintetiza exclusivamente en la glándula mamaria.

Síntesis de la lactosa

La lactosa es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa que se sintetiza exclusivamente en la glándula mamaria, durante el último período de la gestación y la lactancia (Figura 1). La síntesis de la lactosa requiere la participación de una enzima, la lactosa sintetasa; esta enzima está formada por dos fracciones: una transferasa de grupos galactosilos -relacionada con la síntesis de glicoproteínas- y la proteína reguladora, α -lactoalbúmina². Cuando comienza la producción de leche, aumenta notablemente la formación de α -lactoalbúmina en la glándula mamaria. Esta proteína se combina con la transferasa, aumenta su afinidad por la glucosa y desvía la transferencia de grupos galactosilos a la glucosa para formar lactosa. Resulta interesante destacar que el desarrollo de la glándula mamaria, resultado de años de selección genética, generó la modificación de una enzima ya existente de modo que produjera un *disacárido no usual* como combustible principal para el lactante³.

Figura 1: Síntesis de la lactosa



Ventajas de la lactosa en la leche

Una de las ventajas de la lactosa, como principal carbohidrato de la leche, es que su síntesis puede ser regulada independientemente del metabolismo de la glucosa materna, en respuesta a hormonas específicas. Además, por ser un disacárido, la lactosa provee el doble de energía que un monosacárido para un mismo incremento en la presión osmótica. Por lo tanto, en la etapa postprandial provoca un menor estrés osmótico en los lactantes que reciben grandes cantidades de calorías dietarias a partir de esta molécula. Asimismo, la digestión de la lactosa es acompañada, en forma casi simultánea, por la absorción de los monosacáridos que la componen y en consecuencia se mantiene también una baja osmolaridad en la luz del intestino.

Otra ventaja importante se relaciona con su estructura química: este disacárido está formado por la unión ($\beta 1 \rightarrow 4$) de galactosa y glucosa mientras que, la mayoría de los carbohidratos son cadenas de monosacáridos, generalmente glucosa ligadas por uniones ($\alpha 1 \rightarrow 4$). Como la lactosa se encuentra casi exclusivamente en la leche, la presencia de esta unión particular puede preservar su digestión por un gran número de microorganismos que comúnmente se encuentran en el medio ambiente y que, en presencia de polímeros simples de glucosa, podrían más fácilmente infectar ya sea la glándula mamaria o el tracto gastrointestinal del lactante.

Por otra parte, la mala digestión de la lactosa puede aportar un *prebiótico natural* que contribuya al balance de la microbiota intestinal: altas concentraciones de lactosa en el intestino -en presencia de trazas de otros carbohidratos específicos- favorecen la colonización por microorganismos con capacidad para hidrolizar la lactosa. Esto puede resultar en un efecto simbiótico por el cual la microflora favorable se establece en el colon y compete con la flora patógena o la excluye^{4,5}.

Contenido de lactosa en leches y derivados

La concentración de la lactosa en la leche varía de un mamífero a otro y es inversamente proporcional a las concentraciones de grasas y proteínas. La concentración de lactosa en la leche humana es de aproximadamente 7% siendo por ello más dulce que la de vaca cuyo contenido es del 4.5%. Las leches de otras especies tales como cabra, oveja, burra, búfalos y camellos, contienen aproximadamente la

La mala digestión de la lactosa puede aportar un prebiótico natural que contribuya al balance de la microbiota intestinal.

misma cantidad de lactosa que la leche de vaca. Una menor concentración se encuentra en la leche de reno (2.4%) y en las de ballena y conejo (1.8%). Sólo un mamífero, el león marino, carece por completo de este carbohidrato y utiliza los lípidos como principal fuente de energía^{6,7}.

El contenido de lactosa de los productos derivados de la leche varía según el proceso utilizado para su elaboración. Los derivados obtenidos por deshidratación contienen mayores concentraciones de lactosa (leche condensada, 11.4% - 16.3%; leche en polvo entera, 35.9 - 38.1% y leche en polvo descremada, 50.4 - 52.3%). Mientras que en los productos obtenidos por fermentación, el porcentaje de lactosa disminuye: en el yogurt es aproximadamente de 3.8% y en los diferentes quesos este porcentaje varía en función del contenido de agua, de grasa y del tiempo de maduración, desde cantidades no detectables hasta aproximadamente 3.5%⁸.

Digestión y absorción: Lactasa intestinal

La lactosa no es absorbida como tal sino que debe ser previamente desdoblada en los dos monosacáridos que la componen: glucosa y galactosa. La hidrólisis se produce por la actividad de una β -galactosidasa específica, la lactasa floridin hidrolasa. La actividad de esta enzima es esencial para los lactantes en los que la leche es su único alimento. La lactasa se encuentra en el intestino delgado, principalmente en el yeyuno, y se localiza en el ribete en cepillo de los enterocitos. Su ubicación en la zona más extrema de las vellosidades intestinales aumenta su vulnerabilidad a la acción de las enzimas proteolíticas y a cualquier factor que afecte la integridad de la mucosa intestinal. Pertenece a un grupo de disacaridasas, las cuales incluyen también a la sacarasa-isomaltasa, la maltosa-glucoamilasa y la trehalasa. La lactasa floridin hidrolasa está formada por dos subunidades: lactasa y glucosil ceramidasa. La lactasa preferentemente hidroliza la lactosa mientras que la glucosilceramidasa libera β -glucósidos constituyentes importantes de las membranas globulares de la leche⁹.

La lactosa ingerida, no es atacada a nivel oral ni a nivel gástrico y el paso que limita la velocidad de su

absorción es su hidrólisis a nivel intestinal (Figura 2a). Luego de la hidrólisis, la glucosa y la galactosa liberadas son absorbidas mediante un proceso de transporte activo que requiere energía, sodio y un co-transportador específico. Diferentes estudios han demostrado que se necesitan por lo menos 4 sistemas de transporte para explicar la absorción inmediata de la glucosa y de la galactosa⁹. Se ha mencionado que pequeñas cantidades de lactosa sin hidrolizar pueden ser absorbidas pero no son metabolizadas en el organismo y se excretan en la orina¹⁰.

Metabolismo colónico de la lactosa en individuos con deficiencia de lactasa

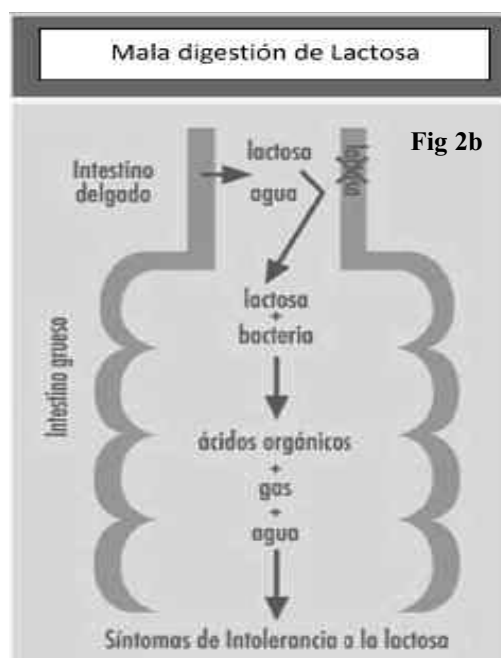
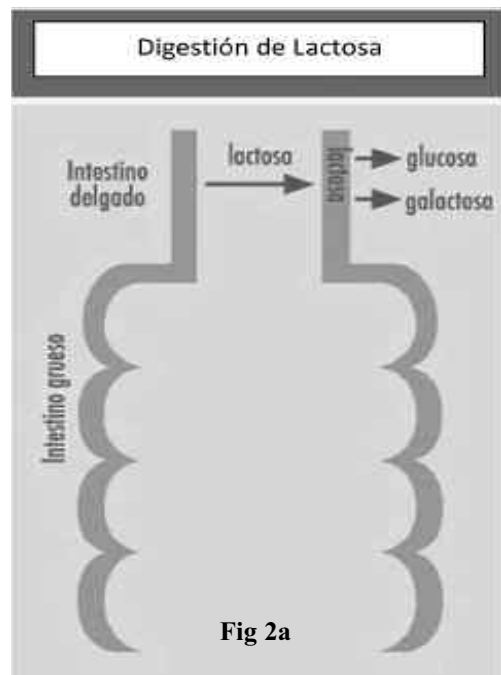
En los casos en los que la lactosa ingerida excede la capacidad de la lactasa para hidrolizarla en sus dos monosacáridos, permanece en la luz intestinal con una importante actividad osmótica que provoca acumulación de agua y electrolitos (Figura 2b). Este efecto estimula los movimientos peristálticos e induce a un aumento en la velocidad de tránsito. Cuando la lactosa no absorbida llega a nivel del colon es fermentada por la microbiota colónica con producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC: acetato, propionato y butirato) y gases (CO_2 , H_2 y CH_4). También se acumulan algunos metabolitos intermedios de la fermentación como lactato, etanol y succinato.

Los AGCC son eliminados del colon a través de las siguientes rutas: (1) absorción en el colon; (2) utilización por los colonocitos (butirato como fuente de energía); (3) incorporación en la biomasa bacteriana y (4) excreción en las heces. El pH de la materia fecal, que suele tender a la alcalinidad después de las primeras semanas de vida, desciende como consecuencia de la presencia de estos ácidos orgánicos de bajo peso molecular. Por su parte, los gases son parcialmente absorbidos hacia la sangre y excretados a través de los pulmones, utilizados para sintetizar otros metabolitos o parcialmente eliminados como flatos. La presencia de gas en el intestino, puede producir distensión abdominal y dolores y en algunos casos se desencadena un proceso diarreico. Por lo tanto, un adecuado balance entre la habilidad de la microbiota colónica para fermentar la lactosa y la capacidad del colon para absorber los productos de la fermentación, es un factor importante que puede contribuir a disminuir los síntomas de intolerancia¹¹.

Importancia nutricional

La lactosa constituye la principal fuente de energía durante el primer año de vida de los lactantes y cubre aproximadamente la mitad de su requerimiento energéti-

co. La ingestión de lactosa juntamente con el factor *bifidus*, favorece el desarrollo de una flora intestinal acidófila que presenta efectos probióticos: síntesis de vitaminas tales como biotina, riboflavina y piridoxina y por otra parte, inhibe el desarrollo de gérmenes patógenos que pueden interferir con los procesos absorptivos: *Klebsiella*, *Enterococos*, *Pseudomonas*, etc⁵. La presencia de lactosa a nivel intestinal estimula la absorción del calcio y otros cationes bivalentes como zinc, hierro, manganeso y mag-



Un adecuado balance entre la habilidad de la microbiota colónica para fermentar la lactosa y la capacidad del colon para absorber los productos de la fermentación, es un factor importante que puede contribuir a disminuir los síntomas de intolerancia.

nesio. También se ha observado un efecto favorable de este azúcar sobre la absorción de las proteínas de la dieta.

La lactosa fue considerada por algunos autores un nutriente esencial para los niños por su aporte en galactosa; sin embargo, como la glucosa puede interconvertirse con la galactosa en el organismo, en sentido estricto no corresponde incluir a este disacárido entre los nutrientes indispensables o esenciales. Aun así, debería reconsiderarse el valor del aporte de galactosa preformada para los niños, desde que leches con bajo contenido de lactosa, tales como las de los cetáceos y pinnípedos contienen cantidades apreciables de galactosa, derivada de oligosacáridos. La presencia de este monosacárido en la leche está relacionada con el rápido desarrollo del cerebro que se produce durante el periodo de la lactancia, etapa en la que se requieren cantidades importantes de galactosilceramidas y otros galactolípidos, componentes del tejido nervioso. Si bien se ha asumido que el hígado es capaz de aportar toda la galactosa requerida para la síntesis de galactolípidos, a través de la isomerización enzimática de la glucosa, estas reacciones podrían no estar totalmente desarrolladas en los niños, limitando en algún grado la óptima mielinización y desarrollo del cerebro. Esta situación podría acentuarse en niños desnutridos y de allí también la importancia de considerar el aporte de lactosa durante la recuperación nutricional.

Variaciones en la actividad de la lactasa intestinal

En la mayoría de los mamíferos, la actividad de la lactasa intestinal es máxima en el período neonatal, disminuye durante el destete y llega a niveles bajos en el adulto, en forma paralela a la disminución de lactosa en la dieta. En los humanos, el patrón de desarrollo de la lactasa se diferencia del de los demás mamíferos en que la actividad de la enzima comienza a detectarse durante la vida fetal. El hombre adquiere la lactasa a partir de la 8ava a 10ma semana de gestación; alcanza su máximo en el momento del nacimiento a término y a partir de ese momento, la mayor parte de la población sigue un comportamiento similar al de los demás

mamíferos. La caída en la actividad de la lactasa comienza entre los 2 y 3 años y usualmente se completa alrededor de los 5 ó 6 años. Sin embargo, se observan diferencias étnicas con respecto a este comportamiento ya que en algunas poblaciones la actividad de la lactasa se mantiene en valores elevados en un alto porcentaje de los adultos. En los individuos sanos, en los que no se produce la disminución en la actividad de la lactasa, la capacidad para digerir la lactosa permanece elevada durante toda la vida⁹.

El mayor porcentaje de individuos adultos con “*persistencia de lactasa*” se encuentra en dos poblaciones separadas: Norte y Centro de Europa (Países Escandinavos, Alemania, Austria, Suiza, Norte de Francia, Bélgica, Holanda y Gran Bretaña) y las poblaciones nómades dependientes de la leche en las zonas áridas de Arabia y norte de África. Por otra parte, la restricción en la actividad, “*no persistencia de la lactasa*” (*hipolactasia del adulto*), predomina en las poblaciones nativas de Australia y Oceanía, Este y Sudeste de Asia, las zonas tropicales de África y la región andina de América. En los descendientes de mezclas de poblaciones con elevada o baja frecuencia de persistencia de lactasa, se encuentran frecuencias intermedias de individuos que mantienen valores elevados o disminuidos en la actividad de la enzima¹².

Hipótesis sobre la persistencia de la lactasa

Para explicar la distribución regional y étnica de la variabilidad en la actividad de la lactasa en los adultos de la especie humana, se sugirieron diferentes explicaciones:

-Hipótesis de la adaptación: Esta primera hipótesis sostiene que la presencia de lactosa tendría un efecto inductor sobre la lactasa y por lo tanto en aquellas áreas donde la leche y sus derivados no eran consumidos por jóvenes y adultos, la caída en la actividad de la lactasa se debía a la ausencia de lactosa en la dieta. Por otra parte, en sociedades pastoriles por tradición y productores de leche, en las que todos los grupos de edad continuaban consumiendo lactosa, la actividad de la lactasa se mantenía en niveles elevados¹³. Esta teoría de la adaptación se aceptó ampliamente hasta los años 70 y fue apoyada por estudios clínicos y experimentales. En estos trabajos se demostraba que después de períodos prolongados de ingestión de lactosa, mejoraba la tolerancia al disacárido encontrándose en algunos casos aumentos en la actividad de la lactasa^{14,15}.

-Hipótesis de la mutación genética: A partir de 1973 se demostró que adultos sanos con baja actividad de lactasa

eran homocigotos para un gen autosómico recesivo que causaba la caída fisiológica post-destete en la actividad de la lactasa^{16,17}. Los sujetos en los que se mantenían los niveles de lactasa en la etapa de adultos, eran homocigotos o heterocigotos para un gen dominante, que prevenía la normal caída en la actividad de la enzima. Por lo tanto esta segunda hipótesis sugiere que la deficiencia o persistencia de la actividad de la lactasa estaría genéticamente determinada: hace unos 10.000 años se habría producido una mutación a nivel genómico coincidentemente con el inicio en el consumo de la leche de otros mamíferos. Este hecho explicaría la persistencia de la actividad elevada de la lactasa, en una alta proporción de los adultos pertenecientes a sociedades tradicionalmente pastoriles y productores de leche¹⁸.

La persistencia de la lactasa representa una evidente ventaja para las poblaciones mencionadas, ya que les permite utilizar una gran cantidad de recursos nutritivos sin experimentar los efectos adversos que se presentan como consecuencia de la ingestión de lactosa en los individuos que no se han adaptado. Además, se ha demostrado que las propiedades fisicoquímicas, inmunológicas y cinéticas de la lactasa son idénticas en niños

y adultos, tanto en los individuos con persistencia como con deficiencia de lactasa¹⁹. Por lo tanto, estos hallazgos son compatibles con la hipótesis de que la persistencia de lactasa en los adultos humanos podría deberse a la continuación de la síntesis de la enzima presente en la infancia. Se puede suponer que las diferencias entre los dos fenotipos fisiológicos de los adultos -Persistencia o no Persistencia de la actividad de lactasa- no son estructurales sino que involucran un mecanismo regulatorio que controla la síntesis de la enzima²⁰. Sin embargo, como ya se ha mencionado, todavía no se conocen las bases moleculares de esta regulación. Asimismo, de acuerdo a las conclusiones del "NIH Consensus Development Conference Statement: Lactose Intolerance and Health, 2010"²¹, todavía quedan por responder entre otros los siguientes ítems:

1. Cuál es la prevalencia de la intolerancia a la lactosa y que diferencias existen en función de la raza, la etnia y la edad.
2. Cuál sería la ingesta de lactosa tolerable por día para los individuos con diagnóstico de intolerancia a la lactosa.
3. Cuáles son las consecuencias para la salud si se excluyen los lácteos de la dieta.

Bibliografía

1. Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, He M, Wagner SE, Foushee HR and Shewchuk RM. Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(1): 191 - 198.
2. Shahani, K. M., Kwan, A.J. and Beverly, A. Friend. Role and significance of enzymes in human milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; 33: 1861 - 1868.
3. Jenness, R.: Symposium: Species variations in mammary gland function. Lactational performance of various mammalian species. *J. Dairy Sci.* 1986; 69: 869 - 885.
4. Ronayne de Ferrer P. Leche humana: I. Composición nutricional. *Arch. Arg. Pediatr.* 1993; 91: 158 - 164.
5. Szilagyi A. Review article: lactose -a potential prebiotic. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1591 - 1602.
6. Handbook of milk composition. Edited by Robert G. Jensen. Academic Press (1995).
7. Scrimshaw, N., Murray, E. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. 1988; *Am. J. Clin. Nutr.* 48 (4).
8. Belitz, H.D., Grosch, W. Leche y Productos Lácteos. Cap. 10. En: *Química de los Alimentos*. Ed. Acribia S.A. Zaragoza. España. (1988).
9. Montgomery RK; Krasinski SD; Hirschhorn JN and Grand RJ. Lactose and lactase -Who is lactose intolerant and why? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 45: S131 - S137.
10. Grant, J.D., Bezerra, J.A., Thompson, S.H., Lemen, R.J., Koldovsky, O. and Udall, J. Assessment of lactose absorption by measurement of urinary galactose. *Gastroenterology* 1989; 97: 895 - 899.
11. He T., Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer JM and Vonk RJ. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008; 38 (8); 541 - 547.
12. Ingram CJE; Mulcare Ch A; Itan Y; Thomas MG and Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum. Genet.* 2009; 124: 579 - 591.
13. Simoons, F.J. The geographic hypotheses and lactose malabsorption. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 23: 963 - 980.
14. Bolin T.D. and Davis A.E. Asian lactose intolerance and its relation to intake of lactose. *Nature* 1969; 222: 382.
15. Bolin T.D. and Davis A.E. Lactose intolerance in australian born chinese. *Aust. Ann. Med.* 1970; 19: 40 - 41.
16. Sahi T. The inheritance of selective adult-type lactose malabsorption. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1974; 30: 1 - 73.
17. Sahi T., Isokoski M, Jussila J. et al. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. *Lancet* 1973; 2: 823 - 826.
18. Boyd Eaton S. and Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *The New England J. of Medicine* 1985; 312 (5): 283 - 289.
19. Lebenthal E., Tsuboi K. and Kretchmer N. Characterization of human intestinal lactase and hetero-β-galactosidases of infants and adults. *Gastroenterology* 67: 1107 - 1113 (1974).
20. Lebenthal E., Hatch T.F. and Lee P.C. Desarrollo de la disacaridasa en los recién nacidos prematuros, y los pequeños para su edad gestacional y los nacidos a término. Cap. 39. En: *Gastroenterología y Nutrición en Pediatría*. Lebenthal, E. Salvat Editores S.A. Barcelona (España) (1985).
21. Suchy FJ; Brannon PM; Carpenter TO; Fernandez JR; Gilsanz V; Gould JB; Hall K; Hui SL; Lupton J; Mennella J; Miller NJ; Osganian SK; Sellmeyer DE; Wolf MA. NIH Consensus Development Conference Statement: Lactose Intolerance and Health. *NIH Consensus State Sci. Statements* 2010; Feb 22 - 24; 27(2): 1 - 27.

Inmunoterapia con alérgenos en niños menores de 5 años con asma bronquial (Resumen de Tesis Doctoral)

Allergen immunotherapy in under 5 children with asthma

(Doctoral Thesis Abstract)

Dr. Skrie, Víctor Claudio

■ Resumen

Introducción: La inmunoterapia con alérgenos es el único tratamiento capaz de modificar la historia natural del asma bronquial. La Organización Mundial de la Salud en su Artículo de Opinión “Inmunoterapia con alérgenos: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas” considera la prescripción de vacunas de alérgenos, una contraindicación relativa en niños menores de 5 años. Por ello, la Organización Mundial de la Salud solicita como necesidad futura en investigación clínica trabajos sobre eficacia y seguridad de las vacunas de alérgenos en los niños menores de 5 años.

Material y Métodos: Ensayo clínico, prospectivo, longitudinal, controlado, aleatorizado. Ingresaron al estudio pacientes de ambos sexos, de 3 años a 5 años de edad, que concurrieron al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba (Argentina). Los cuales reunieron los criterios diagnósticos de asma bronquial persistente leve, o persistente moderada según la Estrategia Global para el manejo y prevención del Asma – National Institutes of Health / National, Lung, and Blood Institute. Sensibilizados a ácaros *Dermatophagoides pteronyssimus* y *Dermatophagoides farinae* (demostrados por Prick Test). Pacientes asignados al azar en dos grupos, uno con tratamiento farmacológico, comparado con otro que recibió tratamiento farmacológico más inmunoterapia con alérgenos. Ambos grupos fueron controlados mensualmente durante 1 año, a fines de observar la evolución clínica y la necesidad de medicación para controlar la enfermedad. **Resultados:** Finalizaron el estudio 32 niños. Ambos grupos fueron comparables en términos de edad, sexo y características de la enfermedad. Grupo de tratamiento farmacológico: 16 pacientes, 15 de sexo masculino y 1 de sexo femenino. Edad promedio 4 años. Grupo de tratamiento farmacológico más inmunoterapia con alérgenos: 16 pacientes, 11 de sexo masculino y 5 de sexo femenino. Edad promedio 3,75 años. Se observó que los pacientes con tratamiento farmacológico tuvieron un promedio de días con síntomas respiratorios, un promedio de dosis utilizadas de Salbutamol y el requerimiento de dosis de Budesonide significativamente mayor ($p = 0.0001$). Además, se observó que estos pacientes demoraron más tiempo en promedio para cambiar el diagnóstico de asma bronquial, de moderado a leve ($p = 0.0001$). No se registraron reacciones adversas en ninguno de los grupos de pacientes, ni a los fármacos ni a la inmunoterapia con alérgenos. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos en esta investigación en niños de 3 a 5 años con asma bronquial, sensibles a ácaros, quienes recibieron inmunoterapia específica con *Dermatofagoides pteronyssimus* y *Dermatofagoides farinae* presentaron una buena evolución clínica. Se observó disminución en los síntomas, números de admisiones hospitalarias y uso de drogas antiasmáticas, comparados con el tratamiento farmacológico solo. Pudo aplicarse con absoluto margen de seguridad ya que no se produjeron reacciones adversas. El tratamiento con inmunoterapia con alérgenos es indicado en las etapas tempranas del asma y probablemente cambie la historia natural de la enfermedad.

■ Summary

Introduction: The immunotherapy with allergens is the only treatment that is able to modify the natural development of asthma. The WHO position Paper: “Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases” considers its prescription a relative contraindication for children under five years of age. It mentions the need of future clinic research about the efficacy and safety in children under five years of age. **Material and method:** Clinical research, controlled. Patients (age range 3-5 years) who attended Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la

*Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba (Argentina) were selected according to the diagnostic of persistent mild asthma, persistent moderate according to the Global Initiative for Asthma (GINA) – National Institutes of Health / National Heart, Lung, and Blood Institute, with single sensitization to Dermatophagoides pteronyssimus and Dermatophagoides farinae allergens (Prick Test). The patients were divided into two groups at random, one with only pharmacologic therapy and the other with pharmacologic therapy and allergen vaccines. All patients were checked during a year. **Results:** 32 children completed the study. Both groups were comparable in terms of age, sex and disease characteristics. Pharmacologic therapy group: 16 patients, 15 male, 1 female. Average age: 4. Pharmacologic therapy and allergen vaccine: 16 patients, 11 male and 5 female. Average age: 3,75. The patients with only pharmacologic therapy have a higher average of days with respiratory symptoms ($p=0.0001$). The average doses of Salbutamol is higher in the pharmacologic therapy group ($p=0.0001$). The patients with only pharmacologic therapy received more doses of Budesonide on average ($p=0.0001$). The patients with only pharmacologic therapy need more time to change the diagnosis of asthma from moderate to mild ($p=0.0001$). No adverse reactions were shown by the patients treated in both groups. **Conclusion:** The data obtained in this research from children under 5 years old who received specific immunotherapy with standardized extracts of Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae presented good clinical evolution with fall of symptoms, number of hospital admissions, and anti asthmatic drug use when compared with pharmacologic therapy. This treatment did not present adverse reactions in all patients with immunotherapy. This treatment is indicated at early stage of asthma and probably changes the natural history of asthma evolution.*

Para citar este artículo:

Skrie, Víctor Claudio. Inmunoterapia con alérgenos en niños menores de 5 años con asma bronquial (Resumen de Tesis Doctoral) *Alerg Immunol Clin* 2012; 31 (1-2):26-36.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CÓRDOBA - ARGENTINA
Año 2009.

Director de tesis: Prof. Dr. Juan Carlos Copioli.

Integrantes comisión de tesis:

Prof. Dr. Juan Carlos Copioli

Prof. Dr. Pedro Roberto Moya.

■ Correspondencia:

vskrie@yahoo.com.ar

■ Palabras Clave:

Inmunoterapia alérgenos – asma – preescolar.

■ Key words:

allergen immunotherapy, asthma, preschool.

Introducción

Asma bronquial. Definición:

El asma bronquial es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas inferiores en el que intervienen varios tipos de células, en particular células epiteliales, eosinófilos, mastocitos, linfocitos TCD4 y Linfocitos

TCD8, todos ellos en individuos genéticamente predisuestos generan grados variables de obstrucción de las vías aéreas a estímulos inmunológicos, físicos, químicos y farmacológicos. Se caracteriza por la presencia de episodios recurrentes de sibilancias, tos y disnea, secundarios a obstrucción bronquial difusa, de intensidad variable, que revierte en forma espontánea, total o parcialmente, o por la acción de drogas broncodilatadoras (1 - 2).

La interacción de estas características del asma bronquial determinan las manifestaciones clínicas y la severidad de presentación, y la respuesta al tratamiento (2).

Epidemiología.

El asma bronquial es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Afecta aproximadamente entre el 10% y el 15% de los niños (3 - 4).

El asma bronquial es el diagnóstico de ingreso más frecuente en los hospitales pediátricos y genera pérdidas de 5 a 7 días escolares por año/niño según diversos estudios realizados (5).

A pesar de los grandes avances terapéuticos, el impacto social del asma es aún demasiado importante. El

El asma bronquial es el diagnóstico de ingreso más frecuente en los hospitales pediátricos y genera pérdidas de 5 a 7 días escolares por año/niño

asma puede afectar la calidad de vida, es una de las causas más frecuentes de ausentismo escolar y laboral así como de restricciones en la actividad física, con serias dificultades para las personas afectadas y sus familiares.

Fenotipos de asma bronquial y sibilancias en la infancia.

En el asma bronquial, la edad y los factores de exacerbación, pueden ser utilizados para definir diferentes fenotipos de la enfermedad. Estos fenotipos son probablemente útiles debido a que ellos reconocen la heterogeneidad del asma en los niños. Las guías que reconocen los diferentes fenotipos podrían proveer mejor dirección para el pronóstico y las estrategias terapéuticas.

La existencia de alergia en los niños con sibilancias es actualmente considerada como un factor de riesgo mayor para presentar asma persistente. Puede ser evidente en los primeros años de la vida y manifestarse clínicamente como (dermatitis atópica, rinitis alérgica o alergia alimentaria).

Inmunoterapia con alergenios (Vacunas de alergenios). Definición.

La inmunoterapia con alergenios consiste en la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna alérgica a un sujeto alérgico, con el objetivo de alcanzar una dosificación que permita reducir la hipersensibilidad frente al componente de la misma, generando una atenuación o no producción de los síntomas asociados con la exposición posterior al alergenio causante (9). (12), e inducir remisión clínica por largo tiempo de modo efectivo y seguro en pacientes con asma alérgica.

Selección de pacientes. El tratamiento de las enfermedades alérgicas debería ser basado en la educación del paciente y/o sus familiares, la evitación alérgica, la farmacoterapia y la inmunoterapia con alergenios. La combinación de la inmunoterapia con otras estrategias permite un

amplio enfoque terapéutico actuando en el mecanismo fisiopatológico de la afección alérgica con el objetivo de lograr que el paciente reduzca significativamente sus síntomas y modifique el curso de la afección en el largo plazo.

Tan pronto como se haya demostrado la sensibilización alérgica a un elemento ambiental no evitable como responsable de asma en el paciente, y siempre que podamos disponer de los extractos adecuados, la indicación temprana de la inmunoterapia con alergenios debe ser recomendada no solo como una medida terapéutica, sino también como una medida profiláctica, para prevenir la inflamación bronquial. La edad no es una contraindicación absoluta, es particularmente en los niños iniciada precozmente, cuando se obtendrán los mejores resultados (7), cumpliendo los requisitos vinculados al diagnóstico, e independientemente de la edad del niño (14).

Los niños menores de cinco años pueden tener dificultad para cooperar con un programa de inmunoterapia. El médico debe considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de la inmunoterapia e individualizar el tratamiento en los niños menores de 5 años (7-11-16). (Evidencia A).

Se necesitan estudios controlados para analizar los beneficios y los riesgos de la inmunoterapia en pacientes menores de 5 años de edad (9).

La inmunoterapia con alergenios en niños, cuando se introduce al inicio o durante la fase inicial de la enfermedad puede modificar la historia natural de la enfermedad alérgica. Es más eficaz en niños que en adultos (9).

La inmunoterapia con alergenios en niños ha mostrado ser efectiva y bien tolerada (7).

Resultados

Ensayo clínico, prospectivo, longitudinal, controlado, aleatorizado.

Pacientes de ambos sexos, de 3 años a 5 años de edad, que concurrieron al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba desde el mes de Marzo de 2004 hasta el mes de Marzo de 2008. Los cuales reunieron los criterios diagnósticos de asma bronquial alérgica persistente leve o persistente moderada, según la Estrategia Global para el manejo y prevención del Asma – National Institutes of Health / National Heart, Lung, and Blood Institute (2).

Pacientes atópicos, con antecedentes hereditarios de

alergia, test cutáneo positivo para *Dermatofagoides pteronissimus* y *Dermatofagoides farinae* y test cutáneo negativo para hongos mezcla 1 (*Alternaria*, *Chaetomium*, *Cladosporium* y *Fusarium*).

Criterios de exclusión. Niños menores de 3 años y mayores de 5 años.

Tratamiento previo con inmunoterapia con vacunas de alergen.

Test cutáneo negativo para *Dermatofagoides pteronissimus* y *Dermatofagoides farinae*.

Test cutáneo positivo para hongos *Alternaria*, *Chaetomium*, *Cladosporium* y *Fusarium*.

Pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias.

Pacientes con enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas y neoplasias.

Tratamientos con β bloqueante.

Pacientes con antecedentes de alergia alimentaria.

Fueron evaluados 74 niños, de los cuales 15 debieron ser excluidos (8 niños presentaron prick test negativo para ácaros *Dermatofagoides pteronissimus* y *Dermatofagoides farinae*, 3 niños presentaron prick test positivo para hongos ambientales, 1 niño presentó en la radiografía de tórax infiltrado pulmonar y 3 niños debido a que los padres no aceptaron el tratamiento indicado).

59 niños ingresaron al estudio clínico, 34 niños asignados al grupo de tratamiento farmacológico (Grupo control), 25 niños asignados al grupo de tratamiento farmacológico más inmunoterapia con alergen (Grupo experimental).

Durante la observación clínica fueron excluidos por incumplimiento del protocolo de seguimiento 27 niños, 18 niños del grupo de tratamiento farmacológico, y 9 niños del grupo de tratamiento farmacológico más inmunoterapia con alergen.

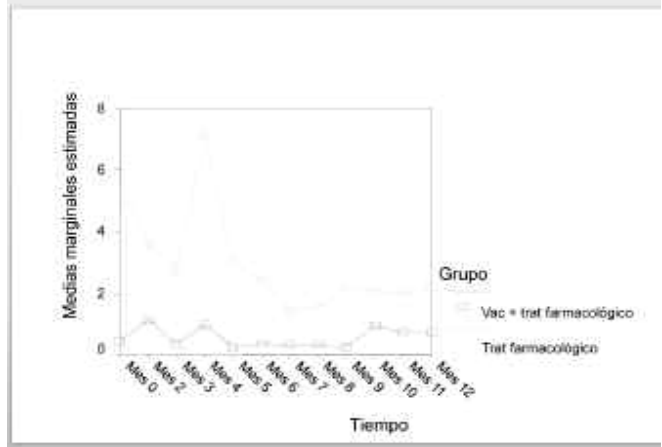
Los pacientes con tratamiento farmacológico solo, tuvieron un promedio de días con síntomas respiratorios mayor ($p = 0.0001$).

El promedio de dosis de Salbutamol es mayor en los pacientes con tratamiento farmacológico solo ($p = 0.0001$).

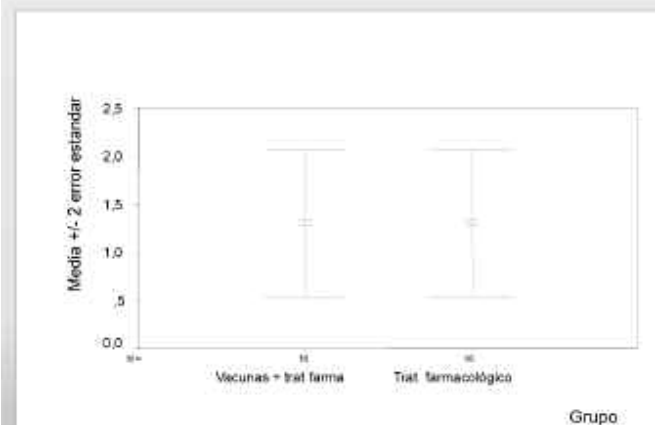
Los pacientes con tratamiento farmacológico solo, recibieron un promedio mayor de dosis de Budesonide ($p = 0.0001$).

Los pacientes con tratamiento farmacológico solo demoran más tiempo en promedio para cambiar el diagnóstico de moderado a leve ($p = 0.0001$).

Score mensual de síntomas respiratorios diarios. Según grupo

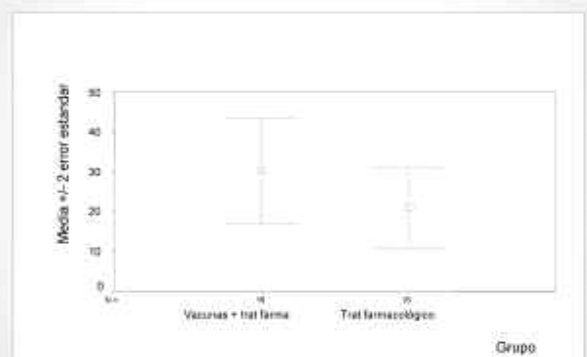


Prick Test con hongos ambientales. Según grupo



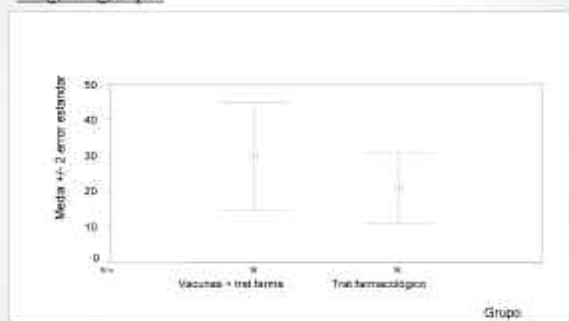
(ns)

Prick Test con ácaros *Dermatofagoides pteronissimus*. Según grupo.



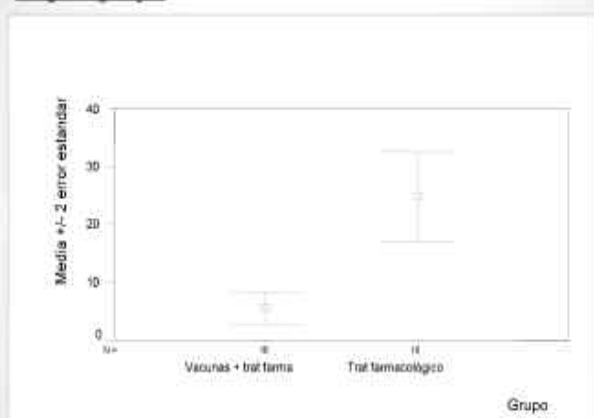
p: (ns)

Prick Test con ácaros *Dermatofagoides farinae*. Según grupo



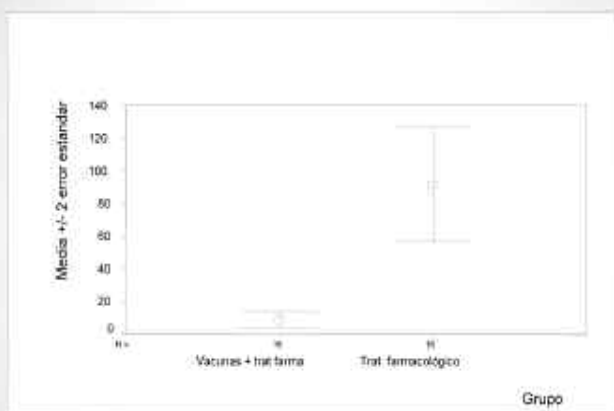
p: (ns)

Cantidad de días con síntomas respiratorios. Según grupo



p: 0,0001

Dosis de Salbutamol utilizadas. Según grupo.



p: 0,0001

Discusión

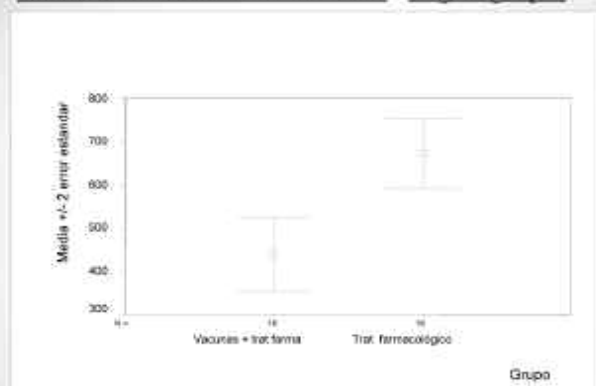
Muchos niños presentan episodios recurrentes de síntomas bronquiales, especialmente sibilancias y tos, en no pocos casos los mismos se producen desde los primeros meses de vida. Es muy frecuente que, estos primeros episodios se asocien al curso de una infección respiratoria baja. Según el criterio de algunos autores, el diagnóstico clínico de asma puede ser hecho con certeza a los 5 años de edad. Nuestra experiencia refleja que, aplicando criterios clínicos que son claramente objetivables con anterioridad, el diagnóstico de asma de causa alérgica puede ser fuertemente sospechado. Un diagnóstico temprano, monitoreo y tratamiento integral de los síntomas respiratorios y sus causas, sería muy beneficioso para el paciente y esencial para evitar una progresión desfavorable del asma bronquial y de complicaciones relacionadas.

Desde antes de los 2 años puede detectarse claramente que en presencia de sibilancias recurrentes, antecedentes familiares de atopía y sensibilización temprana a aeroalérgenos con o sin aumento en los valores de IgE total, estaremos en la casi segura presencia de asma de causa alérgica. Esto será aún más cierto si se presentan síntomas de rinitis persistente y/o eccema y/o alergias alimentarias previas, la actualmente denominada marcha atópica.

Una actitud terapéutica integral y precoz mejorará sustancialmente la evolución y el pronóstico de las afecciones alérgicas.

En lo referente a la inmunoterapia con alérgenos, es razonable que cuanto antes se puedan lograr los cambios que ha demostrado producir en el comportamiento del sistema inmune, más eficaz y rápidamente se podrán lograr los mismos. Se ha demostrado que la inmunoterapia con

Dosis de Budesonide utilizadas. Según grupo.



p: 0,0001

vacunas de alérgenos es capaz de modificar favorablemente el curso de la enfermedad y de prevenir nuevas sensibilizaciones a otros alérgenos (9 -13).

Desde la publicación de un estudio doble ciego realizado en 210 niños asmáticos, seguidos durante 14 años hasta la adolescencia, en el cual se demostró la efectividad de la inmunoterapia con alérgenos en el 72% de los niños tratados con inmunoterapia específica con mejoría de sus síntomas, comparados con el 22% de los niños que recibieron solamente farmacoterapia (21), se han realizado muchos estudios clínicos, 27 de 29 estudios pediátricos realizados en 2077 niños han confirmado la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos, incluido en estos trabajos se describe el realizado en 87 niños de 2 a 14 años con asma y/o rinitis tratados durante 3 años con inmunoterapia específica, mostró en el 39% de los pacientes excelente evolución de los síntomas y en el 55% buena evolución (22).

La farmacoterapia para niños con asma ha sido descrita en guías de asma generales, incluyendo la reciente actualización de la guía de la Global Initiative for Asthma (25). Sin embargo, la información disponible sobre aspectos exclusivamente pediátricos, en particular en niños menores de 5 años de edad, es limitada y no incluye la opinión y contribución de especialistas en alergia e inmunología con formación pediátrica (7).

La normativa más aceptada sobre inmunoterapia con alérgenos que surgió tras la reunión de expertos en inmunoterapia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebrada en Ginebra en 1997 (9), planteó la necesidad de realizar estudios sobre la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con alérgenos en los niños menores de 5 años de edad. En respuesta a esa necesidad se realizó este estudio clínico, en el cual la población es exclusivamente preescolar.

La selección de los pacientes candidatos a ingresar al estudio fue estricta, igual rigor se aplicó al seguimiento clínico de los pacientes, esto devino en una elevada exclusión de candidatos primariamente incorporados al ensayo.

Los parámetros clínicos tales como, score de síntomas y uso de medicamentos, pueden ser una medida útil de la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos.

La realización de test cutáneos periódicos o test in vitro de la evaluación de anticuerpos en los pacientes que reciben inmunoterapia con alérgenos, no está recomendado (12) (Fuerza de recomendación A), por este motivo no se

La inmunoterapia con alérgenos es el único tratamiento disponible que puede reducir síntomas de asma bronquial y alterar el curso natural de la enfermedad

repetió el Prick Test en los pacientes de este ensayo clínico.

Con respecto a trabajos realizados en niños menores de 5 años, en meta-análisis publicadas en 1999 (12) no se realizó una valoración por separado de los pacientes según las diferentes edades. Los resultados se expresaron de forma global, atendiendo a los cuatro objetivos que se plantearon los autores:

A) Identificar, tanto como les sea posible, todos los ensayos publicados que sean aleatorios realizados con inmunoterapia con alérgenos para el tratamiento del asma. B) Valorar la calidad metodológica de éstos ensayos al azar y controlados. C) Calcular la eficacia global de la inmunoterapia con alérgenos específicos sobre los síntomas de asma, requerimientos de medicación, función pulmonar, HRB inespecífica e HRB específica. D) Comparar la eficacia en asma de la inmunoterapia con ácaros, polen y epitelios de animales con extractos de otros alérgenos.

Sesenta y dos trabajos cumplieron los criterios de inclusión. Veintiocho de estos estudios fueron realizados en base a inmunoterapia con ácaros, quince con pólenes, tres con polvo doméstico, nueve con epitelios de animales, dos con *Cladosporium* y cinco con inmunoterapia simultánea de múltiples aeroalérgenos.

No se le dio una especial valoración a la edad de los sujetos incluidos en los trabajos, ni como criterio de selección, ni para valorar los resultados. En este estudio se centró la investigación en niños mayores de 3 y menores de 5 años.

La descripción, de los 62 estudios que componen el meta análisis, la edad de los pacientes incluidos fue considerada según de describe a continuación:

En diez (16% de los trabajos) no se indica la edad de los participantes, en 15 (24%) se incluyeron pacientes desde los 18 años, en siete (11%) los incluyen desde los 15 años, en diez (16%) la inclusión es desde los 12 años, en cinco (8%) se incluyen sujetos desde los 10 años, en cuatro estudios (6,4%) se incorporaron niños desde los siete años, en seis (9,6%) se permite el ingre-

so a los cinco años, en tres trabajos (3,2%), solo se hace referencia a que se trata de niños. Finalmente, puede observarse que en solo dos de los estudios (3,2%) se incluyeron pacientes desde los tres y cuatro años, que fue el objetivo fijado para este estudio.

El objetivo de la terapia del asma bronquial es el mismo en todas las edades, persigue lograr el control de la afección, sin síntomas o con síntomas mínimos que no interfieran con la actividad diaria del niño. Esto incluye la habilidad normal para participar en ejercicios, mínima necesidad de terapia de rescate farmacológico, función pulmonar normal o casi normal, y evitación de efectos adversos de la terapia (20).

Es un desafío para el médico pediatra especialista en alergoinmunología seleccionar a los niños menores de 5 años con diagnóstico de asma bronquial alérgica, que pueden beneficiarse con la indicación del tratamiento de inmunoterapia con alérgenos (26). Estrictamente son los niños con riesgo de presentar asma bronquial persistente cuya evolución desfavorable podría conducir a cambios remodelatorios y afectación pulmonar definitiva. Con el fin de identificarlos, se realizó una anamnesis dirigida interrogando sobre antecedentes familiares de alergia, sintomatología alérgica y uso de medicamentos de rescate de las exacerbaciones de asma y de mantenimiento para el control de la afección.

Los pacientes enrolados para nuestro estudio cumplieron las indicaciones clínicas para el uso del tratamiento con inmunoterapia con alérgenos (26).

El control del medioambiente es extremadamente importante para la prevención primaria y secundaria del asma bronquial, especialmente en niños de familias atópicas (20). Los ácaros del polvo doméstico son los sensibilizantes más frecuentemente responsables del asma atópica en los niños (26), en nuestro medio, más de un 60% de los niños sensibilizados a aeroalérgenos, lo son a estos agentes. La disminución de exposición a los ácaros del polvo doméstico puede retardar la sensibilización en niños y mejorar a los que ya tienen síntomas (20).

Las mejores respuestas a la inmunoterapia con alérgenos se han verificado en pacientes monosensibles (27), dado que se ha demostrado eficaz para prevenir nuevas sensibilizaciones, su indicación precoz y no condicionada a la falta de respuesta a otros tratamientos, es una importante medida de prevención primaria, a nuevas sensibilizaciones, y secundaria, como ya quedó expresado.

Se ha observado un elevado porcentaje de pacientes masculinos seleccionados, podría tener relación con el riesgo aumentado que tiene este género de presentar episodios de obstrucción bronquial durante los primeros años de la vida.

Por debajo de los 5 años la inmunoterapia con alérgenos demostró una mejora sintomática evidente, una disminución de la utilización de medicamentos y ausencia de efectos colaterales de relevancia. En nuestro estudio, estas afirmaciones fueron coincidentes con la cita.

En un estudio retrospectivo (20) revisaron un grupo de niños diagnosticados de asma bronquial con hipersensibilidad a ácaros que habían iniciado inmunoterapia antes de los 5 años de edad. En el grupo se incluyeron 22 niños (17 de sexo masculino y 5 de sexo femenino). Se presentan los resultados obtenidos en cuanto a tolerancia y eficacia clínica. La tolerancia de la inmunoterapia fue valorada por un especialista en alergología pediátrica clasificando las reacciones en locales y/o sistémicas.

Se constató mejoría clínica con disminución del número de crisis anuales, del número de ingresos y de los requerimientos de medicación. Las reacciones adversas locales fueron de escasa intensidad.

Aunque se incluye un número reducido de niños, se trata de un grupo formado exclusivamente por menores de 5 años de edad. Estos datos apoyarían la utilidad de la inmunoterapia en pacientes de corta edad con asma alérgica sensibilizados a los ácaros cuando se cumplen unas normas adecuadas de administración (20).

Nuestro trabajo que fue prospectivo y pudo demostrar similar eficacia clínica, no se registraron efectos adversos que por su importancia impusieran la discontinuación del tratamiento mencionado. Esto se describe para el grupo de tratamiento con fármacos más inmunoterapia con alérgenos (grupo experimental) y para el grupo tratado con fármacos (grupo control).

La reunión de expertos de la OMS (9) consideró que la edad del paciente por debajo de 5 años, excepto en el caso de alergia a veneno de himenópteros, es una contraindicación relativa para la administración de inmunoterapia. Las razones para esta recomendación se basan en que la inmunoterapia en pediatría presenta una serie de consideraciones especiales. En primer lugar, existe una dificultad en el diagnóstico diferencial entre el asma y las infecciones virales agudas recurrentes en los niños menores de 4-5 años, lo que repercute en la

indicación terapéutica. En segundo lugar, la administración de pautas rápidas de inmunoterapia se asocia con una mayor incidencia de reacciones sistémicas en niños menores de 5 años, desconociéndose también las dosis óptimas de mantenimiento. Por último, la dependencia de la colaboración de los adultos, padres o tutores, para un correcto grado de cumplimiento y adherencia al tratamiento implica la necesidad de una educación familiar.

Se debe realizar una exhaustiva anamnesis para disminuir las dificultades diagnósticas en un importante número de casos, nuestro estudio no incluyó pautas de administración rápida y en el grupo estudiado, no encontramos dificultades en el adiestramiento de los mayores a cargo.

En este ensayo clínico prospectivo en niños menores de 5 años con asma bronquial, monosensibilizados a los ácaros del polvo doméstico, los pacientes tratados con inmunoterapia (vacunas) de alérgenos presentaron mejoría clínica y disminución del uso de medicamentos y no se registraron reacciones adversas importantes.

En Inglaterra (28) y Canadá (29) las sociedades de especialistas en alergia, recomiendan que la inmunoterapia no se administre a niños menores de 5 años, el argumento es la dificultad en reconocer los síntomas tempranos de una reacción adversa (19). En el grupo tratado con inmunoterapia con alérgenos no se observó reacción adversa alguna y se cumplieron todas las medidas de cuidado necesarias para este tratamiento.

Por otra parte, está demostrado que la frecuencia y severidad de episodios anafilácticos es mucho menor en niños y que en más del 90% de los casos, sus síntomas se limitan a la piel que como podrá entenderse, no ofrece dificultades para el diagnóstico.

En un reciente relevamiento realizado por el director de este trabajo (33 se encuestaron pacientes en varios centros públicos y privados de alergología pediátrica de la Ciudad de Córdoba donde se efectúan tratamientos de inmunoterapia específica con alérgenos a menores de 5 años, se pudo verificar que más de 10.000.000 millones de dosis que se han aplicado en los mismos, en los últimos 20 años, no generaron episodios adversos importantes en menores de 5 años. Se registró un caso de anafilaxia en un niño de 7 años.

En este estudio se han tenido en cuenta en forma estricta, la totalidad de los puntos mencionados. Con respecto al punto 5 y en referencia al relevamiento de centros alergológicos pediátricos de la Ciudad de

Córdoba, es necesario consignar que los tratamientos se proveen a los pacientes en forma mensual y que la aplicación no se realiza exclusivamente en el servicio especializado. Esto es así por el hecho que las condiciones socio-sanitarias de nuestro medio harían excesivamente restringidas las indicaciones de inmunoterapia a los pacientes en que está indicada. Si consideramos que como hemos expresado, no se puede restringir y condicionar un tratamiento esencial y de alto beneficio, y que en el transcurso de muchos años se ha administrado con esa modalidad y no ha generado efectos adversos insalvables, encontraremos justificación a la modalidad de proveer las vacunas para su colocación en centros de salud. Esto deberá ser complementado con una cuidado-

El objetivo de la terapia del asma bronquial es el mismo en todas las edades, persigue lograr el control de la afección, sin síntomas o con síntomas mínimos que no interfieran con la actividad diaria del niño.

sa e insistente estrategia de educación para pacientes y allegados y el consentimiento informado para la aceptación de esta modalidad de aplicación del tratamiento.

El médico alergoinmunólogo pediatra está preparado para evaluar clínicamente al paciente ante una eventual reacción adversa. También para promover y proveer adiestramiento adecuado para que pueda lograrse competencia de los médicos de centros de salud no especializados y del propio paciente y/o sus familiares con el fin de prevenir reacciones adversas por las vacunas con alérgenos.

En este estudio, debido a los estrictos criterios de inclusión y permanencia, pudimos incluir, prospectivamente, un universo de población relativamente pequeño. Consideramos que si a los resultados del mismo, agregamos la vasta experiencia y casuística acumulada en nuestra Ciudad que siguiendo todas las medidas indicadas para este tratamiento, los resultados serían igualmente exitosos.

Los síntomas evaluados mensualmente observados por grupo, muestran que el promedio de puntos de síntomas respiratorios por día fue siempre significativamente mayor en el grupo de niños tratados solamente con fármacos.

Los niños tratados con inmunoterapia con alérgenos demoraron significativamente, menos tiempo para lograr reducir la severidad clínica del asma.

Los niños tratados con inmunoterapia con alérgenos demoraron significativamente, menos tiempo para lograr reducir la severidad clínica del asma. También pudo apreciarse en ellos, menores requerimientos de Salbutamol y Budesonide, debido a su menor puntuación de síntomas respiratorios.

Según estudios publicados (15) los pacientes que continúan con tratamiento de vacunas de alérgenos y lo realizan durante los períodos recomendados, de 3 a 5 años, con el transcurrir del tiempo se beneficiarían con menor uso de fármacos controladores y de rescate para el asma bronquial, disminuirían la posibilidad de nuevas sensibilizaciones y tendrían un período residual con control de su asma bronquial por períodos variables, después de la discontinuación del tratamiento específico con vacunas de alérgenos.

En el grupo de niños tratados solamente con fármacos, si bien se observa que a los 10 meses de tratamiento, los síntomas no presentan diferencia estadísticamente significativa, debido a que los fármacos utilizados son controladores de sus síntomas respiratorios y no han demostrado modificar el curso de la enfermedad, al suspender su uso debe suponerse que presentarán nuevamente la sintomatología. Es más, existe la posibilidad de que se hayan producido nuevas sensibilizaciones y la reaparición de los síntomas se produzca de manera más severa y difícil de controlar.

El beneficio obtenido con el uso de corticoides inhalados en el control de síntomas del asma bronquial declina rápidamente al suspender este tratamiento, este fenómeno no fue observado con el uso de inmunoterapia con alérgenos (22).

En un estudio que incluyó 44 niños (18), se evaluó el uso de inmunoterapia con alérgenos, como una intervención temprana con el objetivo de prevenir nuevas sensibilizaciones, en niños asmáticos sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico, demostró resultados claramente favorables al uso de inmunoterapia con vacunas de alérgenos. Los 22 niños del grupo control (sin inmunoterapia) y

solo 12 de los 22 del grupo que recibió Inmunoterapia, desarrollaron al menos una nueva sensibilización durante un período de seguimiento de 3 años (18).

En otro estudio incluyeron 134 niños de 5 a 8 años, con diagnóstico de asma intermitente con o sin rinitis alérgica, sensibilizados únicamente a ácaros del polvo doméstico, las conclusiones pusieron en evidencia que la inmunoterapia, con alérgenos puede prevenir el comienzo de nuevas sensibilizaciones (15).

En algunos estudios se señala que la eficacia de la inmunoterapia está relacionada con la duración del tratamiento, aunque a menudo puede hacerse evidente durante el primer año de tratamiento (9). Esto fue claramente significativo para varios parámetros analizados en nuestro estudio.

La inmunoterapia es específica para el antígeno administrado (9), por lo que se debe identificar la sensibilización del paciente y evaluar la relevancia clínica.

El tratamiento de las enfermedades alérgicas debe combinar estrategias de educación y control ambiental que junto a medidas farmacológicas e inmunológicas, lograrán un mejor control de las mismas. En muchos pacientes, los fármacos pueden aliviar los síntomas alérgicos sin provocar efectos adversos. Las diferencias entre los tratamientos farmacológico e inmunológico de las enfermedades alérgicas no se limitan a la seguridad y eficacia. Los fármacos proporcionan un tratamiento sintomático, mientras que la evitación del alérgeno y la inmunoterapia son las únicas modalidades terapéuticas disponibles hasta el momento actual, que tienen la posibilidad de modificar el curso natural de la enfermedad (9).

El cumplimiento de cualquier tratamiento administrado en casos de asma o rinitis es frecuentemente bajo, esto es una dificultad para lograr la eficacia del mismo. Se deben realizar los máximos esfuerzos para educar a los pacientes con el fin de mejorar la adherencia a todas las medidas indicadas (8). En este ensayo clínico hubo altos niveles de incumplimiento en los controles clínicos así como en los esquemas terapéuticos, esto motivó la exclusión de muchos pacientes durante el desarrollo del mismo. Es de hacer notar que, se observó mayor incumplimiento, en el grupo de niños tratados solo con fármacos, esto confiere a la inmunoterapia con alérgenos un valor agregado a los beneficios ya consignado.

La inmunoterapia es más complicada en los niños que en los adultos, debido a su edad y su naturaleza dependiente. La educación de la familia sobre la inmunoterapia es de gran importancia y crucial para su éxito.

La evaluación de la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos fue realizada, utilizando scores de síntomas y consumo medicación, resultando en mejoría significativa y apoyo para su utilización (31).

Estos fueron los parámetros que aplicamos en este estudio y los que han sido considerados en la mayoría de los estudios controlados.

Con respecto a la seguridad del uso de vacunas de alérgenos se dispone de pocos estudios realizados en niños menores de 5 años, un estudio prospectivo evaluó a 488 pacientes (rango de edad 5 – 54 años) administraron 17.526 inyecciones registraron un porcentaje bajo de reacciones adversas sistémicas (32). Esto es coincidente con los resultados de este estudio y con el relevamiento masivo de centros alergológicos de la Ciudad de Córdoba.

En general se admite que la inmunoterapia es más eficaz en niños que en adultos, pero se necesitan más estudios sobre la eficacia y seguridad en los niños menores de cinco años (9). Con el presente estamos haciendo una contribución en tal sentido.

Conclusiones

-El diagnóstico de asma bronquial alérgica puede realizarse sin mayores inconvenientes en niños menores de 5 años, aplicando criterios clínicos, sencillos parámetros de laboratorio y test específicos.

-Los pacientes menores de 5 años con diagnóstico de asma bronquial, deben ser convenientemente evaluados por un médico alergo-inmunólogo para que se considere la indicación de inmunoterapia específica con vacu-

nas de alérgenos.

-En nuestro estudio se observó que los pacientes con asma bronquial, sensibles a ácaros del polvo doméstico, se beneficiaron con el tratamiento de inmunoterapia específica con vacunas de alérgenos, en proporción significativamente superior a la de niños que solo recibieron tratamiento farmacológico.

-La inmunoterapia específica con vacunas de alérgenos pudo aplicarse con adecuado margen de seguridad, no se registraron efectos adversos importantes en nuestro grupo de estudio.

-La inmunoterapia específica con vacunas de alérgenos, como único tratamiento capaz de modificar el curso de las afecciones alérgicas, no debe ser condicionada al fracaso de otras estrategias. Propongo que debe ser considerada como terapia inicial junto a educación, evitación de alérgenos y control de otros factores inespecíficos y uso racional de los fármacos disponibles.

-Debiera considerarse como un valor agregado a la inmunoterapia específica con vacunas de alérgenos, la mayor adherencia a un tratamiento integral. Los niños que solo realizaron tratamiento con fármacos, evidenciaron mayores niveles de deserción.

■ Agradecimientos.

Al Prof. Dr. Juan Carlos Copioli. Director de esta tesis doctoral. A los Prof. Dr. Juan Carlos Muiño y Prof. Dr. Pedro Roberto Moya integrantes de la comisión de seguimiento de esta tesis. Al Dr. Julio César Orellana y a la Dra. María Ofelia Miño. Mi agradecimiento personal por su tiempo y dedicación para este trabajo de tesis doctoral.

Bibliografía

1. Consenso de Asma Bronquial. 2007. 1ª parte. Sociedad Argentina de Pediatría. Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Arch Argent Pediatr 106 : 61- 68; 2008.
2. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Bethesda, United States Department of Health and Human services, Public Health Service. N 97- 4051. 1997.
3. Asma Bronquial en la Infancia. Criterios de diagnóstico y tratamiento. Consenso Nacional. Sociedad Argentina de Pediatría. Arch. Arg. Pediatr. Vol. 93. Pág. 199 - 223. 1995.
4. Norman P.S. Immunotherapy: past and present. J Allergy Clin Immunol 102: 1 – 10. 1998.
5. Bousquet J., Demoly. ACI Internacional. Vol. 8 pag: 145-150. 1996.
6. Cox et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. J Allergy Clin Immunol 120: 25 - 85; 2007.
7. Durham S.R., Till S.J. Immunological changes associated with allergen immunotherapy. J. Allergy Clin. Immunol. 102:157-164.1998.
8. Mechanisms of immunotherapy. Till Stephen J., Francis James N., Nouri-Aria Kayhan, Path F. and Durham Stephen R. J Allergy Clin Immunol 113:1025-34; 2004.
9. Ellis E.F. Asma en la infancia. En: Alergia. Principios y práctica. Barcelona,España. Middleton E. Jr., Reed C.E., Adkinson N.F.Jr., Yunginger J.W. Salvat Editores. S.A. Vol. II: pag: 972; 1992.
10. Li J.T., Lockey R.F., Bernstein L., Portnoy J.M., and Nicklas R.A. allergen immunotherapy: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. Vol: 90: 1 - 40. 2003.
11. Schuhl J.F. Posiciones Oficiales En Inmunoterapia. Un Análisis Crítico. Arch. Arg. Alergia Immunol. Clin. Vol. 3 pág: 2-8. 2000.

12. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Is Allergen Immunotherapy Effective in Asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol. 151. Pág: 969-974.1995.
13. Pajno G.B., Barberio G., De Luca F. Morabito L., and Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Clinical and Experimental Allergy.* Vol. 31. Pág. 1392-1397. 2001.
14. Croce V.H. Eficacia clínica de la inmunoterapia. *Alergia.* Vol. XIII. pág: 131. 1996.
15. Dreborg S., Mosbech H., Weeke B. Immunotherapy (hyposensitization) and Bronchial asthma. *Bailliere's Clinical Immunology and Allergy.* Vol.2; 1998.
16. Des Roches A., Paradis L., Menardo J.L., Bouges S., Daurés J.P., Bousquet J. Inmunoterapia con un extracto estandarizado de Dermatofagoides pteronissimus. La inmunoterapia específica previene el comienzo de nuevas sensibilizaciones en niños. *J. Allergy Clin Immunol* 99: 450-453,1997.
17. Crisci C.D. Alergia e Inmunología. Asma Bronquial. Significado de la IgE en el asma bronquial. AP Americana de Publicaciones. Buenos Aires. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología. Tomo 1. Pág. 113 – 145; 1994.
18. Spector S.L., Nicklas R.A. Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol: 96: pag. 821 - 870. 1995.
19. Spector S.L., Nicklas R.A. Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol: 96: pag. 707 – 870. 1995.
20. Paniagua M. J., Bosque M., Asensio O., Larramona H. y Marco M. T. Inmunoterapia con un extracto de ácaros en niños menores de cinco años. *Allergol et Immunopathol* 30:20-24; 2002.
21. Jhohnstone D.E., Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children – a 14 year study. *Pediatrics* 42:793-802. 1968.
22. Cantani A., Arcese G., Lucenti P., et al. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J. Investig. Allergol Clin Immunol* 7: 90 -97. 1997.
23. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007.
24. Consenso de Asma Bronquial. 2007. 2ª parte. Arch Argent Pediatr Sociedad Argentina de Pediatría. Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. *Arch Argent Pediatr* 106:162-175; 2008.
25. Harold S. Nelson, MD. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma *J Allergy Clin Immunol* 123 : 763 - 9; 2009.
26. Euan R. Tovey, Catarina Almqvist, Qiang Li, Daniele Crisafulli, and Guy B. Marks. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 122:114 - 118; 2008.
27. Bozzola C. M. Inmunoterapia de las enfermedades alérgicas en pediatría. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica.* Vol. 35. Pág: 5 – 10; 2004.
28. Guideline on the Management of Asthma. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. May 2008.
29. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Guidelines for the use of allergen immunotherapy. *Can Med Assoc J.*152:1413–1419; 1995.
30. Compalati Enrico, Penagos Martin, Tarantini Francesco, Passalacqua Giovannin and Canonica Giorgio Walter. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 102 : 22 – 28; 2009.
31. Moreno C., Cuestas-Herranz J., Fernández-Távora L., Alvarez-Cuesta E. *Clin. Exp. Allergy* 34: 527-531; 2004.
32. Copioli J., Castro G, Cena S., Colaut P., Colazo A., Comba P., Contarini L. De La Prida P., Stanchich L. Prevalencia de asma bronquial y rinitis crónica, y otros aspectos relacionados en la Ciudad de Córdoba. *Alerg e Inmunol Clin* 27 : 10-14; 2009.

Para estar actualizado... visite

www.cordobalergia.com.ar





Alergo-Pharma S.R.L



**DISTRIBUIDOR DE PRODUCTOS Y EXTRACTOS
ALERGÉNICOS, GREER LABS (EEUU)**

**Establecimiento habilitado
Resolución A.N.M.A.T 1474/00**

Jean Jaurés 321 - (1214) Capital Federal - Telefax: 4865-3690/4861-6970

E-mail: alergo@fibertel.com.ar

Síndrome de Pulmón Hipogenético

Autores: Dra. Laura I. Puentes; Dr. Jorge S. Alvarez

Presentación de Caso:

Paciente de sexo femenino de 36 años de edad.

Ocupación: empleada de supermercado.

Tiene desde la infancia prurito nasal, obstrucción nasal en báscula, rinorrea anterior, goteo posterior, estornudos en salva, disfonía, ardor ocular matutino. Perenne. Tos seca, leves secreciones transparentes, a predominio matutino. Disnea leve con esfuerzos.

Examen Físico: mucosa nasal edematosa, cornetes pálidos, hipertróficos a predominio derecho. Faringe: congestiva, eritematosa, secreciones posteriores transparentes. Pulmones: murmullo vesicular disminuido en base pulmonar derecha.

Rx de Tórax de Frente: velado heterogéneo pulmón derecho con retracción de mediastino hacia ese lado. Aumento de la densidad hiliar izquierda.

Testificación: Dermatophagoides mezcla: 8/20 mm.

Ecotomografía cardíaca bidimensional: Dextrocardia.

Informe de Tomografía Computada de Tórax: El mediastino se encuentra desplazado a la derecha de la línea media y se observa dextrocardia. El campo pulmo-

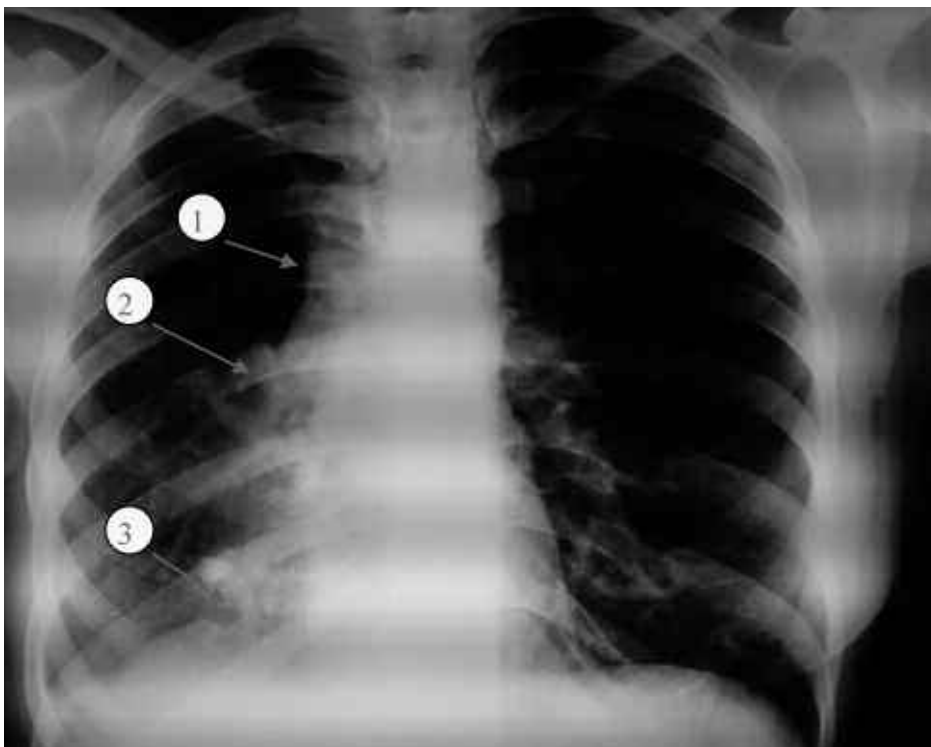
nar derecho se encuentra disminuido de volumen como consecuencia de una hipoplasia del lóbulo inferior y presenta una discreta disminución del calibre de la vasculatura pulmonar. En el campo pulmonar inferior derecho se observa una formación anómala (vena cimitarra) que representa el retorno pulmonar anómalo hacia la vena cava inferior.

Comentario

Las imágenes descriptas corresponden al denominado "Síndrome del pulmón hipogenético", este es una anomalía congénita rara, caracterizada por una hipoplasia del lóbulo inferior del pulmón derecho, hipoplasia de la arteria pulmonar, retorno venoso pulmonar anómalo a la vena cava inferior, dextrocardia con desplazamiento del mediastino a la derecha.

Figura A:

Rx. de tórax en donde se observa en 1: mediastino desplazado hacia la derecha, en 2: dextrocardia y en 3: retorno pulmonar anómalo.



Camino a los 400 años de la Universidad Nacional de Córdoba

Recordamos a Deodoro Roca, Verbo de la Reforma Universitaria de 1918.

Texto extraído de “La trayectoria de una Flecha. las obras y los días de Deodoro Roca” de Horacio Sanguinetti

“Cuando, hace seis años murió Deodoro Roca, o casi todos tuvimos la impresión exacta de lo que significaba su partida. Se marchaba llevándose consigo una suma de calidades que florecieron en su vida de modo personal y originalísimo. Fue su muerte, una muerte atmosférica. Repercutió en cada uno de los sectores humanos que había ido impregnando con el curso de su existencia, en aquel derrame sin medida en que, por profunda inclinación y gusto, se prodigaba con alegría moceril, ímpetu y gracia. Sabíamos ya volviendo después la cabeza en torno, no hallaríamos las cosas que convocaba por acto de sola y viviente presencia.”

“Le quemaba, adentro, el corazón apasionado, capaz de los arrojados civiles y de las ternuras íntimas; pero dudaba de las efusiones clamorosas y tenía el pudor de lo descomunal. Desde los días de la revolución del 18 había sumado adhesiones limpias alrededor de su persona. Unos se le acercaron atraídos por su inteligencia felizmente amanecida, que unía al vigor y la claridad del pensador la intuición y el nativo sentimiento de la belleza del esteta. Otros, le asignaban una misión rectora de los destinos de la joven América, que se estremecía en retos desafiantes a las potencias imperialistas y dirigía sus ojos a la transformación mundial que subía por oriente, entre

resplandores y presagios. Por fin no fueron pocos los que, sin plan ni ambición trascendentales, buscaron en su cálida y abierta humanidad lo que todo hombre excelente, disparado hacia los altos ideales, puede dar a los demás especialmente si son jóvenes, en incitación y ejemplo”

“Conocía con buena y renovada información lo que acaecía en cada uno de los sufridos pueblos de Iberoamérica, sojuzgados por amos de dentro y de fuera. Desde Córdoba, desencadenó y sirvió con denuedo infatigable una corriente de vigilancia y solidaridad que traspasaba las fronteras, golpeaba las puertas de las conciencias dormidas y polemizaban con la iniquidad y tiranía. Todas sus empresas estuvieron tocadas de ese espíritu de combativa americanidad.”

“Quiso mantenerse altivamente libre y puso defensiva distancia entre el pensamiento y la ambición. Sembró, sin embargo, el suelo intelectual y social de América de nobles semillas, que no tardaron en fructificar”

“En tal sentido, su vida fue una ofrenda constante, humana, muy humana, apagada justamente cuando ya entraban las sombras y empezaban a enfriarse y declinar un cierto linaje de espiritualidad que hizo de la libertad y del servicio del hombre el norte de su propio destino.

Su legado, más que una suma de honores externos, de glorias portátiles, reside en el testimonio de sus actos. En una luminosa incitación a buscar la claridad de la aurora poniendo el pie en el camino”



ADVERTENCIAS

En este espacio, se informa sobre advertencias y comunicaciones recientes de fármacos preferentemente relacionados con la especialidad.

Vacuna polivalente de 23 serotipos para neumococo

Recomendaciones de revacunación – Australia

La autoridad regulatoria de medicamentos de Australia (TGA) aconseja a los profesionales de la salud no volver a inmunizar rutinariamente a los individuos inmunocompetentes con vacuna polivalente de 23 serotipos para neumococo (Pneumovax 23®).

La revacunación debería considerarse para los pacientes con un alto riesgo de enfermedad neumocócica y por lo menos, cinco años después de la primera dosis.

Desde abril de 2011, se esperaban los resultados de una revisión por el aparente aumento de reacciones en el sitio de la inyección con la segunda dosis.

A partir de estos resultados, surge esta recomendación.

Asimismo, se concluyó que la reacción no está vinculada a problemas de manufactura o manipulación de la vacuna.

Previo a este aviso, la autoridad australiana recomendaba la revacunación de rutina cinco años después de la primera dosis. El grupo técnico australiano de asesoramiento de inmunización ha actualizado el lugar de Pneumovax 23® en el Programa Nacional de Inmunización. Se lo encuentra en:

<http://www.immunise.health.gov.au>

Nota: esta recomendación no se aplica a las vacunas antineumocócicas conjugadas de 13 serotipos.

Traducido y modificado de:

Medicine Safety Update. Vol. 3, No. 1, febrero 2012.

<http://www.tga.gov.au>

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2012 • 3.

Azitromicina

La FDA alerta sobre riesgo cardiovascular

La FDA avisa a los profesionales de la salud que está al tanto del estudio publicado en la revista *New England Journal of Medicine* del 17 de mayo 2012, donde se notifica un pequeño incremento en

las muertes cardiovasculares y en el riesgo de muerte por cualquier causa, en las personas tratadas con un comprimido diario durante 5 días con azitromicina, en comparación con las personas tratadas con amoxicilina, ciprofloxacina, o sin fármacos.

Se está realizando una revisión de los resultados de este estudio y se comunicará cualquier nueva información sobre el riesgo potencial de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

ANTECEDENTES: La azitromicina pertenece al grupo de antimicrobianos macrólidos, los cuales se han asociados con efectos cardiovasculares, en especial con prolongación del intervalo QT.

En 2011, se analizó la información en la ficha técnica de los macrólidos relacionada con prolongación del intervalo QT. En marzo de 2012, se revisaron las advertencias y precauciones para Zmax® (azitromicina de liberación prolongada en suspensión oral) para incluir nueva información acerca del riesgo de prolongación del intervalo QT, el cual parece ser bajo.

Las fichas técnicas de claritromicina y eritromicina también contienen información acerca de la prolongación del intervalo QT en el apartado de advertencias. También se está actualizando la información de los otros macrólidos.

RECOMENDACIÓN: Los pacientes que toman azitromicina no deben dejar de tomarla sin antes consultar a quien se la prescribió. La FDA alerta a los profesionales de salud para que evalúen el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas cuando prescriban macrólidos.

Traducido y modificado de:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm304503.htm>

Claudia Roitter

Magister en Farmacoepidemiología

Jorge S. Alvarez

Doctor en Medicina y Cirugía

FE DE ERRATAS

En volumen N° 30, sección Caso Clínicos (Pag. 52), en el trabajo Síndrome de DRESS por carbamazepina, donde dice “Gonzáles Anahí” debió decir “Gutiérrez Anahí”. Pedimos disculpas por dicho error.

EL MEDICO ME DIJO

¿Cuánto vale la palabra?

La palabra de cualquier persona tiene mucho valor, así nos enseñaron, así lo aseveran muchos refranes, así la historia lo ha testimoniado, así se ha manifestado a través de las interpretaciones por lo que se dice y por lo que se calla.

El médico cuando atiende o sobre el final de su consulta tiene que decir.

Si no lo hace, el paciente pregunta ¿qué me dice doctor?, aquí, atento a lo dicho previamente, el médico debe expresarse: con buenas, malas, regulares, esperanzadoras, desilusionantes, prometedoras palabras, pero siempre con mucho cuidado y tacto, sin perder la objetividad.

El médico debe tener muchísimo entrenamiento en lo teórico, también en lo práctico y sobre todo en lo humano ya que es aquí, en donde se fomenta la relación con el paciente.

El médico piensa en medicina, siente como médico y debe hablar para ser entendido, comprendido e interpretado sin fisuras.

El médico debe medir su lenguaje aún en sus momentos de ocio, por que cualquier comentario puede generar el “...Médico me dijo”.

Saber escuchar, saber oír, saber pensar, saber actuar, saber decir...

Saber sentir, saber estimular, saber disuadir, saber presentarse.

Saber estar disponible, saber captar, saber oler, saber mirar, saber interpretar, para saber decir.

Vocación

La medicina ha existido en todas partes, incluso en los pueblos más retrasados existe la figura del médico y este, siempre, se encuentra ligado a la sociedad en su conjunto, tratando de llevar desde su profesión asistencia, conocimiento, educación, promoción y prevención a las poblaciones en donde le toca actuar.

Se estudia medicina para ayudar al prójimo, en ello va un enorme esfuerzo intelectual, físico, mental, espiritual.

El médico me dijo

Recientemente vimos por televisión a un médico encadenado, ¿que nos está diciendo?, ¿no sobra con una imagen?

No hablemos de culpas, de responsabilidades, hablemos de la verdad, de la realidad, de lo que significa realmente auto encadenarse, venciendo el miedo, el ridículo, la auto compasión.

Esta vez el médico me dijo y probablemente, no lo estemos escuchando.

Estos signos y síntomas sociales de un médico que habla por sí, deberían ser rápidamente interpretados, por que los médicos están en contacto con todos los estratos de la sociedad y si se auto encadena, lo menos que podemos hacer, es preguntarnos ¿que está pasando y como podemos participar para solucionarlo?, por que de lo contrario, limitándonos a la simple observación, el diagnostico y posterior pronóstico seguramente no será muy bueno.

Dr. Jorge S. Alvarez

Artículos recomendados

Spice allergy / Alergia a especies

James L. Chen, DO, and Sami L. Bahna, MD, Dr PH *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 107:191-199.

Es una revisión del tema, realiza una búsqueda bibliográfica en PubMed. La alergia a especies es rara a pesar de su gran uso. El diagnóstico se realiza con una buena historia clínica y prueba de provocación. El tratamiento se limita a la evitación del uso aunque esto es difícil por la mala rotulación de los alimentos.

Allergic Conjunctivitis / Conjuntivitis alérgica

MC Sánchez, B Fernández Parra, V Matheu, A Navarro, MD Ibáñez, I Dávila, MT Dordal, M Lluch Bernal, C Rondón, J Montoro, E Antón, C Colás, A Valero, (SEAIAC Rhinoconjunctivitis Committee 2010) *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21, Suppl. 2: 1-19

Revisa los mecanismos inmunopatológicos, métodos diagnósticos y el diagnóstico diferencial con otras entidades de alergia ocular; los diferentes grupos farmacológicos que se pueden utilizar como tratamiento sintomático y el papel de la inmunoterapia específica con alérgenos en el tratamiento. También revisa la metodología empleada para realizar de la provocación conjuntival, prueba útil y necesaria en algunas ocasiones para el diagnóstico, para evaluar la respuesta al tratamiento y para investigar los mecanismos fisiopatológicos de la respuesta inflamatoria alérgica conjuntival.

Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists. / Intolerancia a lactosa: un desorden no alérgico, manejado frecuentemente por alergistas

A. Perino, S. Cabra, D. Obinu, L. Cavalli Sforza. *Eur Ann Allergy Clin Immuno*; VOL 41, N 1, 3-16, 2009

La mala absorción de la lactosa es un patología muy frecuente caracterizada por la deficiencia de lactasa intestinal. La presencia de mala absorción de lactosa en el lumen colónico puede causar síntomas gastrointestinales. El tratamiento debe ser considerado si se presentan síntomas y consiste esencialmente en la eliminación de la leche y productos derivados de la dieta, esta estrategia puede tener serias consecuencias nutricionales.

Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice / Reducción del riesgo de anafilaxia durante la anestesia: Guías de 2011 para la Práctica Clínica

PM Mertes, JM Malinovsky, L Jouffroy, and the Working Group of the SFAR* and SFA* and W Aberer, I Terreehorst, K Brockow, P Demoly, for ENDA** and the EAACI Interest Group on Drug Allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21(6): 442-453

Esta guía representa el consenso actualizado de expertos en el ámbito de las reacciones de hipersensibilidad inmediata que tienen lugar durante la anestesia. La guía se basa en los resultados de investigaciones científicas internacionales. La guía ha sido aprobada por los miembros de la Red Europea de Alergia a Medicamentos. En este artículo se presentan las implicaciones clínicas más relevantes de la guía.

LIBROS RECOMENDADOS



“... no es un proyecto: hace un año que están mandando material al valle de lixiviación, que están sacando oro de lo que figura como “proyecto”, ahora lo van a declarar y acuérdense van a pasar tres o cuatro meses y lo van a declarar. Pero ya hace más de un año que esta extrayendo oro, se sonríe, lo miro sin poder creer lo que está diciendo. ¿Sabe qué?, se lo están robando.”



“Este es un homenaje a los inadaptados, a los rebeldes, a los alborotadores. A las fichas redondas con los huecos cuadrados y aunque algunos los vean como locos nosotros vemos su genio. Por que las personas que están lo suficientemente locas como para pensar que pueden cambiar el mundo son quienes lo cambian”



“Como dice mi papá: “si nosotros en nuestro valle cortamos las manzanas, las raíces quedan”, estas son las cosas que Aimé nos repetía”



“Es necesario crear una alianza general de naciones bajo pactos específicos con el fin de otorgar garantías mutuas de independencia política e integridad territorial a todos los Estados, grandes y pequeños, por igual”



“... Cuando ingresó al partido, una muchacha entonces, jamás se atrevió a imaginar la enormidad de la carga que algún día llegaría a abrumar sus hombros, que anularía su imaginación y estremecería su conciencia...”

AIME PAINÉ

A la edad de 44 años, en Paraguay, por un aneurisma cerebral fallece **AIME PAINÉ**

Este nombre de extraña fonética poco les dice a mucha gente y mucho a otras que llegaron a conocer de sus luchas y sus sueños. Niña aún. Es arraigada de brutal manera y con la caridad cristiana que trataba de lavar el pecado de ser indígena, fue internada en un colegio de monjas en Buenos Aires. Cuatro paredes, puertas, ventanas, timbres, horarios; sí una muñeca pero no afecto; para alguien que conocía la vastedad de las pampas, sus cielos y sus soles, sus vientos, sus aromas.

Para suerte de todos pronto descubre su aptitud excepcional para la música y el canto hacia lo que siendo mayor se inclina, con toda su fuerza y rápido progreso va llegando a su meta.

Su primer sueño conocer a los suyos y luego hacerlos conocer al resto de la patria

Accede al gran público en 1976 como única solista en el teatro Coliseo invitada por ¡la embajada de Japón!

Forma parte de los Movimientos para la Reconstrucción y Desarrollo de la Cultura Nacional en plena dictadura.

Se presenta en cuanto recital es convocada para ayudar a su pueblo **MAPUCHE**, interpretando obras de su autoría en el idioma ancestral que pese a la transculturación lo aprendió y aplicó.

La discriminación que apagó las voces de su pueblo no pudo contra la pasión de esta mujer enamorada de lo suyo que comprendió la espiritualidad y el dolor de quien fuera injustamente relegada luchando por sus reivindicaciones.

En setiembre de 1987 se apagó su vida y unos versos de Zuma Paz pinta su figura



Yo miraba tus ojos

Y era cierto

Tenían la soledad de tu comarca

Y el salitre y el viento

Tenían la dignidad de la pobreza

El digno sufrimiento

La altivez inocente de tu raza

MUSICA RECOMENDADA



Handel Messiah Chorus
London Symphony Chorus and orchestra



Yo Yo Ma Soul of the Tango



Jorge Cafrune 20 grandes éxitos



Alma del Sur. Music of South America