

Aromito o Acacia Caven
Parque Las Heras. Córdoba

Otros nombres: Aroma, aromito, churqui, espinillo negro, aramo criollo

Genero: Acacia

Especie: Caven

Familia: Mimosaceae (Leguminosae)

Etimología: Acacia, del griego akis =punta, aludiendo a las espinas de las especies de acacias africanas. Caven, es el nombre nativo (mapuche) del árbol

Descripción: Arbolito caducifolio de copa ancha con estípulas espinosas de 1-3 cm de longitud. Hojas frecuentemente fasciculadas. Inflorescencias axilares de pocos capítulos globosos de color amarillo dorado de 1 cm de diámetro, perfumadas. La principal aplicación que se da a esta madera, es en la preparación de leña y carbón.

El Espinillo sirve para alegrar nuestra vista, bien temprano en primavera, en cuanto estos árboles entran en floración y forman, con miles y miles de hermosos pequeños pimpollos, matas de colores que transforman las sierras en un inmenso jardín. Su fragancia tan fuerte logra llenar una vasta zona con su aroma paradisíaco

Alergia e Inmunología Clínica

VOLUMEN 25 - N° 3-4 - AÑO 2007

Sumario

EDITORIAL

Castigo de Dios

55

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Asma Inducido por Ejercicio (AIE)

Exercise - induced asthma

Dora Felipoff de Arab

56

Pérdida Auditiva Neurosensorial Autoinmune

Autoimmune Sensorineural hearing loss

Pablo Antonio Romero, Omar Antonio Romero y Gustavo Bustos

63

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de las inmunoglobulinas y cadenas livianas totales kappa y lambda en pacientes trasplantados renales

Evaluation of immunoglobulin light chains and total kappa and lambda in renal transplant patients

Di Pietro O, Dotto G, Nicolossi D, Novoa P, Rodriguez I, Demarchi M.

68

Comparación de la Respuesta Broncodilatadora según FEV1 y FEF 25-75 % en Niños y Adultos con Asma

Comparison of bronchodilatador response according VEF1 and FEF 25-75% in children and adults with asthma

Sasia Laura Verónica, Saranz Ricardo José, Prof. Lozano Alejandro, Croce Juan Sebastián, Grenat Andrés, Prof. Croce Víctor Hugo

79

Neurocandidiasis, definiendo las interacciones patógeno/huésped en este particular sitio del organismo

Neurocandidiasis, defining host/pathogen intereactions in this particular site of the body

Carlos M Figueredo, María Sol Renna, Hugo Cejas y Claudia E Sotomayor

86

CASOS CLÍNICOS

ERROR DIAGNÓSTICO: ¿Asma?

¿Tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA)? Un caso clínico

Carballo Verónica A., Pascualini Claudina y Arab Dora F.

98

IMÁGENES EN MEDICINA

Dermatitis con Hipereosinofilia en paciente HIV positivo

Adriana Moriena, Hugo Roland, Gloria Prado y Jorge S. Alvarez

102

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Prevention of asthma in childhood (Pediatric asthma and development of atopy)

Prevención del asma en la infancia - Asma pediátrica y desarrollo de atopía

Danov, Zoran, Guilbert y Theresa W

104

DE INTERÈS MÉDICO

108

COMITÉ EDITORIAL 2007

Editor:

Dra. Dora Felipoff de Arab

Co-Editor:

Dra Susana de Barayzarra

Editores Asociados:

Dra Marta Cavallo

COMITE CONSULTIVO 2007

Dr. Norberto Gallino

Dr. Osvaldo E. Kahn

Prof. Dr. Guillermo E. Lucena

Dra. Gladi P. de Barrionuevo

Dr. Raimundo Camps

Dr. Luis A. Giraudó

Dr. Juan C. Muñio

Dr. Marcelo Garzón Duarte

Dr. Carlos E. Baena-Cagnani

Prof. Dr. Juan C. Copioli

Dr. Luis M. Cibils

Dr. Pedro Vucovich

Dr. Mauricio Reviglioni

Dr. Ricardo Setto

Dra. María C. Minervini

Dra. Cecilia M. Patiño

Dr. Jorge S. Alvarez

Dr. Ricardo J. Saranz

Dra. Silvana Corelli

Dra. Cristina Daraio

COMISIÓN DIRECTIVA AAAIC 2007

Presidente:

Dra. María Cristina Daraio

Vicepresidente:

Dra. Marta Cavallo

Secretaría de Actas y Biblioteca:

Dra. Graciela Gino de Vucovich

Secretaría Científica:

Dr. Fernando Gambarte

Tesorería:

Dra. Alejandra Vich

Secretaría del Interior:

Dra. Perla Merovich

Secretaría de Prensa y Difusión:

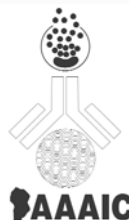
Dr. Roberto Garneró

Vocales:

Dra. Denis Charles

Dra. Silvia Cornaglia

Dra. Olga Vázquez



Secretaría AAAIC

Círculo Médico de Córdoba

Ambrosio Olmos 820 (X5000JGQ)

Córdoba - Argentina - Tel: 54 351 4683134

e-mail: secretaria_aaaic@fullzero.com.ar

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, DIAGRAMACIÓN E IMPRESIÓN

BUNKERCREATIVO

ESPACIO DE IDEAS

Tel: 4272067 - Cel: 156324563 / E-mail: bunkercreativo@arnet.com.ar

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

SUSCR BASE A

Alergia e Inmunología Clínica



Si Usted desea suscribirse a la revista Alergia e Inmunología Clínica por cuatro números anuales, por un costo de \$50, envíe los siguientes datos por mail a: secretaria_aaaic@fullzero.com.ar o dirigirse personalmente o por correo a Ambrosio Olmos 820, CP: 5000 - Córdoba, Argentina.

Apellido Nombres

Calle N° Piso Dpto

Ciudad C.P.: País Tel Fax

e-mail Profesión - Especialidad



Castigo de Dios

Sequías, inundaciones, hambrunas, cólera, lepra, viruela, peste, paludismo...

¡Roguemos al Todo Poderoso! ¡Recemos!

¿No es suficiente?

¡Hagamos promesas!

¿Tampoco alcanza?

¡Ofrendemos en el altar sacrificios, corazones de niños, sangre de doncellas!

¿No se logra nada?

¡Quememos brujas y más brujas!

Savonarola (1452 - 1498) un fraile incómodo para su época, fue incinerado y Torquemada (1420 - 1498) el primer Inquisidor General del Tribunal del Santo Oficio, hacía de las suyas.

Nefastos tiempos de oscurantismos, intolerancia, obcecación, intransigencia...

Blanda gota que lentamente se abre camino en la roca: No eran los miasmas putrefactos, había vida microscópica. Finlay (1833 - 1915) y el mosquito, Pasteur (1822 - 1895), Jenner (1749 - 1823) y las vacunas, ácido acetil-salicílico, neosalvarsán, quinina y penicilina, Clement Von Pirquet y la atopía (1920) Noon y Freeman y la inmunoterapia (1911), Ishizaka - Ishizaka y la IgE (1964). El conocimiento se abre paso y ya se puede luchar contra ella: EPIDEMIA ESTÁS CERCADA.

Sí que lo estoy y duramente atacada: microscopios, scanner, fibra óptica, quimioterapia, pesticidas, toda la parafernalia moderna me acosa pero no estoy vencida.

¿Aseguráis que no se avizoran hambrunas- Bio Diesel; cánceres cutáneos - capa de ozono; distress respiratorio - contaminación; sobrepeso - comida chatarra; sida - ignorancia; perversión - ignorancia; maternidad precoz- ignorancia; ignorancia, ignorancia,....?

¿Estáis seguro que basados en: "me votáis a mí o estáis perdidos", "yo soy el dueño del petróleo, o de la tierra", "los negros son menos inteligentes", "mi religión es la única verdadera" y otros ítems similares no desarrollaré nuevas formas y yo, la EPIDEMIA, seguiré estando siempre?

¿Quiénes, cuándo y cómo debemos seguir la lucha?

¿Quiénes? El ser médicos, tal vez, nos pone en el primer lugar con todo nuestro esfuerzo y apoyados con la tecnología.

¿Cuándo? Ayer.

¿Como? ¿Solos? No!. Las nuevas formas de desviación ideológica, política, social, económica, seguramente necesitarán del esfuerzo mancomunado de una sociedad que se sienta como tal. Tal vez así podamos estar en pie de igualdad para luchar contra la EPIDEMIA

Dora Felipoff de Arab
 Editora

Asma Inducido por Ejercicio (AIE).

Exercise - induced asthma

Dora Felipoff de Arab *

■ Resumen

El ejercicio es uno de los muchos estímulos no inmunológico y no farmacológico que puede inducir episodios de obstrucción bronquial en pacientes asmáticos. Es la segunda causa de obstrucción bronquial aguda siendo superada solo por la infección viral de las vías aéreas superiores. (1)

El asma inducido por ejercicio ha sido reconocido desde tiempos bíblicos. La primera centuria AC Arateus da Cappodoccia expresó "si al correr, realizar actividad física u otro trabajo la respiración se hace dificultosa se llama Asma". En el año 1698 un médico inglés, Jhon Floyer estableció claramente la relación entre actividad física y la exacerbación obstructiva crónica. Recién en 1972 comienza a despertar interés cuando un nadador norteamericano ganador de la medalla de oro, es descalificado por presentar efedrina en su orina, sustancia utilizada para el asma, siendo considerada una droga ilegal para el Comité Olímpico Internacional (2).

■ Summary

The exercise is one of many incentives not immune and non-pharmacological which may induce episodes of bronchial obstruction in asthmatic patients. It is the second most common cause of acute bronchial obstruction was surpassed only by the viral infection of the upper airway. (1)

The exercise-induced asthma has been recognized since biblical times. The first century BC Arateus gives Cappodoccia expressed "whether to run, perform physical activity or other work breathing becomes difficult is called Asthma." In the year 1698 an English physician, Jhon Floyer clearly established the relationship between physical activity and exacerbation chronic obstructive. Only in 1972 began to raise interest when an American swimmer winning the gold medal, was disqualified for submitting his urine ephedrine, a substance used for asthma, being considered an illegal drug to the International Olympic Committee (2).

Para citar este artículo:

Felipoff de Arab D. Asma Inducido por Ejercicio (AIE). *Alerg Immunol Clin* 2007; 25(3-4):56-62.

* Especialista en Alergia e Inmunología.

Encargada del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Córdoba.

E-mail: dorarab@hotmail.com

■ Palabras Clave:

Asma inducido por ejercicio, broncoespasmo inducido por ejercicio, asma.

■ Key Words:

Asthma induced by exercise, exercise-induced bronchospasm, asthma.

Definición

Asma inducido por ejercicio (AIE) es la condición en la cual el ejercicio induce síntomas en pacientes que presentan asma. El AIE no es una condición separada del asma.

Broncoespasmo inducido por ejercicio describe la obstrucción bronquial que ocurre en asociación con el ejercicio sin la presencia de asma (3).

El AIE no es una entidad aislada o una enfermedad específica, sino que forma parte de una diátesis asmática en la cual el ejercicio es uno de los muchos estímulos que inducen la limitación del flujo aéreo. (1)

Prevalencia

La prevalencia varía de 5% a 20% en la población general, del 30% al 70% en los atletas de elite y en casi el 90% de los individuos con asma persistente. La prevalencia en la población depende de la población estudiada, del método utilizado, la intensidad y duración del ejercicio como así también de la humedad y la temperatura del aire inspirado (3).

Patogénesis

Muchas hipótesis han sido expresadas relacionadas al mecanismo patogénico del AIE. Entre 1977 y 1999 la discusión acerca del mecanismo del AIE en sujetos asmáticos se enfocaban hacia la pérdida de agua de la superficie bronquial por dos hipótesis: la deshidratación y el enfriamiento del aire.

Una hipótesis proponía que el enfriamiento del aire actuaba sobre la mucosa bronquial provocaba una vasoconstricción seguida de una hiperemia reactiva y edema cuando cesaba el ejercicio. O sea que la obstrucción bronquial era una consecuencia directa de estos eventos vasculares y no relacionaba la liberación de mediadores ni la contracción del músculo liso bronquial. (4) El concepto final que solamente la hiperemia reactiva puede causar incremento de la resistencia bronquial no es apoyado por trabajos en animales. La hipótesis térmica sugiere que la rápida reversibilidad del AIE, en minutos, por un beta 2 agonista es por la vasoconstricción y una reducción de la permeabilidad vascular, los beta 2 agonistas no son conocidos por ser potentes vasoconstrictores sino por su efecto broncodilatador. (5)

La otra hipótesis propone que el efecto primario es la deshidratación, incrementando la osmolaridad del líquido de la superficie bronquial. Este microclima hiperosmolar activa los mecanismos de defensa celular que incluyen liberación de mediadores, estos mediadores causan contracción del músculo liso bronquial y la obstrucción de la vía aérea es una consecuencia directa de este evento.

A partir del año 2000 las propuestas apuntan a tratar de conciliar estas dos teorías.

El gradiente osmótico creado en respuesta a la pérdida de agua por evaporación del líquido de la superficie

bronquial causa un incremento en la concentración iónica de Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} y K^+ actúa como estímulo para mover el agua desde las células al lumen. Estos eventos producen un incremento en la concentración intracelular de Ca^{2+} y de trifosfato de inositol, requisitos para la liberación de los mediadores.

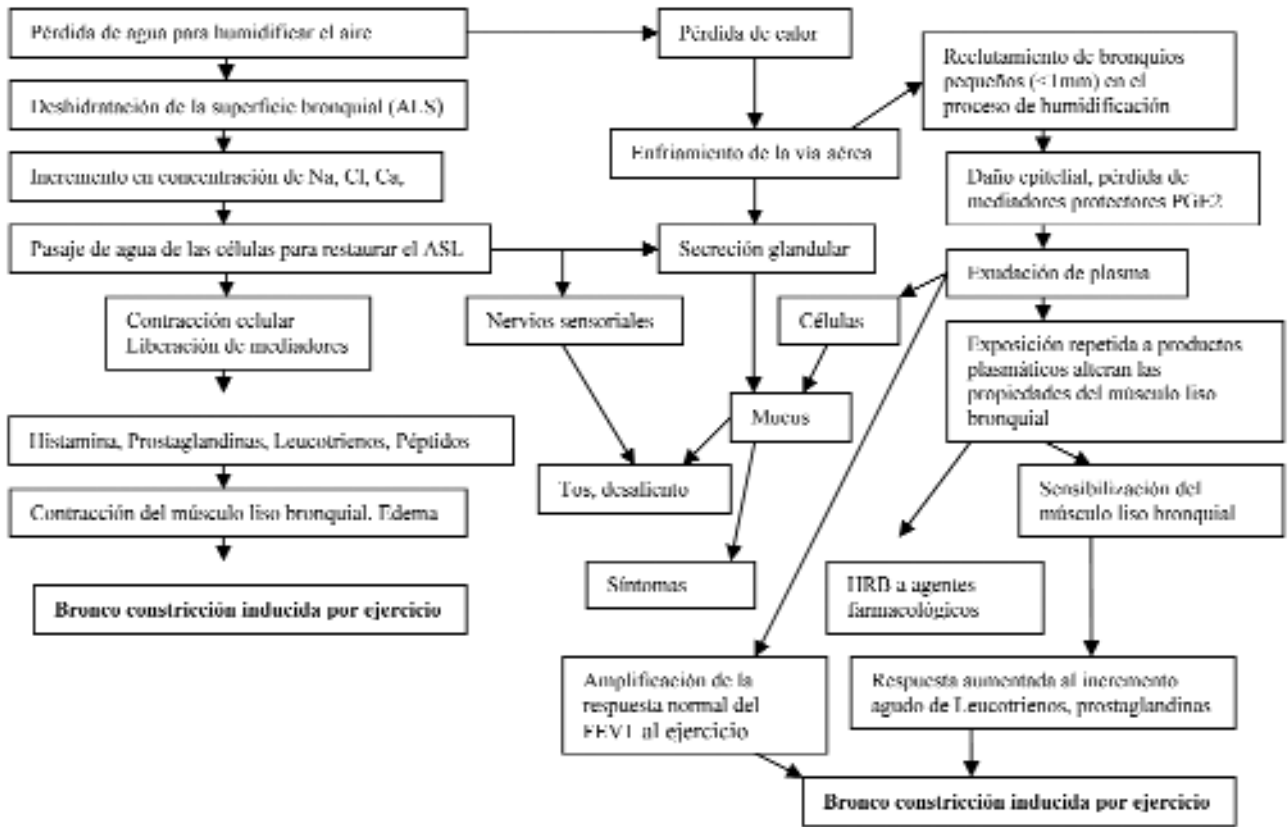
El aire frío aumentaría la respuesta bronquial al ejercicio ya que incrementa el área involucrada en el acondicionamiento del aire y como resultado bronquios más pequeños estarían sujetos a la injuria por deshidratación. Esto podría explicar porqué tanto la duración como la intensidad del ejercicio son importantes para determinar la severidad del AIE. En las personas que realizan ejercicio moderado sólo 10 a 12 generaciones de bronquios son necesarias para acondicionar el aire, con un ejercicio más intenso o respiración de aire frío, los bronquiolos de < 1mm de diámetro son reclutados, siendo de esta forma implicado el sistema vascular que amplifica la obstrucción bronquial. (4) (5) (6) (Fig 1)

Presentación clínica

Los hechos clínicos del AIE son tos, sibilancia, opresión torácica, inusual acortamiento de la respiración o exceso de mucus que ocurren después de interrumpir (5 a 30 minutos) un ejercicio aeróbico enérgico y continuo. La tos y la opresión torácica son los síntomas más sugestivos de AIE (7). Otros síntomas menos específicos han sido descritos: sentirse fuera de estado, baja performance, dolor abdominal, cefalea, fatiga y calambres musculares; niños y adolescentes pueden presentar dolor torácico que casi nunca es síntoma de enfermedad cardíaca en este rango de edad. (8). Otro subconjunto de síntomas que pueden presentarse son: pesadez de piernas, dificultad para resolver una infección respiratoria alta, dificultad para dormir por síntomas nocturnos, fluctuaciones estacionales del asma, especialmente relacionada con la humedad, el contenido de pólenes o concentración de contaminantes ambientales, niños que evitan actividades y tienen dificultad para realizarlas con sus pares (9). (Cuadro 1)

El ejercicio es el único desencadenante natural de asma que produce taquifilaxia, los bronquios son solamente refractarios al ejercicio y no a otros estímulos. La presencia del período refractario es independiente de la seve-

Figura 1: Adaptado de Anderson Sandra and Pascale Kippelen. Exercise-induced Bronchoconstriction Pathogenesis. Current Allergy and Asthma Reports 2005, 5:116-222



Cuadro 1

Síntomas de asma inducido por ejercicio

- Tos
- Sibilancias
- Dolor torácico u opresión con el ejercicio
- Disminución de la resistencia al ejercicio
- Dolor abdominal

Muchos pacientes con asma inducido por ejercicio presentan un examen físico normal , sin evidencias de sibilancia a la auscultación

riedad del AIE provocada por el primer estímulo, en realidad no es necesaria que la obstrucción se manifieste para inducirlo; el mecanismo de base del período refractario es desconocido. (1)

Diagnóstico

El AIE generalmente no es difícil de diagnosticar sobre la base de la sintomatología. Pero el diagnóstico basado sólo en los síntomas ha conducido a un porcentaje mucho mayor del esperado, sobretodo en los atletas que utilizan beta2 agonista inhalado antes del ejercicio. (10) El test más simple para identificar asma es demostrar un incremento en el VEF1 mayor al 15% del valor de base del paciente o más del 12% del valor predictivo como respuesta a la administración de un broncodilatador. Sin embargo muchos atletas quienes tienen diagnóstico de asma presentan valores espirométricos normales, particularmente del VEF1 y por lo tanto no se objetiviza un incremento significativo del VEF1 en respuesta al broncodilatador. (11)

Otra opción es el uso de estímulos con la misma potencia que el que causa la obstrucción bronquial, ya que los síntomas respiratorios se presentan en los atletas mien-

tras realizan el ejercicio, el médico podría realizar la espirometría en el campo, durante y después del ejercicio, sin embargo hay problemas de logística particularmente en atletas que realizan deportes de invierno, de largas distancias o presentan síntomas sólo en primavera. (12)

Podría realizarse el test del ejercicio en un laboratorio, muchos atletas no alcanzan la intensidad del ejercicio que realizan habitualmente en una cinta o en una bicicleta (remo o ski) y las condiciones del aire no son las mismas de aquel que se respira durante la realización de un deporte (humedad y temperatura). (13)

El mejor test para identificar AIE es el test de hiperpnea eucápnica voluntaria. El test se basa en respirar un gas seco que contiene 5% de dióxido de Carbono, 21% de Oxígeno y balance nitrogenado por 6 minutos con una ventilación de 30 veces el VEF1, durante 6 minutos. (14). Los síntomas provocados como tos, disnea y sibilancias son similares a aquellos que ocurren después del ejercicio. La máxima respuesta se presenta a los 10 minutos de culminado el test en la mayoría de los pacientes (88%), al igual que el ejercicio tiene una especificidad del 90% cuando una caída del 10% del VEF1 es considerada anormal y del 100% cuando se considera el 15%. Las drogas que inhiben el AIE, también inhiben el test por lo que puede usarse para valorar el tratamiento. (15) La única desventaja es la necesidad de una mezcla especial de gas.

Es útil también la inhalación de una solución hiperosmolar, puede ser administrada por diversas vías, siendo la tradicional el uso de nebulizador ultrasónico utilizando grandes volúmenes (250 ml) que libera al menos 1.2 ml/min. Este test se utiliza para identificar atletas de elite que manifiestan tos y secreción durante el ejercicio posiblemente en respues-

ta a un insulto osmolar aún sin que se produzca obstrucción bronquial. (16). La inhalación de manitol en forma de polvo seco tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 92% , pudiendo ser utilizado como una alternativa de la hiperpnea eucápnica voluntaria (17) (Cuadro2)

Diagnóstico diferencial

El asma inducido por ejercicio ha sido la causa más comúnmente reconocida como disnea inducida por ejercicio en niños y adolescente sanos. Sin embargo hay otras causas que producen disnea por otros mecanismos fisiopatológicos diferentes. (18)

La disfunción de las cuerdas vocales y la laringomalaicia inducida por ejercicio puede presentar disnea inducida por ejercicio debido a la obstrucción de la vía aérea superior durante al ejercicio por el movimiento paradójico de las cuerdas vocales y colapso de la estructura laríngea respectivamente. La hiperventilación inducida por ejercicio es otra causa de disnea relacionada con el ejercicio, al igual que aquella que experimentan algunos pacientes con limitaciones fisiológicas normales coincidentes con su nivel de entrenamiento y se interpreta como disnea anormal. Estas condiciones requieren un diagnóstico y tratamiento apropiados. (19)

El reflujo gastroesofágico puede ser causa de síntomas respiratorios durante el ejercicio y un factor de comorbilidad para la disfunción de las cuerdas vocales. La tos crónica y la disnea son síntomas extraesofágicos del reflujo gastroesofágico y el ejercicio puede inducirlo a través de la disminución de la presión torácica durante la respiración forzada combinada con un incremento en la presión abdominal durante el ejercicio.

La anafilaxia inducida por ejercicio puede presentarse

Cuadro 2

- El asma es sobre diagnosticado en base a los síntomas.
- Mucha gente joven con asma tiene valores normales de VEF1 por lo que realizar un diagnóstico en base a la respuesta a broncodilatadores es imposible.
- El test realizado en laboratorio no es sensible para detectar broncoconstricción inducida por ejercicio en muchos atletas.
- La hiperpnea eucápnica voluntaria es sensible y específica para identificar broncoconstricción y asma inducidos por ejercicio.
- Los aerosoles hiperosmolares proveen una alternativa a la hiperpnea de aire seco dando información adicional con respeto a la severidad.

con distress respiratorio asociado con prurito, urticaria generalizada, angioedema y rápido desarrollo de colapso vascular. (3). (Cuadro 3)

Cuadro 3

Diagnóstico diferencial

- Disfunción de las cuerdas vocales
- Laringomalacia
- Hiperventilación inducida por ejercicio
- Restricción fisiológica
- Enfermedades respiratorias
- Enfermedades cardíacas
- Reflujo gastroesofágico
- Anafilaxia inducida por ejercicio

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es la profilaxis.

Medidas no farmacológicas

Los episodios agudos pueden ser atenuados con un adecuado precalentamiento previo a la realización de un ejercicio intenso, esto es posible para un ejercicio programado pero no ante un incremento espontáneo de la actividad como sucede en la vida diaria (correr un colectivo). (1).

El período refractario puede durar 2 o 3 horas durante el cual el AIE es inhibida sobre todo en niños y pacientes con asma leve, la intensidad y duración del ejercicio para inducir este período refractario varía considerablemente entre los pacientes y es útil en algunos atletas dependiendo del deporte que realicen. (3)

La respiración nasal caliente y humidifica el aire; en condiciones basales el volumen corriente es de 6 l/min, cuando excede los 30 l/min no es posible la respiración nasal. Durante una actividad física el volumen corriente es de 90 a 120 l/min y en una actividad muy intensa llega a 200 l/min por lo que la respiración sólo nasal resulta imposible.

Evitar los alérgenos medioambientales como pólenes, mascotas, polvo, dermatofagoides, previniendo el agravamiento de los síntomas. Cubrir la nariz y la boca con más-

caras cuando se realiza actividad física en zonas frías (Cuadro 4). (20)

Cuadro 4

Medidas no farmacológicas

- Aumentar las condiciones físicas.
- Realizar precalentamiento antes de comenzar una actividad física.
- Cubrir boca y nariz durante la actividad en épocas de frío.
- Si es posible, realizar ejercicio en un ambiente húmedo y cálido.
- Disminuir gradualmente la intensidad del ejercicio antes de finalizar.
- No ingerir alimentos antes de las dos horas después de finalizado el ejercicio.

Medidas farmacológicas

Los agonistas beta inhalados son de primera línea en el tratamiento del AIE, tanto para la prevención como para el tratamiento. Un beta 2 de corta acción debe ser administrado 15 minutos antes de realizar ejercicio y puede ser repetido como sea necesario (20). El formoterol, un agente de larga acción, tiene un efecto broncoprotector de más de 12 horas, está aprobado por la FDA en niños de 12 años o más (21). El uso continuo de beta agonista produce taquifilaxia.

El cromoglicato sódico y el nedocromil son agentes antiinflamatorios que pueden ser usados junto con los beta agonistas, inhiben la liberación de mediadores de mastocitos; son efectivos en 70 a 85 % de los pacientes con asma leve y tienen mínimos efectos colaterales (22)

Los corticoides inhalados son útiles en el tratamiento del AIE cuando son administrados en la dosis recomendadas, se requieren cuatro semanas para lograr el efecto máximo. (23)

El bromuro de ipratropio, un derivado de la atropina, tiene un modesto efecto broncodilatador, es considerado un medicamento de tercera línea; para lograr un efecto óptimo el paciente debe presentar valores espirométricos dentro de límites normales. (24)

La teofilina tiene una larga y controvertida historia como broncodilatador. Sus efectos adversos, su interacción con otros medicamentos y una absorción impredecible hacen que sea considerado un medicamento de tercera línea en el AIE.

Existen evidencias que los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, como el montelukast y el zafirlukast y los inhibidores de la 5 lipooxigenasa como el zileuton tienen un efecto protector cuando son usados individualmente y en combinación con los corticoesteroides inhalados. (25)

Comentario final

La prevalencia, severidad y hospitalización por asma ha aumentado en la últimas décadas, la causa de esto es un enigma. Se ha visto que coincidiendo con esto hubo una

disminución en la actividad física, sobre todo en niños y adolescentes. El ejercicio es un reconocido método para mejorar el índice objetivo y subjetivo de los pacientes asmáticos, la incidencia de AIE después de un tratamiento apropiado es muy baja. El paciente asmático puede realizar cualquier actividad física, si bien algunas son más asmógenas.

Es llamativo que las guías de programas de educación, tratamiento y prevención del asma ponen énfasis en la evitación de alérgenos y en la medicación y el ejercicio no sea formalmente incorporado. El ejercicio físico debe ser parte del manejo y tratamiento en todos los casos de asma.

Bibliografía

1. W.R. Mac Fadden Exercise-Induced Airway Narrowing. *Allergy Principles and Practice*. Vol 2: 1323 - 1332. Sixth Edition.
2. Anderson Sandra. Specific problems: Exercise-Induced Asthma. *Manual of Asthma Management*: 621-643. 1995.
3. Weiler John and al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Work Group Report: Exercise-induced asthma. *JACI* June 2007. Vol 119: 1349-1358.
4. Sandra Anderson and Pascale Kippelen. Exercise-induced Bronchoconstriction: Pathogenesis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2005, 5:116-122.
5. Sandra Anderson and Evangelina Daviskas. The mechanism of exercise-induced asthma is.... *JACI* Set 2000. Vol 106: 453 - 459.
6. Sandra Anderson. How does exercise cause asthma attacks? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2006, 6: 37 - 42.
7. Rundell KW, Spiering BA, Evans TM, Baumann JM Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 405-410.
8. Storms WW. Review of exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1464-70.
9. Hammerman SI, Becker JM, Rogers J, Quedenfeld TC, D'Alonzo GE Jr. Asthma screening of high school athletes: identifying the undiagnosed and poorly controlled. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 380-4.
10. Anderson SD, Fitch K, Perry CP, Sue-Chu M, Crapo R, McKenzie D, et al. Responses to bronchial challenges submitted for approval to use inhaled beta2 agonists prior to an event at the 2002 Winter Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):44-49.
11. Sandra D Anderson PhD DSc, Pascale Kippelen PhD The best physiological test to use, when evaluating asthma and sport- from the respiratory physiologist's point of view. *Flunge Forum Skandinavisk* Oktober 2004: 5-13.
12. Rundell KW, Im J, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptoms and exercise induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(2): 208-213.
13. Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, Jenkinson DM, Mayers LB, Im J. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field vs laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(2):309-316.
14. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2001;35:344-347.
15. Evans TM, Rundell KR, Baumann JM, Spiering BA. Effectiveness of Single-dose. Montelukast on airway hyperresponsiveness during cold air exercise and eucapnic voluntary hyperventilation. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(5):S227.
16. Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, Chew N, Kumlin M. Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation. *Eur*

- Resp 2003; 22(3):491-496.
17. Parsons, Jonathan P. and Mastronarde, John. Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *Chest* Dec 2005 N128, 6: 3966 - 3973.
 18. Lowhagen O., Arvidsson M., Bjarneman P., Jorgensen N. Exercise- induced respiratory symptoms are not always asthma. *Respir Med* 1999; 93: 734 - 738.
 19. Abu-Hasan Mutasim, Tannous Beatrice, Weinberger Miles. Exercise- induced dypnea in children and adolescents: if not asthma then what?.
 20. Sinha Taru and David Alan. Recognition and Management of Exercise-Induced Bronchospasm. *American Family Physician*. Feb 2003; 67 (4): 769-774.
 21. Vilsvik J., Ankerst J., Palmqvist M., Persson G., Schaanning J., Schwabe G. Et al. Protection against cold air and exercise-induced bronchoconstriction while on regular treatment with Oxis. *Resp Med* 2001; 95: 484-90.
 22. Kelly K., Spooner CH., Rowe BH.. Nedocromil sodium versus sodium cromoglycate for preventing exercise-induced bronchoconstriction in asthmatics (Cochrane Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002731.
 23. Thio BJ, Slingerland GL, Nagelkerke AF, Roord JJ, Mulder PG, Dankert-Roelse JE. Effects of single -dose fluticasone on exercise-induced asthma in asthmatics children: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 115-21.
 24. Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 226-35.
 25. Bjermer L, Diamant Z. The use of leukotriene receptor antagonists (LRTAs) as complementary therapy in asthma. *Mondali Arch Chest Dis* 2002; 57: 76-83.

Pérdida Auditiva Neurosensorial Autoinmune

Autoimmune Sensorineural hearing loss

Pablo Antonio Romero*, Omar Antonio Romero** y Gustavo Bustos***

Introducción

Las hipoacusias pueden responder a problemas conductivos, neurosensoriales o mixtos. La pérdida de audición conductiva es la consecuencia de un problema en la conducción del sonido del oído externo al oído interno, lo cual puede deberse a lesiones o alteraciones en las membranas y/o huesos del oído. La pérdida auditiva neurosensorial (PANS) es producida por daño en las estructuras neurosensoriales ubicadas en el órgano de Corti o en las diferentes estructuras que conforman la vía auditiva hasta la corteza temporal. Las causas de PANS pueden ser múltiples y diversas. La de mayor frecuencia recibe el nombre de Presbiacusia y se debe a la edad avanzada. Pero gran importancia recae también en factores genéticos^{1,2}, traumas¹, ototoxicidad medicamentosa¹ y otros factores adquiridos ya sean de etiología infecciosa o inmunológica¹. Dentro de los mecanismos inmunológicos se contemplan los de autoagresión que pueden ser sistémicos o bien órgano específico. En la tabla 1 se detallan las principales enfermedades de autoagresión y las infecciones que como fenómeno satélite pueden provocar PANS.

Definición de la enfermedad

La PANS autoinmune es una entidad clínica que se caracteriza por una pérdida rápida, progresiva y bilateral de la audición. La mayor frecuencia se observa en la franja etaria que va de los 30 a los 60 años, con un ligero predominio del sexo femenino. En el 80% de los pacientes se expresa bilateralmente y en el 60% de los casos hay manifestaciones vestibulares³.

Cuando la enfermedad es reciente y está en plena actividad, en general los pacientes responden al tratamiento con glucocorticoides o bien eventualmente a inmunosupresores. En estos pacientes la anatomía histopatológica post mortem muestra hidrops del hueso temporal, infiltración de células plasmáticas y mononucleares, osteogénesis en la escala timpánica adyacente a la membrana de la ventana redonda, e infiltrado perivascular alrededor de las venas espiral modiolar⁴.

Enfermedades de autoagresión

Lupus Eritematoso Sistémico
Artritis Reumatoidea
Esclerodermia
Enfermedad de Behçet
Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Sjögren
Síndrome de Cogan
Sarcoidosis
Poliarteritis Nodosa
Policondritis Recidivante
Arteritis Temporal
Dermatomiositis y polimiositis

Infecciones

Sífilis
Meningitis
Mononucleosis infecciosa
Rubéola
Parotiditis
Sarampión
SIDA
Otras

* Bioquímico. Especialista en Inmunología ,

** Dr. en Bioquímica. Especialista en Inmunología

*** Médico Especialista en Alergia e Inmunología.

E-mail: pabloloromero100@yahoo.com.ar

Tabla 1: Enfermedades que pueden provocar PANS como fenómeno secundario.

Sistema Inmunológico del oído interno

Un importante determinante de la respuesta inmune del oído interno es la barrera hemato-laberíntica (BHL). El laberinto en efecto está separado del suero por una BHL que ayuda a mantener las características iónicas del ambiente coclear. El oído interno carece de drenaje linfático. Las inmunoglobulinas están típicamente presentes en la perilinfa en títulos alrededor de 1/1000 con respecto al suero, similar a los niveles presentes en el líquido cefalorraquídeo, sin embargo, el oído interno es algo más inmunoreactivo que el cerebro. Los antígenos presentes en la cóclea fácilmente ganan acceso al sistema inmune.

Cuando un antígeno es colocado en el oído interno de animales de experimentación, que previamente han sido sensibilizados sistémicamente, la respuesta inmune resultante produce infiltración celular, inflamación y daño coclear, así como incremento del título de anticuerpos perilinfáticos y la producción local de anticuerpos. El saco endolinfático está íntimamente involucrado en esta respuesta a los antígenos, dado que la destrucción quirúrgica del saco o la obliteración del ductus endolinfático reduce significativamente la respuesta inflamatoria, así como el daño coclear.

Mientras el saco endolinfático contiene linfocitos, la cóclea normal no, los linfocitos que aparecen en el oído interno durante una respuesta inmune no parecen originarse del saco, dependen de la entrada desde la circulación, pareciendo ser el primer punto de entrada la vena modiolar espiral, la cual en la cóclea tiene una función similar a otras vénulas postcapilares en otros tejidos sistémicos. Durante una respuesta inmune secundaria en el oído interno, las células endoteliales de la vena espiral modiolar se activan, asumiendo características de grandes vénulas endoteliales, expresando moléculas de adhesión intracelular y posiblemente otras moléculas de superficie involucradas en el reclutamiento de leucocitos de la circulación. La respuesta inmune en el oído interno es una importante protección contra agentes infecciosos, sin embargo la inflamación asociada con la respuesta inmune también puede producir injuria a los delicados tejidos de la cóclea⁴.

Breve Historia de la Pérdida Auditiva Neurosensorial Autoinmune

Como primeros antecedentes de la enfermedad, se puede citar que en 1958 Lehnardt⁵ especuló con que algunos casos de hipoacusia bilateral eran debidos a anticuerpos anti cocleares, sin embargo no surgió ninguna evidencia para sostener esta hipótesis. Posteriormente en el año 1979 McCabe⁶ describió un patrón de pérdida auditiva neurosensorial bilateral, caracterizada por una rápida progresión de algunos días a meses. Basándose en la respuesta favorable de los pacientes sometidos al tratamiento con corticoides propuso el concepto de una patogénesis autoinmunitaria.

En los últimos años ciertas evidencias experimentales han sugerido la existencia de una enfermedad autoinmune específica del oído interno. Esta idea se ve reforzada por el conocimiento actual de que esta zona del organismo no tiene privilegios inmunológicos y puede ser afectada por mecanismos de inmunidad humoral y/o celular. Corroboran esta idea las pérdidas de audición observadas como fenómeno satélite en varias enfermedades autoinmunes sistémicas⁷⁻¹³. El primer hallazgo realmente trascendente respecto de la probable etiología autoinmune fue efectuado por Harris y Sharp¹⁴ quienes observaron en algunos pacientes con esta hipoacusia la existencia de un anticuerpo con actividad específica hacia un antígeno del oído interno bovino al cual se denominó 68k D. Posteriormente Moscicky y col¹⁵ describieron en pacientes con PANS de probable etiología autoinmune, una muy significativa asociación entre la presencia de AC anti 68k D, empleando la técnica Western Blot, con la respuesta favorable al tratamiento con corticoides. Las investigaciones se facilitaron cuando Billings y col¹⁶ demostraron que había una gran similitud entre el Ag 68k D de oído interno bovino de muy difícil obtención y la proteína de choque térmico hsp 70 obtenida fácilmente a partir de líneas celulares de riñón bovino. Posteriores estudios estructurales demostraron que ambos antígenos eran semejantes y podían utilizarse indistintamente con fines diagnósticos¹⁷.

Se ha propuesto que la detección de Ac anti hsp 70 mediante Western Blot es el mejor método para predecir en pacientes con PANS autoinmune una respuesta favora-

ble al tratamiento con corticoides¹⁸. Estos autores muestran que el método posee una sensibilidad del 42%, una especificidad del 90% y un valor predictivo positivo a la corticoterapia del 92%. Es interesante tener presente que las proteínas de choque térmico han sido relacionadas previamente con otras enfermedades autoinmunes. Por ejemplo una hsp de 65k D obtenida a partir de una micobacteria fue capaz de desencadenar una artritis reumatoidea experimental¹⁹⁻²⁰. En el caso de la hsp 70 del riñón bovino que se utiliza con fines diagnósticos en la PANS autoinmune, aún no ha podido demostrarse en investigaciones básicas que se comporte como un autoantígeno ni que sea capaz de desencadenar la enfermedad cuando se la utiliza en esquemas de inmunización²¹. Esta hsp70 está presente en otros tejidos, incluidos riñón e intestino, y nunca se ha descrito alteraciones a ese nivel en pacientes con PANS autoinmune. Posiblemente los Ac anti hsp70 pudieran estar indicando sólo un epifenómeno acompañante más que un auténtico factor desencadenante de la enfermedad autoinmune del oído.

Con la premisa de dilucidar cuales son los mecanismos etiopatogénicos involucrados en la PANS autoinmune, se investiga actualmente el rol de las células T CD4+ con actividad específica hacia péptidos del oído interno²²⁻²³, las alteraciones en el network de citoquinas a nivel de la cóclea²⁴⁻²⁶ y las eventuales reacciones cruzadas entre antígenos del oído interno y los pertenecientes a microorganismos vectores de procesos infecciosos previos²⁷.

Diagnóstico de Pérdida Auditiva Neurosensorial Autoinmune

Para un correcto diagnóstico se deben tener en cuenta los diagnósticos diferenciales que incluirán a todos aquellos desórdenes inmunológicos sistémicos con síntomas otológicos, todas las causas de Síndrome de Menière, hipoacusias genéticas de inicio tardío, enfermedades metabólicas, enfermedades dismielinizantes y patología retrococlear.

Por eso deben incluirse una batería de estudios inmunológicos (eritrosedimentación, proteína C reactiva, nivel de complemento y de sus fracciones, dosaje de inmunoglobulinas, búsqueda de anticuerpos anti nucleares y anti-

cuerpos anti 68kD o hsp 70), microbiológicos, metabólicos, virológicos y de imágenes⁴.

Si bien no existe una prueba específica e incuestionable para realizar el diagnóstico de PANS autoinmune, la positividad de exámenes de laboratorio ayuda a la terapéutica adecuada¹.

Tratamiento en Pérdida Auditiva Neurosensorial Autoinmune

En pacientes en quienes existe una clara evidencia de autoinmunidad, y la sordera y desequilibrio son discapacitantes, se debe iniciar una terapéutica inmunosupresora. Los protocolos de manejo sugeridos han sido determinados tanto por preferencias individuales como por ensayos clínicos.

El tratamiento adecuado son altas dosis de corticoides, aunque las dosis recomendadas y la duración varían. Generalmente, 1 a 2 mg/Kg/día (dosis diaria usual 60 mg) de prednisona durante 4 semanas²⁸. La audición de los pacientes debe ser monitoreada en el momento de iniciar la terapia y a las cuatro semanas. El promedio de respuesta a los esteroides es aproximadamente del 60% definido como mejoría de 15db en una frecuencia o 10 db en dos frecuencias consecutivas, o una mejoría significativa en la discriminación²⁸⁻²⁹.

Las drogas citotóxicas han sido recomendadas como primera línea de tratamiento (luego de la prednisona) en situaciones críticas o en pacientes en quienes el diagnóstico de PANS autoinmune ha sido firmemente establecido. El metotrexato, ha ganado popularidad cuando los esteroides resultan ineficaces o cuando la toxicidad es significativa²⁸.

El metotrexato oral ha sido recomendado en adultos a una dosis de 7.5 mg/semana (tres dosis de 2.5 mg cada 12hs). Si se tolera sin toxicidad por dos semanas, la dosis se incrementa a 15 o 20 mg/semana, continuándola por 6 a 8 semanas²⁸. En la actualidad se están realizando combinaciones del metotrexato con inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa como alternativa terapéutica, obteniéndose buenos resultados tal como ocurre en la artritis reumatoidea³⁰.

Otro tratamiento se puede realizar con ciclofosfamida, la cual se administra a una dosis de 2 a 5 mg/Kg/ día vía oral, manteniéndose por 6 a 12 meses²⁸.

En casos severos, con presencia de anticuerpos y complejos inmunes circulantes, la plasmaféresis puede ser considerada junto con el tratamiento farmacológico³¹.

Por otro lado se ha encontrado beneficioso, para algunos pacientes, la utilización de esteroides transtimpánicos, con lo cual se pueden alcanzar altos niveles de esteroides en el oído interno comparado con la administración sistémica. De esta forma se evita la barrera hematoencefálica, así como efectos adversos observados con la administración oral o parenteral³²⁻³⁴.

Conclusiones

1. Los trastornos autoinmunes del oído interno se clasifican en organoespecíficos y no organoespecíficos.

2. La existencia de una barrera hematoencefálica, que aunque permite mantener las condiciones iónicas del oído interno y ofrece cierto aislamiento a los antígenos del oído interno del aparato inmunológico sistémico, este aislamiento no es hermético.

3. La presentación clínica típica de la PANS autoin-

mune es una hipoacusia rápida, progresiva y bilateral.

4. Las dos terceras partes de los pacientes son mujeres de edad media.

5. Para el diagnóstico primero se deben descartar todas las otras causas de hipoacusia neurosensorial mediante una batería de test inmunológicos, microbiológicos, metabólicos y de imágenes.

6. El test inmunológico específico más útil en la actualidad es la búsqueda de Ac anti 68K D o hsp 70, el cual tiene una alta especificidad (90%) y alto valor predictivo de la respuesta a la corticoterapia (92%).

7. El tratamiento indicado es el inmunosupresor, siendo el primero los corticoides a altas dosis, con dosis iniciales de prednisona de 1 a 2 mg/Kg/día (dosis diaria usual, 60mg), que luego descienden a una dosis de mantenimiento de 10 a 20 mg cada dos días.

8. Otras alternativas de tratamiento son las drogas citotóxicas: la ciclofosfamida y el metotrexato.

9. Por último se está estudiando, con resultados alentadores el uso de corticoides transtimpánicos.

Bibliografía

- Diamante VG. Otorrinolaringología y Afecciones Convexas. Buenos Aires - El Ateneo 3a Ed. 2004; 156-194.
- Bernstein JM, Sanan TC, Schaffer FM. Further observations en the role of the MHC genes and certain hearing disorder. *Acta Otolaryngologica* 1996; 116:666-671.
- Hughes GB, Berna BP, Kynney SE, Calabrese LH, Nalpa NJ. Clinical diagnosis of immune inner ear disease. *Laryngoscope* 1998; 98:251-256.
- Cydejko AL. Hipoacusias autoinmunes. *Otolaryngologica* 2002; 24:4-23.
- Lehnardt E. Plotzliche Horstorungen auf beiden seiten gleichzeitig oder nacheinander aufgetrety. *Laryngol Rhinol Otol* 1958; 31:1.
- Mc Cabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979;88: 585-589.
- Andonopoulos AP, Naxis S, Goumas P, Lypatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clin Exp Rheum* 1995; 12:137-141.
- Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moustopoulos MH. Inner ear involvement rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995; 109:713-718.
- Fauci AS, Wolfe SM, Wegener's granulomatosis studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine* 1973; 52:535-540.
- McDonald TJ, De Remm RA. Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1983; 93:220-226.
- Petersen E, Carlsen BH. Hearing impairment as the initial sign of polyarteritis nodosa. *Acta Otolaryngol* 1966; 61:189.
- Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P. Cogan's syndrome: Studies in thirteen patients, long term follow-up, and a review of the literature. *Medicine* 1980; 56: 426.
- Cody DT, Sones DA. Relapsing polychondritis: audiovestibular manifestations. *Laryngoscope* 1971; 81: 1208.
- Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss.

- Laryngoscope 1990; 100:516-524.
15. Moscicky RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB Jr, Bloch KJ. Specificity of serum antibodies to 68kD inner ear antigens in disease associated with hearing loss and responsiveness to corticosteroid therapy. *JAMA* 1994; 272: 611-616.
 16. Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Evidence linking the 68kD antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 181-188.
 17. Bloch DB, San Martin JE, Rauch SD, Moscicky RA, Bloch KJ. Serum antibodies to heat shock protein 70 in sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1167-1171.
 18. Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1999; 109: 1749.
 19. Durai M, Kim HR, Moudgil KD. The regulatory C-terminal determinants within mycobacterial heat shock protein 65 are cryptic-reactive with the dominant self homologs: implications for the pathogenesis of autoimmune arthritis. *J Immunol.* 2004; 173:181-188.
 20. Durai M, Gupta RS, Moudgil KD. The T cells specific for the carboxyl-terminal determinants of self (rat) heat shock protein 65 escape tolerance induction and are involved in regulation of autoimmune arthritis. *J Immunol.* 2004; 172:2795-2802.
 21. Trune DR, Kempton B, Mitchell CR, Hefeneider SH. Failure of elevated heat shock protein 70 antibodies to alter cochlear function in mice. *Hearing Reserch* 1998; 116: 65-70.
 22. Solares CA, Edhing AE, Johnson JM, Back MJ, Hirose K, Hughes GB, Tuohy VK. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *J Clin Invest* 2004; 113: 1210-1217.
 23. Baek MJ, Park HM, Johnson JM, Altuntas CZ, Jane-Wit D, Jairi R, Solares CA, Thomas DM, Ball EJ, Robertson NG, Morton CC, Hughes GB, Tuohy VK. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol* 2006; 177: 4203-4210
 24. Lorenz RR, Solares CA, Williams P, Sikora J, Pelfrey CM, Hughes GB, Tuohy VK. Interferon- gamma production to inner ear antigens by T cells from patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Neuroimmunol.* 2002; 130: 173-178.
 25. Adams J. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otol Neurotol* 2002; 23:316-322.
 26. Satoh H, Firestein GS, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Proinflammatory cytokine expression in the endolymphatic sac during inner ear inflammation. *J Assoc Res Otolaryngol* 2003; 2:139-147.
 27. Boulassel M, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. COCHB5B2 is a target antigen of anti-inner ear antibodies in autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol* 2001; 22:614-618
 28. Harris JP. Immunologic Disorders affecting the ear. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* Cummings Fredrickson, Harker, Krause, Schuker, Richardson 3a Ed Chapter 163; 3172-3185.
 29. Rauch SD. Clinical management of immune-mediated inner ear disease. *Ann NY Acad Sci* 1997; 830: 203-210.
 30. Street I, Jobanputra P, Proops DW. Etanercept, a tumor necrosis factor alpha receptor antagonist and methotrexate in acute sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2006; 15: 8-13.
 31. Luetje CM. Theoretical and Practical implications for plasmapheresis in Autoimmune Inner Ear Disease. *Laryngoscope* 1989; 99: 1137-1146.
 32. Broughton S, Meyerhoff GL. Diario de Medicina del departamento de Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello de la Universidad del centro medico del sudoeste de Tejas 2001; volumen 2, numero 7.
 33. Banerjee A, Parnes LS. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005;26: 878-881.
 34. Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* 2007; 117:3-15.

Evaluación de las inmunoglobulinas y cadenas livianas totales kappa y lambda en pacientes trasplantados renales

Evaluation of immunoglobulin light chains and total kappa and lambda in renal transplant patients

Di Pietro O1, Dotto G1, Nicolossi D1, Novoa P2, Rodriguez I2, Demarchi M1.

■ Resumen

Introducción: Los pacientes trasplantados renales reciben inmunosupresores que evitan una respuesta inmunológica y el rechazo del injerto, estos modifican la función de las células T, B e inmunoglobulinas, incrementan la susceptibilidad a las infecciones, lo que podría preceder a la patogénesis de los desórdenes linfoproliferativos, provocando una mortalidad del 80%. **Metodología:** Se cuantificaron las inmunoglobulinas séricas por IDRS, las cadenas livianas totales (CLT) kappa y lambda séricas por inmunoturbidimetría. En aquellos pacientes con alteración de las CLT se les realizó inmunofijación (IFE) en suero y orina y se les dosó la proteinuria. A la totalidad de los pacientes se les realizó los estudios serológicos correspondientes a Toxoplasmosis, Chagas, Huddelson, CMV (Ig G) y CMV (Ig M) y se les dosó la creatinina sérica. **Resultados:** Se observó que la Ig G de los pacientes tx estaba disminuida con respecto a los controles normales ($p < 0.001$) y pacientes hemodializados ($p < 0.05$), también se observó disminución en las CLT K y L con respecto a los controles normales ($p < 0.05$) y con respecto a los pacientes en hemodiálisis ($p < 0.001$). Las Igs A y M de los pacientes tx no mostraron cambios con respecto a la de los hemodializados ni a los controles. No se observó modificación en los radios K/L ni presencia de banda monoclonal en la IFE. Se encontró correlación entre la Ig G y las CLT K ($r = 0.54, p < 0.0004$) y L ($r = 0.46, p < 0.0030$), la Ig A y las CLT K ($r = 0.41, p < 0.0083$) y la Ig M y las CLT K ($r = 0.42, p < 0.0065$) mientras que en el grupo control sólo se encontró correlación entre la Ig G y las CLT K ($r = 0.44, p = 0.0032$). Los grupos con Ciclosporina y Tacrolimus presentan disminución de la Ig G con respecto al Grupo control ($p < 0.001$ y $p < 0.01$ respectivamente). Las CLT sólo están disminuidas en el grupo tratado con FK506 tanto K ($p < 0.05$) como L ($p < 0.05$). Si bien no existió correlación entre el tiempo post-tx con los niveles de Ig G ni con las CLT K y L, se observó que el 50% de los pacientes con hipogamaglobulinemia son recientemente tx (hasta 1 año de evolución) mientras que sólo el 17% de los pacientes con Ig G normal son recientemente trasplantados ($p < 0.05$). Los pacientes con estudios serológicos positivos no mostraron diferencia en cuanto a las Igs, CLT K y L con aquellos que fueron negativos. **Conclusiones:** La hipogamaglobulinemia producida por la disminución de la Ig G sería consecuencia del régimen inmunosupresor con Cys y FK506, mientras que las CLT K y L solo se ven afectadas por FK506. El tiempo post-tx influye en la hipogamaglobulinemia observada. La disminución de las CLT no se debería a la pérdida a nivel renal ya que no se detecta presencia de las mismas en orina por IFE. Tampoco se observa presencia de CM ni en suero ni en orina. La disminución de la Ig G y de las CLT K y L no se ven influenciadas por las infecciones agudas ni crónicas, edad, función renal, tipo de donante, terapia de inducción y etiología de base. Nosotros no observamos componente monoclonal y lo corroboramos por IFE. La escasa correlación entre las Igs y las CLT en los controles podría deberse a que los antiseros utilizados para su cuantificación reconocen distintas porciones de las Igs.

■ Summary

Introduction: The transplanted kidney patients receiving immunosuppressive an immune response and prevent rejection of the graft, they alter the function of T cells, B cells immunoglobulins, increased susceptibility to infections, which could precede the pathogenesis of lymphoproliferative disorder, causing a mortality of 80%. **Methodology:** Serum immunoglobulins were quantified by

IDRS, total light chains (CLT) kappa and lambda serum by immunoturbidimetry. In those patients with alteration of CLT was performed immunofixation (IFE) in serum and urine measured and proteinuria. In all the patients were conducted serological for Toxoplasmosis, Chagas Huddelson, CMV (Ig G), CMV (Ig M) and were measured creatinine serum. **Results:** It was noted that the Ig G of patients tx were diminished with regard to the normal controls ($p < 0.001$) and hemodialysis patients ($p < 0.05$), also noted the decline in CLT K and L with regard to the normal controls ($p < 0.05$) and for patients undergoing hemodialysis ($p < 0.001$). The Igs A y M of patients tx showed no changes with respect to the hemodialysis or controls. Modification in radii K / L nor presence of monoclonal band in the IFE was not observed. Was correlation between Ig G and the CLT K ($r = 0.54p < 0.0004$) and L ($r = 0.46 p < 0.0030$), the Ig To and CLT K ($r = 0.41p < 0.0083$) and CLT Ig M and K ($r = 0.42 p < 0.0065$) whereas in the control group was correlation between single Ig G and the $p = 0.0032$). CLT K ($r = 0.44$ groups with Tacrolimus and Cyclosporine present / display diminution of Ig G with respect to the Control Group ($p < 0.001$ and $p < 0.01$ respectively). The CLT are only diminished in the group treated with FK506 both K ($p < 0.05$) and L ($p < 0.05$). While there was no correlation between the time post-tx with levels of Ig G and K and L with CLT, it was observed that 50% of patients with newly hipogamaglobulinemia are tx (up to 1 year of evolution) while only 17% in patients with normal Ig G were recently transplanted ($p < 0.05$). Patients with positive serological studies showed no difference in the Igs, CLT K and L with those who were negative. **Conclusions:** Hipogamaglobulinemia produced by the diminution of Ig G would be consequence of the immunosuppressive regime with Cys and FK506, whereas single CLT K and L are affected by FK506. The time post-tx influences in hipogamaglobulinemia observed. The diminution of the CLT would not have to the loss to kidney level since presence of the same ones is not detected in tinkles by IFE. Presence of CM neither is observed in serum either nor in tinkles. The decrease in Ig G and of the CLT K and L are not influenced by acute or chronic infections, age, renal function, type of donor, and induction therapy etiologic. We do not observe basic component monoclonal and corroborators by IFE. The low correlation between the Igs and CLT in the controls could be because the antiserum used for quantification recognizes different portions of the Igs.

Para citar este artículo:

Di Pietro O, Dotto G, Nicolossi D, Novoa P, Rodriguez I, Demarchi M. Evaluación de las inmunoglobulinas y cadenas livianas totales kappa y lambda en pacientes trasplantados renales. *Alerg Immunol Clin* 2007; 25(3-4):68-78.

1. Servicio de Bioquímica.
2. Unidad de Trasplante Renal. Hospital Córdoba. Libertad y Av Patria. Córdoba
E-mail: marcelademarchi@hotmail.com

■ Palabras Clave:

Trasplante renal, inmunoglobulinas, inmunosupresores, cadenas livianas.

■ Key Words:

Renal transplantation, immunoglobulins, immunosuppressants light chains.

Introducción

La terapia inmunosupresora es necesaria en los pacientes con trasplante renal para mantener la función y viabilidad del injerto, ésta modifica la función de la célula T y la producción de linfoquinas que afectan en definitiva la función de la célula B y la síntesis de inmunoglobulinas.^{19, 21, 30, 50, 52}

Por esta razón es de suma importancia evaluar la activa-

ción del sistema inmune en los pacientes trasplantados ya que es reconocido que tanto en las infecciones primaria como en las crónicas dadas por virus, bacterias y hongos se produce un aumento en la respuesta humoral con incremento de linfocitos B, T y células plasmáticas secretoras de anticuerpos cuyo desequilibrio podría conducir a la aparición de múltiples infecciones^{20, 52} e incluso estos agentes principalmente los virus están involucrados en la aparición de componentes monoclonal y en la patogénesis de diversas malignidades.^{20, 7}

Una alta incidencia de inmunoglobulinas monoclonales (Ig mo) (8-32%) es descripta luego de un trasplante (tx) de órgano sólido, mientras que la prevalencia de desarrollar desórdenes linfoproliferativos (PTLDs) es del 2-6 % en la población inmunosuprimida post trasplantes con una mortalidad del 80 %.⁸ Se observa una susceptibilidad aumentada de infecciones virales, bacterianas y fúngicas asociadas con una hipogamaglobulinemia la cual podría preceder a la patogénesis de las malignidades.²⁰ Por otro lado, hasta el 30% de los

pacientes a los que se les ha efectuado un trasplante renal y que reciben tratamiento inmunodepresor presentan gamapatías monoclonales transitorias,^{3,9,10} cuya frecuencia aumenta con la edad.

Se observa que luego de un trasplante de corazón o de médula ósea el 54% y 50% respectivamente de los pacientes desarrollan IgM transitorias.^{3,11,12}

Los pacientes trasplantados están sujetos a múltiples factores de riesgo los cuales hay que controlar estrictamente ya que una falla de los mismos puede hacer fracasar el injerto.

Objetivos

- Evaluar las concentraciones de los distintos isotipos de inmunoglobulinas y cadenas livianas K y L en los pacientes trasplantados con más de un año de evolución.

- Evaluar la correlación entre las inmunoglobulinas y las cadenas livianas totales K y L.

- Detectar la presencia de componente monoclonal en suero y/u orina de pacientes trasplantados renales.

- Determinar el estado serológico en los pacientes para evaluar el efecto de los procesos infecciosos sobre las cadenas livianas totales kappa (K) y lambda (L).

- Correlacionar la función renal con la concentración sérica de cadenas livianas K y L.

- Evaluar influencia del régimen inmunosupresor, terapia de inducción, tiempo post-tx, edad, tipo de donante, etiología de base en los pacientes trasplantados con más de un año de evolución sobre las Igs, las cadenas livianas totales K y L y su radio K/L.

Sujetos en estudio

Grupo 1: 40 pacientes (14 mujeres y 26 hombres) con una edad promedio de 38 +/- 13 años, sometidos a trasplante renal con una evolución post-trasplante igual o mayor a 1 año (4.08 +/- 3.00 años). El origen del injerto fue en 17 pacientes donantes vivos y en 23 pacientes donantes cadavéricos.

A los pacientes del grupo 1 se los subdividió de acuerdo al régimen inmunosupresor al cual estuvieron sujetos

Grupo 1 A: se incluyó a los pacientes con ciclosporina (Cys), micofenolato(MM)/ azatioprina(AZA) y corticoides. N=26.

Grupo 1 B: se incluyó a los pacientes con tacrolimus(FK506), micofenolato/azatioprina y corticoides. N=7.

Grupo 1 C: se incluyó a los pacientes con rapamicina(RAPA), ciclosporina, con y sin corticoides. N=5.

De esta clasificación fueron excluidos 2 pacientes con tratamiento de azatioprina y corticoides debido a que no permitió realizar una comparación válida desde el punto de vista estadístico.

- Todos los regímenes tuvieron inducción con anticuerpos. Veintitres pacientes recibieron anticuerpos(Ac) monoclonales anti receptor (Re) de la IL 2 (Ac anti Re IL 2) y 17 pacientes recibieron antitímoglobulina (ATG).

Grupo 2: 22 pacientes (8 mujeres y 14 hombres) con una edad promedio de 49 +/- 12 años, sometidos a diálisis como consecuencia de su insuficiencia renal crónica de diferente etiología. Estos pacientes son candidatos a trasplante renal.

Grupo 3: 30 sujetos sanos hemodadores voluntarios que concurren al servicio de Hemoterapia del Hospital Córdoba cuya edad promedio fue de 35 +/- 10 años.

Todos los pacientes estuvieron informados acerca del estudio que se les iba a realizar, los mismos estuvieron de acuerdo y firmaron un consentimiento accediendo a participar en dicho estudio.

Materiales y métodos

Obtención de la muestra:

Grupo 1: a estos pacientes se les extrajo sangre en ayunas por veno-punción para la obtención de suero. También se recolectó la primera orina de la mañana. Las muestras de suero y orina fueron conservadas a - 20 °C hasta su procesamiento.

Grupo 2: a estos pacientes se les extrajo sangre por veno-punción previo a ser sometidos a diálisis para la obtención de suero los que fueron conservados a - 20 °C hasta su procesamiento.

Grupo 3: a estos pacientes también se les extrajo sangre en ayunas por veno-punción para la obtención de suero el cual fue conservado a - 20 °C hasta su procesamiento.

- **Métodos de cuantificación de inmunoglobulinas:** se cuantificaron Ig G, Ig A, Ig M sérica por inmunodifusión

radial simple en agar al 1,5% en buffer veronal sódico pH 8,6. Los antisueros utilizados anti Ig G, A y M (Biocientífica) fueron diluidos según títulos. La lectura de los halos se realizó a las 48 horas extrapolando en una curva de calibración con controles previamente valorados.

■ **Cuantificación de cadenas livianas totales K y L:** se cuantificaron por inmunoturbidimetría en un autoanalizador Hitachi 912.

■ **Inmunofijación (IFE):** se realizó IFE en suero y orina concentrada. Brevemente, se utilizó agarosa al 0.75 % en buffer veronal sódico con un pH 8,6, la corrida se realizó durante 45 minutos a 20 mA. Los antisueros utilizados fueron anti kappa y anti lambda (Dako). Se coloreó con azul de Comassie y se decoloró con ácido acético al 5 %. La presencia o ausencia de banda monoclonal se evaluó mediante visualización..¹

6, 7, 17, 18, 51

■ **Concentración de orina:** las muestras de orina fueron concentradas utilizando un concentrador Amicon tipo CS 15.

■ **Estudios serológicos:** Con el fin de evaluar la respuesta inmunológica a agentes infecciosos en paciente trasplantados renales se realizaron las pruebas de Hemaglutinación Indirecta para Chagas y Toxoplasmosis, reacción de Huddelson para brucelosis, anticuerpos totales para citomegalovirus (CMV) por Elisa y anticuerpos Ig M anti CMV por Elisa.

■ **Determinación de creatinina sérica:** se utilizó el

método cinético (Hitachi 912).

■ **Cuantificación de proteinuria:** se utilizó el método de Meulemans.

■ **Análisis estadístico:** se realizó la comparación de valores medios entre los grupos utilizando un test de Anova si las variables tenían distribución normal o un test de Kruskal Wallis para variables con distribución sesgada. Se realizó correlación lineal entre las variables utilizando el test de Spearman. Para realizar las comparaciones con las variables categóricas se utilizó el test de Chi cuadrado o test de Fisher según corresponda. Se consideró significativo a un valor de $p < 0.05$.

Sujetos en estudio

Cuantificación de inmunoglobulinas(Igs):

Los valores obtenidos se muestran en Tabla 1.

Cuando se compararon las medianas de las Igs G, A, M de los grupos 1, 2 y 3 se observó una disminución estadísticamente significativa en la Ig G del grupo 1 (pacientes trasplantados) con respecto al grupo 3 (grupo de individuos sanos) ($p < 0.001$) y al grupo 2 (pacientes dializados) ($p < 0.05$). No se observó diferencias estadísticamente significativas entre las Ig A y M de los distintos grupos. Gráfico 1.

Tomando como valor de corte a la concentración media normal de Ig G menos dos desviaciones standars se observó dentro del grupo 1 dos poblaciones: la primera población fue de 16 pacientes con IgG < 718 mg% considerada como hipo-

GRUPO	IgG mg/dl Mediana (máximo-mínimo)	IgA mg/dl Mediana (máximo-mínimo)	Ig M mg/dl Mediana (máximo-mínimo)	K g/l Mediana (máximo-mínimo)	L g/l Mediana (máximo-mínimo)	K/L Mediana (máximo-mínimo)
1 N=40	780ab (264-1440)	209 (54-480)	212 (38-360)	2.451ac (1.178-4.256)	1.325ac (0.3060- 2.881)	1.800 (1.170-6.690)
2 N=22	1050b (430-1880)	212 (108-356)	174 (36-324)	3.435ac (1.731- 7.146)	1.809ac (1.118- 3.880)	1.887 (1.360-2.550)
3 N=30	1200a (800-1760)	252 (120-512)	150 (75-240)	3.017c (1.889- 3.978)	1.592c (1.077- 2.230)	1.785 (1.460-2.670)

a $p < 0.001$ - b $p < 0.05$ - c $p < 0.05$

Tabla 1: Niveles séricos de inmunoglobulinas, cadenas livianas totales y radio K/L en grupo 1 (pacientes trasplantados con más de un año de evolución), grupo 2 (pacientes en hemodiálisis), grupo 3 (controles).

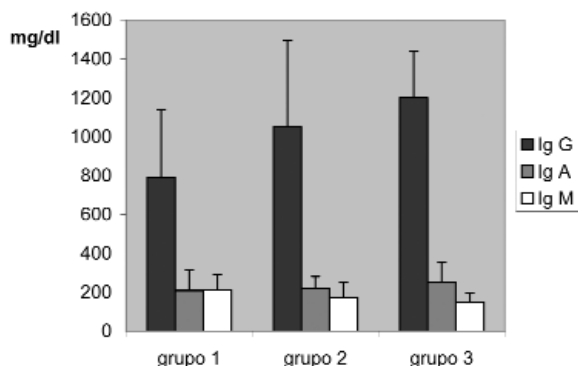


Gráfico 1: concentración sérica de Ig G, Ig A e Ig M (mg%) en los grupos 1 (pacientes tx con un año de evolución), grupo 2 (pacientes en hemodiálisis) y grupo 3 (controles).

gamaglobulinemia, y la segunda población conformada por 24 pacientes cuya concentración de Ig G fue > 718 mg%, al comparar ambas poblaciones se observó una diferencia estadísticamente significativa de las medias (581 mg% vs 979 mg% $p < 0.0001$). La Ig A de ambos grupos se mantuvo dentro del rango normal, no obstante la Ig M en los pacientes con hipogamaglobulinemia se mostró aumentada con respecto al grupo control.

Quantificación de las cadenas livianas totales (CLT):

Al analizar los resultados se observó un comportamiento similar para las CLT K y L. Las CLT estuvieron disminuidas en el grupo 1 con respecto al grupo 3 ($p < 0.05$) y al grupo 2 ($p < 0.001$). Dentro de este grupo los pacientes con hipogamaglobulinemia presentaron en el 38% de los casos CLT L disminuidas comparado con el 8% de los pacientes con normogamaglobulinemias ($p < 0.05$) mientras que las CLT K no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Al analizar la relación K/L no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos. Gráfico 2.

También se evaluó la correlación entre las CLT K y L observándose una buena correlación en los tres grupos ($r_1 = 0.75$, $p < 0.0001$), ($r_2 = 0.91$, $p < 0.0001$) y ($r_3 = 0.73$, $p < 0.0001$).

Cuando se analizó la correlación de las CLT K y L con las inmunoglobulinas de los controles normales solo se encontró correlación entre la Ig G y las CLT K ($p < 0.032$) a diferencia de lo que se vio en los pacientes tx donde la corre-

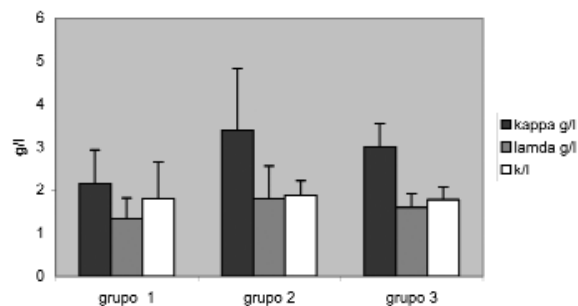


Gráfico 2: concentración sérica de CLT K y L (gr/l) en los grupos 1 (pacientes trasplantados), grupo 2 (hemodializados) y el grupo 3 (control).

lación fue encontrada entre la Ig G y las CLT K y L ($p < 0.0004$ y $p < 0.0030$), la Ig A y las CLT K ($p < 0.0083$) y la Ig M y las CLT K ($p < 0.0065$).

Inmunofijación (IFE):

Se realizó la inmunofijación en los pacientes que presentaron alteración en los niveles de las CLT K y L con el fin de identificar la presencia de componente monoclonal. En el grupo 1 no se observó la presencia de ninguna banda monoclonal ni en el suero ni en la orina, mientras que en el grupo 2 solo se realizó en suero donde tampoco se evidenció ninguna banda monoclonal.

Estudios serológicos:

Los estudios serológicos realizados mostraron los siguientes resultados:

Grupo 1: 7,5% de los pacientes presentaron Huddelson positiva, 10% HAI para Chagas con títulos 1/64- 1/1024, 55% HAI para toxoplasmosis con títulos 1/8- 1/256.

Por otra parte el 100% de los pacientes tuvieron anticuerpos totales para CMV, mientras que solo el 15 % presentaron Ig M positiva.

Las concentraciones de las Igs G, A, M y CLT K y L en los pacientes con serología positiva para Chagas, Toxoplasmosis, Huddelson y CMV (Ig M) fue comparable a la de los pacientes seronegativos. Tabla 2.

Los estudios pre-trasplante del grupo 1 no mostraron diferencias con los estudios serológicos actuales.

	Kappa g/l media +/- SD	Lambda g/L media +/- SD
Chagas positivos N=4	2.31 +/- 0.96	1.76 +/- 0.35
Chagas negativo N=36	2.40 +/- 0.81	1.27 +/- 0.49
Toxo positivo N=22	2.41 +/- 0.76	1.61 +/- 0.20
Toxo negativo N=18	2.46 +/- 0.81	1.34 +/- 0.40
Huddelson positivo N=3	2.40 +/- 0.76	1.63 +/- 0.19
Huddelson negativo N=37	2.38 +/- 0.81	1.29 +/- 0.50
CMV (Ig M) positivo N=6	2.47 +/- 0.81	1.33 +/- 0.49
CMV (Ig M) negativo N=34	1.79 +/- 0.37	1.26 +/- 0.50

Tabla 2: comparación de las concentraciones séricas de las CLT K y L en los pacientes del grupo 1 (tx) con serología positiva y negativa para Chagas, Toxoplasmosis, Huddelson y CMV (Ig M).

Correlación entre la función renal y las CLT y entre la proteinuria y las CLT:

No se observó correlación estadísticamente significativa entre la creatinina sérica como parámetros de la función renal y la concentraciones de CLT (K y L). Tampoco se observó correlación entre la relación K/L.

En los pacientes con CLT disminuidas en suero se les determinó la proteinuria con el fin de evaluar si la disminución de las CLT reflejaban la pérdida a nivel renal, no observándose correlación entre las CLT K y L con la proteinuria.

Influencia del esquema inmunosupresor en los niveles de Ig G, A, M y CLT K y L:

El grupo 1 fue subdividido en: grupo 1A (Cys, MM/AZA,

Corticoides), grupo 1B (FK 506, MM/AZA, Corticoides) y el subgrupo 1C (RAPA, Cys, Corticoides) con el fin de analizar el efecto de los inmunosupresores sobre los niveles de Ig G, A, M, CLT y relación K/L. La Ig G estuvo disminuida en los grupos 1A y 1B con respecto al grupo 3 ($p < 0.001$ y $p < 0.01$ respectivamente). La Ig M se vió aumentada en el grupo 1^a con respecto al Grupo 3 ($p < 0.031$). Los niveles de Ig G, Ig M e Ig A del grupo 1C no mostraron diferencias con las Igs del grupo 3.

Se observó que las CLT K y L sólo se encuentran disminuidas en el grupo 1B con respecto al grupo 3 ($p < 0.01$, $p < 0.05$ respectivamente).

En todos los grupos analizados los radios K/L no mostraron cambios. Tabla 3. Gráficos 3 y 4.

GRUPO	Ig G mg/dl Mediana (máximo-mínimo)	Ig A mg/dl Mediana (máximo-mínimo)	Ig M mg/dl Mediana (máximo-mínimo)	K g/l Mediana (máximo-mínimo)	L g/l Mediana (máximo-mínimo)	K/L Mediana (máximo-mínimo)
1 A	826 (448-1140) ^a	221 (54-480)	224 (96-360) ^c	2.513 (1.243-3.707)	1.359 (0.306-2.881)	1.820 (1.060-6.69)
1 B	623 (264-1620) ^b	204 (172-272)	129 (79-285)	1.577 (1.178-3.499) ^d	1.030 (0.697-1.640) ^e	1.620 (1.170-2.590)
1 C	792 (520-1213)	224 (92-300)	183 (38-270)	1.884 (1.389-2.441)	1055 (0.942-2.073)	1.560 (1.180-2.300)
3	1200 (820-1760) a,b	252 (120-512)	150 (75-240) ^c	3.017 (1.889-3.978) ^d	1592 (1.077-2.230) ^e	1.785 (1.460-2.670)

a $p < 0.001$ - b $p < 0.01$ - c $p < 0.032$ - d $p < 0.01$ - e $p < 0.05$

Tabla 3: comparación sérica de las concentraciones de las Igs (G, A, M), de las CLT (k,L) y radio K/L entre los distintos subgrupos según régimen inmunosupresor 1A (Cys), 1B (Fk 506), 1C (RAPA) y el grupo 3 (control).

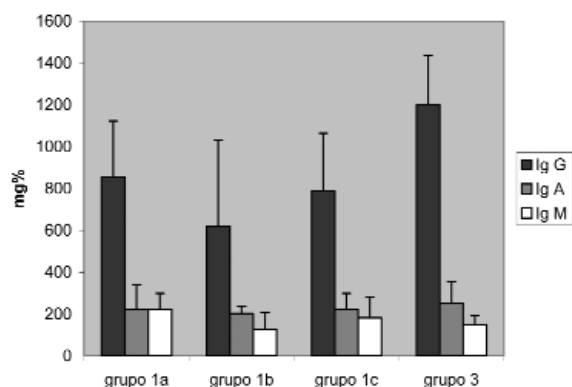


Gráfico 3: concentración sérica de la Ig G, Ig A e Ig M (mg%) en los subgrupos 1a (Cys), 1 b (FK 506), 1 c (Rapa) y el grupo 3 (control).

Influencia del origen del injerto (donante vivo o cadavérico) y edad de los pacientes sobre la concentración de Ig G y las CLT K y L:

Cuando se correlacionó la edad de los pacientes del grupo 1 con la concentración de la Ig G, A, M y las CLT K y L en ambos casos no se observó correlación estadísticamente significativa.

Cuando se comparó el grupo de pacientes trasplantados renales con injertos de donantes vivos N= 17 con los pacientes trasplantados renales con injertos de donantes cadavéricos N= 23 no se observó diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IgG ni en los de CLT K y L.

Influencia del tiempo post- trasplante sobre la concentración de Ig G, A, M y CLT K y L:

Cuando se evaluó la correlación entre el tiempo post-tx de los pacientes del grupo 1 con la concentración de Ig G, A y M no hubo correlación. Tampoco se vió correlación de las CLT K y L con el tiempo post-tx. Sin embargo en la población de pacientes con hipogamaglobulinemia, el 50 % fueron recientemente tx (hasta un año de evolución) mientras que los pacientes con gamaglobulina normal solo el 17 % son recientemente tx ($p < 0.05$).

Influencia según la terapia de inducción que hayan recibido los pacientes previo al trasplante:

Cuando se evaluó la diferencia entre los pacientes que habían recibido terapia de inducción pre- tx con Basiliximab

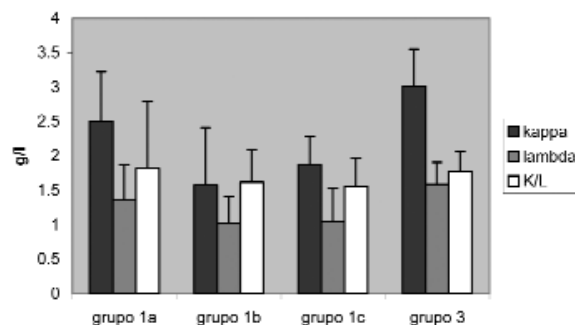


Gráfico 4: concentración sérica de las CLT K y L (g/l) en los subgrupos 1a (Cys), 1b (FK 506), 1c (Rapa) y grupo 3 (controles).

y aquellos que recibieron Anti timoglobulina (ATG) no se observó diferencias estadísticas entre la Ig G, ni en las CLT K y L de ambos grupos. Es de notar que el 62.5 % de los pacientes con Ig G < a 718 mg% tuvo una terapia de inducción pre-tx con ATG y 37.5 % con Basiliximab, mientras que en aquellos pacientes con Ig G > a 718 mg % la terapia de inducción con ATG y Basiliximab fue de 54% y 46 % respectivamente.

Discusión

La terapia inmunosupresora es necesaria en los pacientes con trasplante renal para mantener la función y viabilidad del injerto, esta modifica la función de la célula T y la producción de linfoquinas que afectan la función de la célula B y la síntesis de inmunoglobulinas.^{19,21, 30,50,52}

Estas modificaciones aumentan la susceptibilidad del huésped a las infecciones por bacterias, hongos y virus, involucrados estos últimos en la aparición de CM y en la patogénesis de distintas malignidades.^{7,20}

En el grupo 1 N=40, 16 pacientes tenían la Ig G inferior a los valores medios normales (<718 mg%) acompañado por una disminución de las CLT L y 24 tenían las concentraciones superior a 718 mg%, , este hallazgo lo podemos atribuir al tiempo post-trasplante ya que de los 16 pacientes con hipogamaglobulina el 50 % de los mismos tenía hasta un año post-tx, mientras que sólo el 17 % de los pacientes con Ig G > a 718 mg% tenía terapia post-tx hasta un año.

Según el tiempo post-tx nosotros observamos que las

CLT K y L están disminuidas en los pacientes tx. Pollock y col.²⁰ reportaron que pacientes tx con más antigüedad tenían más anomalías de las Igs sugiriendo que las dosis de mantenimiento cumplen un importante papel de implicancia en esta patogénesis.

Otro aspecto importante es el uso de inmunosupresores. Según nuestras observaciones el tratamiento con Cys/Aza/MM y Corticoides y FK506/Aza/MM y Corticoides ejercen un mayor efecto en la síntesis de la Ig G que el esquema que utiliza Rapa/Cys/Corticoides.

La Cys actúa inhibiendo la calcineurina al igual que el FK506 bloqueando la síntesis de IL2 lo que impide la activación linfocitaria.²² Es conocido que la Cys modula la respuesta inmunoregulatoria de las células T helper.²⁷ Estudios realizados¹⁹ basados en el efecto de la Cys sobre la proliferación de los linfocitos y la producción de IL 2 mostraron que ambos están disminuidos luego del tratamiento con Cys. Mientras que la Rapamicina actuaría como antiproliferante, sin bloquear la calcineurina.^{23,24}

Es conocido que la Aza y el MM no tienen efecto sobre las células T ni sobre las células B²⁴ ni producen reducción de los niveles de anticuerpos^{26,27} por lo que podríamos atribuir esta disminución a la Cys y al FK506.

Por otra parte también se ven afectadas las citoquinas que participan en el cambio de isotipo de Igs. La Cys y el FK506 bloquean la síntesis de la IL 2 e IL 4 necesarios para la transcripción de la Ig G y la IL 5 para la transcripción de la Ig A. Debido a que en la transcripción de la Ig A también participa el TGF-B⁴⁹ el cual no se ve afectado por estos inmunosupresores e inclusive se encuentra aumentado en pacientes con trasplante renal⁴⁸ se conservarían los niveles de Ig A a pesar del tratamiento inmunosupresor.

La Ig M no se ve afectada en los grupos 1B y C debido a que las citoquinas inhibidas por el régimen inmunosupresor no estarían involucradas en la síntesis de esta Ig en los estadios iniciales de la célula plasmática, pero se ve afectada en el grupo 1A con respecto al grupo 3 observándose un aumento probable a la compensación del organismo por la disminución de Ig G.

La escasa correlación estadística entre las Igs y las CLT de los pacientes controles podría deberse a que los métodos por los cuales se dosan ambos parámetros utilizan distintos antiseros los cuales reconocen diferentes porciones de la

molécula de la Ig, y quizás podría decirse que en los pacientes tx se observa una mayor correlación entre las Igs G, A y M con las CLT K y L, debido a que el régimen inmunosupresor podría estar influyendo en la síntesis de ambas en forma paralela con mayor incidencia en las CLT K en nuestro grupo de pacientes.

De acuerdo al esquema inmunosupresor se observó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de CLT K Y L en el grupo 1B. Existen trabajos en los cuales muestran que determinadas dosis de prednisona (30mg/día) disminuyen la concentración de cadenas livianas libres (CLL) en individuos sanos y en tx de córnea por aceleración del catabolismo extrarrenal o por disminución de la síntesis o por ambos mecanismos.^{43,44} Epstein y col⁴⁵ muestran que cuando los riñones funcionan adecuadamente no se detectan aumentos de las CLL en suero e indica que un aumento de la concentración sérica de las mismas se correlaciona con el rechazo del injerto. De ahí su importancia de poder utilizarlas como parámetro de pronóstico en los pacientes trasplantados. En nuestro trabajo no se pudo dosarlas pero sería de gran interés poder evaluarlas en estudios futuros y así observar su implicancia en la influencia en el rechazo del injerto.

La disminución en las CLT séricas no puede atribuirse a la pérdida renal ya que no se observó correlación entre la proteinuria y los niveles séricos de las CLT.

En nuestro estudio se observa que en el grupo 1 (pacientes trasplantados con más de un año de evolución) la presencia de Huddelson, Chagas, Toxoplasmosis, CMV IgG y CMV IgM reactivos no influyen en las concentraciones de las IgG, A, M y CLT K y L con respecto a los pacientes seronegativos del mismo grupo.

Entre estas infecciones el CMV es una de las más prevalentes virosis que causa una significativa morbilidad y mortalidad en pacientes trasplantados renales.^{36,41} La presencia de CMV Ig M positiva se ve en 4 pacientes de 6 que reciben el esquema inmunosupresor (Cys, MM y Corticoides), aunque con ausencia de sintomatología clínica, esta observación coincide con los efectos adversos más frecuentes relatados en los pacientes tratados con micofenolato.⁴² Es importante distinguir entre infección por CMV y enfermedad por CMV. Los pacientes con infección no necesariamente son sintomáticos.³⁷ La respuesta inmunológica hacia el CMV puede contribuir negativamente al desenlace clínico como resultado de que la

enfermedad por CMV promueve el rechazo del injerto o una injuria crónica.^{38, 39}

Por otra parte, no observamos diferencias estadísticas cuando evaluamos las concentraciones de la Ig G y las CLT K y L en los distintos subgrupos etarios al igual que Pollock y col.²⁰

Tampoco observamos diferencias estadísticas significativas en el grupo 1 dependiendo del origen del injerto ya sea vivo o cadavérico en cuanto a la concentración de la Ig G y CLT K y L lo cual indicaría que el sistema inmune humoral no se ve afectado mientras la histocompatibilidad y demás condiciones del órgano sean las correctas independientemente del origen del injerto.

Según nuestras observaciones los niveles de Ig G y CLT K y L fueron similares independientemente de la terapia de inducción utilizada.

La posibilidad de que la naturaleza de la enfermedad primaria esté involucrada en la patogénesis de la hipogamaglobulinemia no pudo ser demostrada, pudiendo ser que la cantidad de pacientes que conforman los distintos subgrupos sea demasiado pequeña, por lo cual se tendría que analizar con un grupo mayor de individuos. Pollock y col. encontró que la hipogamaglobulinemia que observaba se correlacionaba con pacientes que habían cursado con glomerulopatías.²⁰

Se observa que el radio K/L en los grupos 1, 2 y 3 se mantiene dentro de los parámetros normales lo cual significa un aumento (en el caso de los pacientes dializados) o una disminución (en el caso de los pacientes tx con más de un año de evolución) en forma paralela de ambas CLT, no sugiriendo presencia de componente monoclonal confirmado en nuestro trabajo cuando se realizó la inmunofijación en aquellos pacientes que presentaban una disminución de las CLT K y/o L (no observando banda monoclonal). Es decir que el régimen inmunosupresor, las infecciones, edad, terapia de inducción, tipo de donante y la etiología de base no modificaron el radio K/L indicando ausencia de CM. Nuestros hallazgos coinciden con Pollock y col.²⁰ quienes tampoco observaron diferencias con el régimen inmunosupresor en la aparición de CM aunque otros autores asocian determinadas infecciones o estímulos del sistema inmune con la aparición de un tipo de Ig monoclonal.^{7, 35} El rol de las infecciones virales (las cuales se presentan frecuentemente en los pacientes tx renales) podrían ser

desencadenantes de las gamapatías benignas y malignas en estos.³⁰ La activación de virus dentro de las Células T y B provocaría cambios irreparables en el crecimiento e inmortalización de los clones afectados. La presencia de CMV se correlaciona con la aparición y desaparición de Ig monoclonal transitorias detectadas por IFE,^{8, 35} lo que es de esperar ya que es conocido que este virus es capaz de inducir una Ig monoclonal transiente en suero. Pullis et al.⁵⁰ encontraron una tendencia positiva de aumento de los Li B activados en pacientes con infección de CMV, sin embargo esto no tuvo significancia estadística.

Las CLT están conformadas por las CL unidas a las inmunoglobulinas y las CL libres la disminución de las primeras indicaría hipogamaglobulinemia mientras que el aumento de las CLL esta implicado en rechazo del injerto y PTLD.

En los recientes años se ha acumulado evidencia que indica que el mecanismo humoral puede jugar un importante rol en el rechazo del injerto. Por lo cual sería muy importante que en estudios futuros pudiera dosarse las CLL como parámetro para medir si el paciente podría estar cursando con rechazo agudo del injerto.

Estas diferencias observadas pueden ser de relevancia para poder evaluar la supervivencia del injerto y las complicaciones post-tx a largo plazo que tienen estos pacientes tales como infecciones y neoplasias las cuales provocan una elevada tasa de mortalidad en estos pacientes.

Conclusiones

- La disminución de las Igs fundamentalmente la Ig G se ve afectada por el régimen inmunosupresor (mayor influencia de la Cys y FK506) y por el tiempo post-tx.
- Las concentraciones de CLT también se ven afectadas tanto K como L por FK506 y no se ven afectadas por el resto de los inmunosupresores, las infecciones, la edad, la función renal, el tipo de injerto, la terapia de inducción y patología de base.
- Es de importancia la detección de una hipogamaglobulinemia debido a que esta incrementaría el riesgo de infecciones oportunistas que causan afecciones respiratorias las cuales incrementan el riesgo de PTLD.
- El radio de K/L se mantuvo constante y no se detectó presencia de componente monoclonal corroborado por IFE.

Bibliografía

1. Touchard G, Padeloup T et al. High prevalence and usual persistence of serum monoclonal immunoglobulins evidenced by sensitive methods in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1199-1203.
2. Alexanian R, Weber D. Differential Diagnosis of monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:108-113.
3. A. R. Bradwell. Biology the immunoglobulin light chains. Chapter III. In: Serum free light chains analysis. Second Edition. England; 2004.p. 13-21.
4. Creixentí B, Rozman C. Gammopatías monoclonales. En: Medicina Interna decimo cuarta edición. Madrid. Editorial Harcourt-Brace de España SA;1998.p.1753-1760.
5. Dalton W, Bergsagel L, Kuehl M, Anderson K, Harsouseau J. Múltiple Myelome, Hematology 2001. American Society of Hematology: 157-172.
6. Levinson S, Keren D. Free Light Chains of Immunoglobulins. *Clinical Laboratory Analysis. Clinical Chemistry* 1994; 40 Suppl 10: 1869-1878.
7. Attaelmannam M, Levinson S. Understanding and Identifying monoclonal gammopathies *Clinical Chemistry* 2000; 46 suppl 8 (B): 1230-1238.
8. Pageaux GP, Bonnardet A et al. Prevalence of monoclonal Immunoglobulins after Liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 397-400.
9. Deteix P, Chapuis-Cellier C, Cohars Z. Systemic Survey of immunoglobulin recipients. *Transplant Proc.* 1985; 17:2651.
10. Rad L, Valentiyn RM, Haaijman J. J. Monoclonal Gammopathies in patients undergoing immuno-suppressive treatment after renal transplantation. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 37 : 98.
11. Monk J., Calvin J. Price of Oligoclonal banding in serum from heart-transplant recipients *Clin Chem* 1989; 35:431.
12. Myara I, Quenum G, Storogenko M. Monoclonal and oligoclonal gammopathies in heart transplant recipients. *Clin Chem* 1999; 37:1334.
13. Abbas A, Lichtman A, Pober J. Respuesta inmunitaria a los trasplantes tisulares (capítulo 17) e Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas (capítulo 21). En : *Inmunología celular y molecular*. 2da edición. México DF Interamericana. Mc Graw-Hill;1996. p. 377-378 capítulo 1 p. 461-487 capítulo 21.
14. Keren. DF, Alexanian R, Kyle R et al. Guidelines for clinical and Laboratory evaluation of patients with monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med.* 1999; 123: 160-107.
15. Biró L, Domjan G, Falus A et al. Cytokine regulation of the acute-phase protein levels in multiple myeloma. *European Journal of Clinical Investigation* 1998; 28: 679-686.
16. Katzman , Bradwell A, Kyle R .Serum Reference Intervals and diagnostic ranges for free K and L immunoglobulin Light Chain: relative sensitivity for detection of monoclonal Light Chains *Clinical Chemistry* 2002; 48 suppl 9: 1437-1444.
17. Kyle R .Sequence of testing for monoclonal gammopathies serum and urine .*Assays Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 114-118.
18. Keren D. Procedures for the Evaluation of monoclonal Immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 126-132.
19. Dardenne M, Lepault F, Feutren G. Cyclosporine induces persistent immunosuppression. *Transplant Proc* 1986; 18: 639-640.
20. Pollock C, Mahony J, Ibels LI. Immunoglobulin abnormalities in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1989; 47: 952-956.
21. Chakalarovski C, Lang P, Buisson C. Monoclonal immunoglobulins in patients with renal transplants: characterization, evolution and risk factors. *Transpl Int* 1992;5: 23-25.
22. Calne R, Thiru S, Mc Master. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donor. *Lancet* 1978; 2: 1323-1327.
23. Sehgal S, Camardo J, Scarola J. Rapamycin (sirolimus, rapamune). *Curr.Op. Nephrol. Hypertens.* 1995; 4: 482-487.
24. Kelly P, Gruber S, Behbod F. Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (6): 1148-1156.
25. Strom T, Tilney N. Renal transplantation: clinical aspect. In. Brenner BM, Rector FC, eds. *The kidney*. Philadelphia: Saunders, 1986: 1944.
26. Levy J, Barnett E, MacDonald. The effect of azathioprine on gammaglobulin

- synthesis in man. *J Clin Invest* 1973; 51:2233.
27. Weimar W, Versluis D, Wenting G. Effects of cyclosporine and azathioprine on the humoral immune response. *Transplant Proc* 1986; 18: 637.
 28. Riches P, Hobbs J. Mechanisms in secondary hypogammaglobulinaemia. *J Clin Pathol* 1979; 32(suppl 13): 15.
 29. Butler W, Rossen R. Effects of corticosteroids on immunity in man. *J Clin Invest* 1973; 52: 2629.
 30. Radj J, Valentijn R, Haaljam J. Monoclonal gammopathies in patients undergoing immunosuppressive treatment after renal transplantation. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 37: 98.
 31. Juskowa J, Wasik M, Nowaczyk M. B cell dysfunction in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1986; 18: 637.
 32. Gorski A, Paczek L, Rancewicz Z. Factors affecting immunoglobulin production of lymphocytes from renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1983; 15: 1777.
 33. Paczek L, Gaciong Z, Korczak G. In vitro humoral responses of renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1987; 19: 1595.
 34. Dolen W, Weber R. Recurrent infections following nephrectomy and renal transplantation for Goodpasture syndrome. *Ann Allergy* 1986; 57: 316.
 35. Mas V, Alvarellos T, Albano S. Utility of cytomegalovirus viral load in renal transplant patients in argentina. *Transplantation* 1999; 67: 1050-1055.
 36. Rubin R. Infection in the organ transplant recipients. In: Rubin R, Young L. *Clinical approach to infection in compromised host*. 3rd Ed. New York: Plenum Medical Book Co. 1994; 629.
 37. Zaia J. Prophylaxis and treatment of CMV infections in transplantation. In: Mills J, Volbending P, Carey L, eds. *Fourth triennial Symposium on New Directions in Antiviral Chemotherapy*. New York: Plenum Medical Book Co. 1995.
 38. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl 7): 701.
 39. Rubin R. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl 7): 754.
 40. Singh N, Miele L, Yu VL, et al. Decreased incidence of viral infections in liver transplant recipients: possible effects of FK 506? *Dig Dis Sci* 1994; 39:15.
 41. Pass R, Griffiths F, August A. Antibody response to cytomegalovirus after renal transplantation: comparison of patients with primary and recurrent infection. *J Infect* 1983; 147:40.
 42. Sollinger H. CellCeptR (mycophenolate mofetil): a new immunosuppressant for organ transplantation. *Journal of Nephrology* 1996; 9 :47.
 43. Solomon A, Mc Laughlin C, Capra D. Bence Jones proteins and Light Chains of Immunoglobulins. A transient Bence Jones-related protein associated with corticosteroid therapy. *The Journal of Clinical Investigation* 1975; 55: 579.
 44. Solling K, Ehlers N. Free Light chains in serum during short course immunosuppression after corneal transplantation. *Scand J Clin Lab Invest* 1978; 38: 369.
 45. Epstein W, Gulyassy P, Tan M. Effect of renal Homotransplantation on the metabolism of the chains of immunoglobulins. *Annals of Internal Medicine* 1968; 68:48.
 46. Pascali E, Pezzoli A. The clinical spectrum of pure Bence Jones proteinuria. *Cancer* 1988; 62: 2408.
 47. Bokenkam A, Grabensee A, Stoffel-Wagner B. The beta 2 microglobulin/cystatin C ratio a potential maker of post-transplant lymphoproliferative disease. *Clinical Nephrology*; 58: 417.
 48. Mas V, Diller A, Albano S. Intra-graft expression of transforming growth factor-beta 1 by a novel quantitative reverse transcription polymerase chain reaction elisa in long lasting kidney recipients. *Transplantation* 2000; 70: 612.
 49. Lamm M, Phillips-Quagliata J. Origin and homing of Intestinal Ig A antibody-secreting cells. *J Exp Med* 2002; 195:F5.
 50. Pullis C, Waltzer W, Arnold A. Differential effects of cyclosporine and azathioprine on host cell populations in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1987; 19: 1596.
 51. LaHuerta J, Martinez-Lopez J, De La Serna J. Remission status defined by immunofixation vs electrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients. *British Journal of Haematology* 2000;109: 438.
 52. Boubenider S, Hiesse C, Goupy C. Incidence and consequences of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *Journal of Nephrology* 1997; 10: 136.

Comparación de la Respuesta Broncodilatadora según FEV1 y FEF 25-75 % en Niños y Adultos con Asma

Comparison of bronchodilator response according VEF1 and FEF 25-75% in children and adults with asthma

Sasia Laura Verónica, Saranz Ricardo José, Prof. Lozano Alejandro, Croce Juan Sebastián, Grenat Andrés, Prof. Croce Víctor Hugo *

■ Resumen

Antecedentes y objetivos: La respuesta broncodilatadora es ampliamente utilizada en la práctica clínica en pacientes con asma y otras enfermedades respiratorias obstructivas. Fue objetivo de este estudio evaluar la asociación entre las respuestas obtenidas según FEV1 > 12% y dos criterios de reversibilidad por FEF 25-75% de >25 y >45% entre valores pre y post-broncodilatador. **Material y métodos:** Fueron incluidos 248 pacientes entre 6 y 55 años con asma estable a quienes se valoró la respuesta broncodilatadora con salbutamol inhalado con MDI y aerocámara, según criterio de FEV1 > 12% y dos criterios de FEF 25-75% de > 25 y >45% entre valores previo y post-broncodilatador, determinada como porcentaje de cambio respecto al valor basal. El estudio de la asociación entre las respuestas obtenidas por FEV1 y FEF 25-75 se realizó mediante el estadístico Chi-Cuadrado y se estimó el grado de asociación mediante el coeficiente Phi. **Resultados:** La asociación entre respuesta broncodilatadora por FEV1 >12% y cada uno de los criterios de respuesta considerados para FEF 25-75% fue significativa ($p < 0.0001$). Ni edad ni sexo tuvieron influencia en el análisis de las discrepancias ni en la posibilidad de respuesta broncodilatadora positiva por cualquiera de los parámetros considerados. **Conclusión:** Demostramos que FEV1 y FEF 25-75% concuerdan en la mayoría de los casos para valorar la respuesta broncodilatadora en niños y adultos con asma. La respuesta por FEF 25-75% puede variar según el umbral elegido. El límite de FEV1 en 12%, por su simplicidad, debiera ser el criterio principal para la valoración de la respuesta broncodilatadora en pacientes con asma, sin soslayar la posibilidad de que ambos parámetros pueden medir la broncoreversibilidad en sectores diferentes de la vía aérea.

■ Summary

Background and objectives: In clinical practice, the bronchodilator response is a useful parameter to assess the degree of reversible airflow obstruction in patients with asthma and other chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). The objective of this study was to evaluate the association between the bronchodilator response with FEV1 > 12% and two reversibility criteria of FEF 25-75% with > 25% and > 45% between pre and post bronchodilator values. **Methods:** We have evaluated the bronchodilator response to salbutamol (200 µg) inhaled through a MDI and a spacer attachment, in 248 patients with stable asthma between 6 to 55 years old. We have used the reversibility criteria FEV1 > 12% and FEF 25-75% > 25% and > 45%, between pre and post bronchodilator values, expressed as percent of change of baseline. The association between the responses obtained with these parameters was determined with chi square and the degree of association was estimated with the Phi coefficient. **Results:** The correlation between the bronchodilator responses measured by FEV1 and each criteria of FEF 25-75% was statistically significant ($p < 0.0001$). No influence by gender and age was detected on the response to bronchodilator by any of the parameters of reversibility considered. **Conclusion:** Our analysis suggest that to measure the bronchodilator response in

children and adults with asthma, FEV1 and FEF 25-75% have the same significant value. The responses using FEF 25-75% varies according the cutoff considered, and both parameters probably expressed the reversibility in different sites of the airway. The percent of change > 12% in FEV1 is a simple and reliable method to measure the bronchodilator response in asthmatic patients.

Para citar este artículo:

Sasia Laura Verónica, Saranz Ricardo José, Lozano Alejandro, Croce Juan Sebastián, Grenat Andrés, Croce Víctor Hugo. Comparación de la Respuesta Broncodilatadora según FEV1 y FEF 25-75 % en Niños y Adultos con Asma. *Alerg Immunol Clin* 2007; 25(3-4):79-85.

* Cátedra de Inmunología, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

■ Correspondencia:

Prof. Dr. Alejandro Lozano. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola. Oncativo 1248, Córdoba (X5004FHP), Argentina.
e-mail: aloza@uccor.edu.ar

■ Palabras Clave:

Asma, espirometría, curva flujo-volumen, Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (FEV 1), Flujo Espiratorio Forzado 25-75% de la FVC (FEF 25-75%), respuesta broncodilatadora.

■ Key Words:

Asthma, spirometry, flow-volume curve, Forced Expiratory Volume in one second (FEV1); Forced Expiratory Flow 25-75% of FVC (FEF 25-75%), bronchodilator response.

Introducción y objetivos

Pruebas funcionales respiratorias como la espirometría y curva flujo-volumen son herramientas indispensables para evaluar niños y adultos con asma proporcionando una medición adicional objetiva y confiable de la severidad clínica y del grado de obstrucción bronquial existente (1-6). Es un estudio sencillo y libre de riesgos cuya metodología e interpretación de los resultados se encuentran debidamente estandarizados (7-9).

La existencia de obstrucción bronquial reversible es un rasgo característico y diferente del asma.(10,11).La valoración de la reversibilidad de un trastorno funcional

obstructivo mediante un agente broncodilatador es ampliamente utilizada en la práctica clínica para el diagnóstico inicial de asma, su diferenciación de otros trastornos respiratorios obstructivos (COPD), la evaluación de la efectividad terapéutica de broncodilatadores y en estudios epidemiológicos (1,2,12-14). La medición de la respuesta broncodilatadora se lleva a cabo habitualmente usando el criterio de reversibilidad del FEV1 (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo de la Capacidad Vital Forzada- FVC) > 12% entre el valor basal y post broncodilatador (o 200 ml en valores absolutos), luego de la inhalación de un broncodilatador de acción rápida y corta por aerosol de dosis medida (MDI) con cámara espaciadora, dispositivos de polvo seco (rotahaler o turbuhaler) o por nebulización (2,8). La presencia de una reversibilidad "significativa" ayuda al diagnóstico de asma asociado con las evidencias clínicas existentes y nos proporciona el mejor FEV1 post broncodilatador de modo simple y rápido en el laboratorio de función pulmonar, incrementando el valor pronóstico del estudio (2, 4,15).

La mayoría de los autores (2,13,16) concuerdan que el FEV1 es el único parámetro funcional a tener en cuenta para valorar la broncoreversibilidad por su mejor reproducibilidad y su alta especificidad comparada con el FEF 25-75% que es más sensible, variable y por consiguiente, menos reproducible. No obstante, toma de posiciones del American College of Chest Physicians (17) y la Intermountain Thoracic Society (12) sugieren la posibilidad de medir la respuesta broncodilatadora con FEF 25-75% estableciendo como respuesta positiva una mejoría del 25%

y 45% respectivamente respecto al valor basal pre-broncodilatador. En contraposición la American Thoracic Society (ATS) (8) considera solamente la reversibilidad medida por FEV1, descartando ese último parámetro.

Fue objetivo primario de este trabajo establecer el grado de asociación existente en la medición de la respuesta broncodilatadora mediante FEV1 y FEF 25-75% en un grupo de niños y adultos con asma con espirometría normal u obstructiva, y objetivo secundario analizar la posible influencia de la edad y el sexo en el modo de respuesta al broncodilatador.

Material y métodos

Fueron incluidos 248 pacientes entre 6 y 55 años, 125 niños y 123 adultos (Tabla I), con diagnóstico clínico de

asma, que concurrieron al Servicio de Alergia e Inmunología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, entre el 2 de enero de 2001 al 30 de diciembre de 2003 para la realización de pruebas de función pulmonar por curva flujo-volumen.

Se estableció el criterio diagnóstico clínico de asma según la ATS (18), con la presencia sintomática de tos, disnea y sibilancias que revirtieron total o parcialmente con medicación broncodilatadora en algún momento de su evolución previo a su inclusión en el estudio. Todos los pacientes se encontraban clínicamente estables y sin síntomas de asma al momento de la realización del estudio funcional respiratorio.

Del total de pacientes incluidos, 106 tenían espirometría obstructiva, establecida por un cociente FEV1/FVC menor al 80% (8) y 142 dentro de límites normales (Tabla II).

Luego de una determinación basal por curva flujo

Variable	Niños	Adultos
Nº de casos	125	123
Sexo (M/F)	83/42	60/63
Edad (años)	10 (6-18)	34 (19-55)
Talla (metros)	1.39 (1.08-1.79)	1.68 (1.52-1.90)
FEV1/ FVC (%)	85.9 (54.6- 99.9)	74.8 (45.5- 97.1)
FEV1 (Litros)	1.85 (0.34 -3.59)	2.80 (0.94 -4.81)
FEV1 (% del predictivo)	83.7(24-113)	83.1 (40-119)
FEV1 post broncodil (Litros)	1.97(0.65-3.85)	2.96 (1.14 -4.99)
FEV1 post broncodil (%)	88.9 (47-123)	88.1 (37-123)
FEV (% cambio)	7.42 (-9.3 -91)	6.9 (-42 - 44)
FEF25-75% (L/seg.)	2.06 (0.30 -5.48)	2.42 (0.40 -5.72)
FEF 25-75 % (% predictivo)	78.7 (17 -157)	64.9 (14 -135)
FEF 25-75 post broncodil (L/seg)	2.42 (0.32 -5.78)	2.78 (0.48 - 6.47)
FEF 25-75 % post broncodil (%)	92 (18 -171)	74.5 (17-142)
FEF 25-75% (% cambio)	21.9 (-18 - 122)	18.3 (-46 - 95)

*Los valores se expresan como media y rango.

Tabla 1: Características antropométricas y funcional respiratoria pre y post broncodilatador de los pacientes estudiados.*

	Espirometría Obstructiva (n - %)	Espirometría Normal (n - %)	Total
Adultos	81 (66%)	42(34%)	123 (100%)
Niños	25 (20%)	100(80%)	125 (100%)
Total (n)	106	142	248

Tabla 2: Distribución de pacientes según edad y patrón espirométrico.

volumen con un aparato espirómetro computarizado Vitalograph 2170®, Spirotrac IV, versión 4,01, origen en Reino Unido, se realizó una prueba broncodilatadora con 2 disparos (200 microgramos) de salbutamol (Ventolin®, GlaxoSmithKline), mediante una cámara espaciadora Aerocámara® de 500 ml con válvula unidireccional, obteniéndose la respuesta por FEV1 y FEF 25-75% a los 15 minutos (8). Se consideró como positiva una respuesta broncodilatadora con una mejoría > 12% en FEV1 (8,12) y > 25% y > 45% respectivamente para FEF 25-75% (17,12) entre la mejor de tres determinaciones basales y tres determinaciones post broncodilatador que cumplieran con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la ATS (7), basado en el siguiente cálculo (válido para las 3 variables de respuesta elegidos):

$$FEV1 \text{ post BD} - FEV1 \text{ previo BD} / FEV1 \text{ previo BD} \times 100$$

Se indicó suspender medicación broncodilatadora beta 2 agonista de acción rápida y prolongada 12 y 24 horas previas y teofilina de acción rápida y prolongada 12 y 48 horas respectivamente antes de la realización de las pruebas de función pulmonar (7). Corticoides inhalados con depósito bronquial y drogas antagonistas de leucotrienos no fueron discontinuados.

Todos los pacientes fueron evaluados por el mismo operador en horario vespertino (entre las 03:00 PM y 06:00 PM) con la finalidad de minimizar las variaciones circadianas (19). Se consideraron como valores normales de referencia las tablas de Polgar y Promadhat para niños (20) y Morris para adultos (21).

Análisis estadístico: El estudio de la asociación entre las respuestas obtenidas por FEV1 y FEF25-75 se realizó mediante el estadístico Chi-Cuadrado y el grado de la asociación fue estimado por el coeficiente Phi. La simetría de las discrepancias en la respuesta broncodilatadora evaluada por FEV1 y FEF 25-75 se realizó mediante la prueba de McNemar. En todos los casos se consideró que la prueba fue significativa para p-valores menores o iguales que 0.05.

Resultados

Comparación de la respuesta broncodilatadora con FEV1 > 12% vs FEF 25-75% > 25%.

La asociación entre la respuesta broncodilatadora por FEV1 > 12% y FEF 25-75% > 25% fue significativa ($p < 0.0001$) y el grado de asociación fue de 0.50. No obstante que solo el 19% (n: 49) de los casos no coincidieron, las discrepancias no fueron simétricas y se observaron más frecuentes los casos con respuesta broncodilatadora positiva por FEF 25-75% > 25% y negativos por FEV1 (39 casos) que los negativos por el primero y positivos por FEV1 (10 casos) (Tabla III).

No hubo influencias de las variables edad y sexo en la discrepancia entre ambos parámetros ($p: 0,7023$). No obstante, 8 de 10 pacientes considerados positivos por FEV1 y negativos por FEF 25-75% y 13 de 39 pacientes en que ocurrió lo contrario tenían espirometría obstructiva.

Comparación de la respuesta broncodilatadora con FEV1 > 12% vs FEF25-75% > 45%.

La asociación entre FEV1 y FEF 25-75% fue significativa ($p < 0.0001$) con un coeficiente Phi de 0.67. Del 10% (n:25) de casos en que no coincidieron los parámetros de respuesta broncodilatadora considerados, las discrepancias no fueron simétricas siendo más frecuentes los casos declarados negativos por FEF25-75% y positivos por FEV1 (22 casos) que los considerados positivos por FEF25-75% y negativos por FEV1 (3 casos) (tabla IV).

En el estudio de las discrepancias ni edad ni sexo tuvieron influencia ($p: 0,5186$).

Del análisis por chi cuadrado para homogeneidad de proporciones de la influencia de edad y sexo sobre la posibilidad de respuesta broncodilatadora positiva por cualquiera de los parámetros considerados, se determinó que ninguna de las dos variables influyen en el modo de respuesta al broncodilatador (Figura 1).

Discusión

La evaluación funcional respiratoria mediante curva flujo volumen representa actualmente una forma estandarizada y confiable para la medición del impedimento ventilatorio obstructivo existente en asma y su grado de reversibilidad obtenido con la administración de un broncodilatador inhalado de acción rápida (1,2,4,5). Se considera de utilidad clínica para el diagnóstico inicial de asma, seguimiento y

Parámetro funcional	FEF25-75% < 25%	FEF25-75% >25%	Total (n)
FEV1 <12%	158	39	197
FEV1 >12%	10	41	51
Total (n)	168	80	248

*p:<0.0001

Tabla 3: Comparación de las respuestas broncodilatadoras obtenidas por FEV1 al límite de 12% y FEF 25-75% al límite de 25%.*

Parámetro funcional	FEF25-75% < 45%	FEF25-75% >45%	Total (n)
FEV1 <12%	194	3	197
FEV1 >12%	22	29	51
Total (n)	216	32	248

*p:<0.0001

Tabla 4: Comparación de las respuestas broncodilatadoras obtenidas por FEV1 al límite de 12% y FEF25-75% al límite de 45%.*

monitoreo de la respuesta terapéutica, evaluación del impedimento e incapacidad de los pacientes y como parte integrante de amplios estudios epidemiológicos (1, 2, 4, 14,15).

No existe un claro consenso para calificar como "significativa" la broncoreversibilidad en un individuo con obstrucción de su vía aérea (8,22-24). En parte, ello se debe a que no se ha establecido de modo definitivo como debe ser evaluada la respuesta broncodilatadora y que parámetro funcional debe elegirse. Los criterios cuantitativos se normatizaron con estudios de muestras de poblaciones normales, sanas, estableciendo los valores media de respuesta y dos desvíos standard (2 SD) por encima del cual se considera una respuesta como positiva (22,24,25). No obstante, los autores determinaron en forma disímil la medición de esa respuesta, ya sea como porcentaje de variación respecto al valor espirométrico inicial basal, porcentaje del valor basal predictivo o cambio en valores absolutos en mililitros (> 200 ml en adultos, no siempre aplicable a la población pediátrica) (23, 24, 26,27).

La expresión de los cambios con el uso del FEV1, parámetro funcional influido principalmente por la resistencia de las grandes vías aéreas, parece tener mayores ventajas respecto a otros como FEF 25-75% (2, 13,16). Tradicionalmente, utilizando el porcentaje de cambio res-

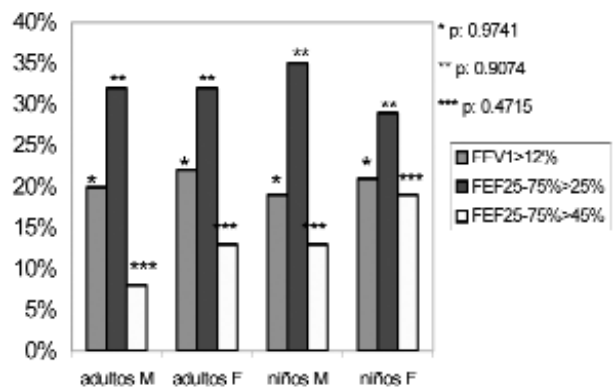


Figura 1: Influencia de la edad y el sexo sobre la posibilidad de respuesta bronco- dilatadora positiva por cualquiera de los tres parámetros considerados (M: masculino; F: femenino).

pecto al valor basal, una mejoría > al 12% es suficiente para definir una respuesta broncodilatadora como "positiva" o "significativa"(8). Una respuesta de estas características incrementa la posibilidad diagnóstica de asma en un individuo sintomático con obstrucción bronquial, aunque una prueba negativa no la descarta (2).

El FEF 25-75%, que mide la resistencia de la vía aérea comparativamente más pequeña que la correspondiente al FEV1, es un valor altamente variable en parte por su depen-

dencia de la FVC que aumenta con el tiempo espiratorio cuando existe obstrucción bronquial; por tanto si FVC cambia de modo significativo, el FEF25-75% post broncodilatador no es comparable con el valor pre-broncodilatador, por lo que es necesaria su medición con cálculo isovolumétrico (24,25).

La mayoría de los autores concuerdan entonces, que la medición de la respuesta broncodilatadora por FEV1 es la más exacta y confiable, por ser un valor de mayor reproducibilidad y menor variabilidad. No obstante en la práctica clínica, se observan valores de respuesta en el FEF 25-75% que "impresionan" como significativos por su magnitud respecto al FEV1. Así, los consensos aportan sugerencias diferentes: el American College of Chest Physicians (17) considera como criterio de respuesta broncodilatadora positiva una mejoría similar en FEV1 y FEF 25-75% entre 15 y 25%. La Intermountain Thoracic Society (12) consensuó un 12% para FEV1 y 45% para el FEF25-75% mientras que la American Thoracic Society (8) recomienda sólo su medición por una mejoría del FEV1 del 12% o más.

Considerando estos criterios soberanos fue objetivo principal de nuestro estudio determinar si la medición de la respuesta broncodilatadora por FEF25-75%, con doble criterio, >25% y >45%, podría aportar una mayor posibilidad de respuesta positiva a la clásica medida por FEV1 >12% reconocida por la ATS y la mayoría de los autores.

Solo el 19% de los casos comparando la respuesta por FEV1 al límite de 12% respecto al límite de 25% en FEF25-75% y el 10% de los casos con una respuesta del FEF25-75% en el umbral de 45% no fueron coincidentes. Esto implica que cuando existe respuesta significativa por FEV1 también se manifiesta por FEF25-75% en sus dos magnitudes de reversibilidad elegidos y viceversa; si no existe con el empleo de un parámetro, no lo existe, por otro. Por lo tanto para la mayoría de los casos incluidos en nuestro estudio, este último parámetro funcional no aportó, adicionalmente, un modo de respuesta diferente al suministrado por el FEV1.

Para los casos discrepantes, la mayor posibilidad de obtener respuesta positiva por FEF25-75% considerando el

umbral > 25% respecto al FEV1 y la situación inversa eligiendo el umbral > 45%, se explica por la mayor sensibilidad que tiene un criterio de corte menor para considerar la prueba broncodilatadora inducida como significativa. En ambas circunstancias, ni la edad ni el sexo fueron variables condicionantes, situación que resultó extensiva para las respuestas broncodilatadoras obtenidas con los tres modos considerados en toda la muestra de pacientes incluida en este estudio.

Llamativamente, buena parte de los pacientes de este estudio no presentaron respuesta broncodilatadora positiva. Está claramente demostrado que una mayor reversibilidad al broncodilatador es más probable en pacientes asmáticos con obstrucción moderada (2, 24,28). La situación observada por nosotros pudo ser consecuencia que la mayoría de los pacientes estaban asintomáticos y con espirometría normal o con impedimento ventilatorio obstructivo leve, con lo que pudo manifestarse el efecto "techo" en la respuesta en ambos parámetros funcionales (24) o bien que, algunos pacientes, mayoritariamente adultos, con mayor tiempo de evolución del asma, manifestaron una obstrucción bronquial fija, con connotaciones fisiopatológicas probablemente relacionadas al incipiente remodelamiento de la vía aérea (29).

En conclusión: nuestro estudio demuestra que FEV1 y FEF 25-75% concuerdan para valorar la respuesta broncodilatadora en niños y adultos con asma en la mayoría de los casos. No obstante, dado que este último aporta un modo de respuesta diferente en relación a FEV1 según el umbral elegido, consideramos que la medición de la respuesta broncodilatadora a un beta 2 agonista de acción corta debiera reconocer como criterio primario una mejoría del FEV1 > 12% respecto al valor basal. Probablemente el escaso número de casos de discordancia existentes entre este y los dos criterios de reversibilidad utilizados con FEF25-75% se deberían no sólo al diferente umbral elegido para valorar la respuesta sino también a que ambos parámetros, FEV1 y FEF 25-75%, pudieran medir reversibilidad en sectores de diferente calibre de las vías aéreas, lo que podría tener implicancias en la decisión terapéutica.

Bibliografía

1. Crapo RO. Pulmonary function testing. *N Engl J Med* 1994;331(nº 1):25-30.
2. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: Pulmonary function tests. Asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:S9-S18.
3. Saranz RJ. Evaluación de la reactividad bronquial inespecífica en niños y adultos. *Arch Arg Alergia e Inmunol Clin* 1995;26:X-XIV.
4. Saranz RJ, García González J, Alvarez J. Pruebas de función pulmonar en la práctica clínica. *Alergia e Inmunol Clin (SAIC)* 1999;3:139-143.
5. Brand PLP, Roorda RJ. Usefulness of monitoring lung function in asthma. *Arch Dis Child* 2003;88:1021-1025.
6. Kelly WH. The assessment of childhood asthma. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:593-608.
7. American Thoracic Society. Standardization of spirometry- 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-1298.
8. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-1218.
9. American Thoracic Society. Standardization of spirometry- 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.
10. NAEPP Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of asthma-update on selected topics 2002. National Institutes of Health. NIH Publication nº 02-5075. Bethesda, National Institute of Health; 2002.
11. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, NIH 2002; publication nº 02-3659.
12. Morris AH, Kanner RE, Crapo RO, Gardner RM. Clinical pulmonary function testing: a manual of uniform laboratory procedures. 2nd ed. Salt Lake City, UT: Intermountain Thoracic Society; 1984.
13. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, Kerstjens HA, Koeter GH et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992;47:429-436.
14. Weiss ST, Tosteson TD, Segal MR et al. Effects of asthma on pulmonary function in children: A longitudinal population based study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:58-64.
15. Rasmussen F, Taylor DR, Flannerty EM, et al. Risk factors for hospital admission for asthma from childhood to young adulthood: a longitudinal population study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:220-227.
16. Boggs PB, Bhat KD, Vekovius WA, Debo MS. The clinical significance of volume-adjusted maximal mid-expiratory flow (isovolume FEF25-75%) in assessing airway responsiveness to inhaled bronchodilator in asthmatics. *Ann Allergy* 1982;48:139-142.
17. Committee on Emphysema, American College of Chest Physicians. Criteria for the assessment of reversibility in airway obstruction. *Chest* 1974;65:552-553.
18. American Thoracic Society: Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762-768.
19. Barnes PJ. Circadian variation in airway function. *Am J Med* 1985;79(Suppl.6A):5-9.
20. Polgar G and Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. WB Saunders Co. Ltd. London; 1971.
21. Morris JF, Koski A, Johnson LC. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Respir Dis* 1971;103:57-67.
22. Pennock BE, Rogers RM, McCaffree DR. Changes in measured spirometric indices: What is significant?. *Chest* 1981;80:97-99.
23. Falliers CJ. Interpretation of bronchodilator responses. *Ann Allergy* 1985;55:93-94.
24. Tashkin DP. Measurement and significance of the bronchodilator response: bronchodilation and inhibition of bronchoprovocation. De Spector SL. *Provocation Testing in Clinical Practice*. Marcel Dekker, Inc, NY, 1995; pág. 513-573.
25. Boggs PB, Bhat KD, Vekovius WA, Debo MS. Volume-adjusted maximal mid-expiratory flow (iso-volume FEF25-75%): Definition of "significant" responsiveness in healthy, normal subjects. *Ann Allergy* 1982;48:137-138.
26. Sobol BJ. Response to bronchodilator in the asthmatic: an alternative method of analysis. *Ann Allergy* 1985;55:114-115.
27. Hansen JE, Casaburi R, Goldberg A. A statistical approach for assessment of bronchodilator responsiveness in pulmonary function testing. *Chest* 1993;104: 1119-1126.
28. Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Montiel GC. Evaluation of bronchodilator response in patients with airway obstruction. *Respir Med* 1999;93:630-636.
29. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/Vital Capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1480-1488.

Neurocandidiasis, definiendo las interacciones patógeno/huésped en este particular sitio del organismo.

Neurocandidiasis, defining host/pathogen interactions in this particular site of the body

Carlos M Figueredo*, María Sol Renna*, Hugo Cejas** y Claudia E Sotomayor*.

■ Resumen

La colonización del Sistema Nervioso Central por *Candida albicans* u otras especies de este género es un hecho no poco frecuente y de elevado riesgo para el huésped. La morbi-mortalidad asociada a esta presentación de la micosis y la ausencia de terapias exitosas comprometen aún más los alcances de esta patología. Otros factores que contribuyen a otorgar mayor complejidad a este escenario son las particularidades inherentes a este patógeno oportunista y las características del nicho biológico colonizado. En el presente artículo revisamos aspectos importantes del agente etiológico, sus características más destacadas y las estrategias de agresión /evasión involucradas durante su interacción con el huésped. Las peculiaridades de este sitio considerado de "inmunoprivilegio", los mediadores y células que contribuyen a otorgarle tal estatus y su implicancia en la evolución y severidad del proceso también son considerados. El creciente desafío de su diagnóstico, la promoción de alternativas terapéuticas y el desarrollo de nuevas estrategias constituyen un verdadero desafío que convoca a investigadores de distintas disciplinas a comprometer sus esfuerzos.

■ Summary

The colonization of the Central Nervous System by Candida albicans or other candida species, is a few frequent fact but with a high risk for the host. The morbidity and mortality associated with these mycosis and the absence of successful treatment, make a darkness issue for this disease. Other factors that make more complex this scenery are the characteristic of this opportunistyc fungus and the particular biological niche. In the present article we revised several important aspects about the etiological agent and the strategies of aggression/ evassion involved during the host-fungal interaction. Also we reffer to the particular place considered as an "immune privileged site", the network of cells and mediators involved in this phenomenon and its impact in the evolution of the infection. The current challenged issued of CNS candidiasis are the diagnosis, the development of successful treatment and prommotion of new strategies and all these facts call interdisciplinary interactions between investigators of different areas.

Para citar este artículo:

Carlos M Figueredo, María Sol Renna, Hugo Cejas, Claudia E Sotomayor. Neurocandidiasis, definiendo las interacciones patógeno/huésped en este particular sitio del organismo. *Alerg Inmunol Clin* 2007; 25(3-4):86-96.

* Inmunología Dpto. Bioquímica Clínica- CIBICI-CONICET Facultad de Ciencias Químicas.

** Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

■ Correspondencia:

Dra Claudia E Sotomayor

Prof. Asociada de Inmunología.

Investigadora Independiente-CONICET.

Inmunología Dpto. Bioquímica Clínica- CIBICI-CONICET

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.

csotomay@mail.fcq.unc.edu.ar

■ Palabras Clave:

Candida albicans, neurocandidiasis, cerebro, inmunoprivilegio, receptores innatos, citoquinas, astrocitos.

■ Key Words:

Candida albicans, neurocandidiasis, brain, inmunoprivilegio, innate receptors, cytokines, astrocytes.

Introducción

Durante la última mitad del siglo XX se ha registrado un claro incremento en la incidencia de las infecciones provocadas por hongos como consecuencia del uso marcado de antibióticos, las terapias inmunosupresoras y la epidemia de HIV (1,2). En el espectro de las enfermedades micóticas, la candidiasis es la infección fúngica más frecuente en pacientes inmunocomprometidos (4,5). La aplicación del programa de Vigilancia y Control de Patógenos de Importancia Epidemiológica, SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance) en centros de investigación multidisciplinarios de América y Europa ha permitido determinar que *Candida* sp es la cuarta causa de infección nosocomial diseminada y que *Candida albicans* es el agente etiológico más frecuentemente aislado. Un estudio similar realizado en nuestro país reveló que *C. albicans* es el causante del 40,9 % de estos episodios y que la incidencia de esta micosis se encuentra en aumento (6). Esta elevada incidencia está ligada sin duda, a la peculiar relación que se plantea entre este particular patógeno y su huésped. Dentro de los agentes fúngicos, *C. albicans* posee una caracte-

terística distintiva y es la de no presentar estado de vida libre en la naturaleza y encontrarse en su forma saprófita asociado a la flora oral y gastrointestinal del hombre (3), comportándose como un comensal aparentemente "normal" en individuos saludables (1,3,4). En éste, su hábitat natural, *C. albicans* despliega diferentes estrategias para garantizar su sobrevivencia y mantener el equilibrio con el sistema inmune del huésped al cual coloniza. A partir de este primer nicho biológico y como consecuencia de cambios en la interacción patógeno-huésped, este hongo puede iniciar su morfogénesis a la faz micelial, aumentar su invasividad e iniciar su diseminación hematológica. *C. albicans* puede colonizar una amplia variedad de tejidos incluyendo piel, mucosas, órganos parenquimales e incluso sistema nervioso central (SNC) dando origen a una candidiasis cerebral o neurocandidiasis. En estudios realizados en pacientes que mueren debido a candidiasis sistémicas, se observó que más del 40% de ellos presenta invasión por *C. albicans* a nivel del SNC (2,7).

La neurocandidiasis como entidad suele ser frecuente en prematuros, neonatos, pacientes expuestos a neurocirugías, uso de catéteres o asociada a inmunodeficiencias congénitas o adquiridas como el HIV (4,5,8). Probablemente debido a la severidad del cuadro clínico general que presentan estos pacientes y a una franca ausencia diagnóstica, varios aspectos inherentes a esta patología aún no han sido explorados. Recientemente, este hongo ha sido considerado responsable de varias manifestaciones neurológicas relacionadas con la disminución de la conciencia y a la aparición de lesiones tisulares (2,9,10). La morbimortalidad de esta patología es alta y si bien los tratamientos con antifúngicos han reducido el número de muertes, la sobrevivencia continúa siendo baja (6). A pesar de la severidad de esta patología, poco se conoce sobre la interacción patógeno-huésped en este particular órgano que posee la característica de ser considerado un "sitio inmunológicamente privilegiado" (11,12)

Conociendo al agresor

Quizás una de las características sobresalientes de este hongo está asociada a su saprofitismo y a su habilidad de sobrevivir en el huésped. Es el único parásito capaz de colo-

nizar, infectar y persistir sobre las superficies mucosas eludiendo los mecanismos de inmunovigilancia locales. *C. albicans* es un hongo pleiomórfico y la transición morfológica entre las diferentes fases puede producirse en el huésped y a menudo correlaciona con su invasividad (1,4). Puede existir como levadura, pseudomicelio o hifa verdadera. Estas diferentes formas morfológicas le confieren propiedades que le son ventajosas en los distintos estados y en los diferentes sitios de infección. La faz levaduriforme predomina durante la colonización gastrointestinal, mientras que la morfogénesis a la faz micelial se inicia cuando las defensas del huésped se ven comprometidas (3). Cambios en la estructura y la bioquímica del hongo están asociados al aumento de su invasividad y a la habilidad de provocar una enfermedad local o sistémica (5,13). En la progresión del proceso infeccioso están activamente involucrados eventos transcripcionales relacionados a la morfogénesis, expresión de moléculas y producción de factores de virulencia (2,7). Esta capacidad de dimorfizar constituye sin duda una de las más importantes estrategias de agresión y evasión de este patógeno. La formación de la pseudohifa le otorga capacidad de penetración a través de los tejidos del huésped, dificulta su ingestión por las células fagocíticas y es empleada por el patógeno para eludir mecanismos intracelulares de daño y escapar del citoplasma de células con compromiso inmunológico como las células dendríticas (1,2,14). Entre los factores de virulencia de *C. albicans*, enzimas como la aspartato proteinasa (Sap) y la fosfolipasa B han sido muy estudiadas y su rol en la patogenia de esta micosis, evaluada en modelos animales y en la clínica (2,14). El empleo de inhibidores específicos de la actividad enzimática, y el uso de estrategias de biología molecular tales como la disrupción de genes y el empleo de vectores de expresión a fin de generar ya sea mutantes nulas o que sobreexpresen la enzima en cuestión, confirmaron que estas enzimas hidrolíticas desempeñan un rol central en las etapas de invasión e interacción con el epitelio (14). A pesar de la incidencia de esta enfermedad, poco se conoce sobre otras enzimas hidrolíticas como esterases y lipasas (LIP) (2,3,14,15). Al presente varios genes de la familia de las LIP han sido clonados y sus transcritos detectados durante infecciones experimentales en ratón (15). Recientemente nuestro grupo ha reportado la

habilidad de una de estas moléculas de inducir daño sobre células inmune del huésped (16,17).

La integridad estructural de su pared es crítica para la supervivencia en su medio natural, participando activamente en los procesos de adhesión, contribuyendo a la estabilidad morfológica y actuando como barrera de resistencia frente a las drogas. La gruesa pared constituye el 30 % del peso seco de la célula y esta compuesta por mananoproteínas (20%), β -1,3 y β -1,6 glucanos (70%), quitina (3%), correspondiendo el porcentaje restante a otras proteínas y lípidos (2,18,19). La capa externa es rica en proteínas y mananoproteínas y ha sido involucrada a la patogenia, adherencia y fagocitosis. Dentro de ella, varias adhesinas fúngicas han sido identificadas y son las responsables de la interacción con proteínas de huésped como laminina, fibrinógeno y proteínas del Sistema del Complemento (2,20,21,22) (Figura 1).

Candida albicans

Organismo eucariota

Pared celular:

70% β -glucanos
20% Mananoproteínas
3% Quitina

PAMPs

Factores de virulencia:

- **Adherencia:** Integrina-like, Tripeptido RGD
- **Enzimas:** Proteinasas, Fosfolipasas, Lipasas, hemolisinas
- **Dimorfismo:** Levadura (colonización) Hifa (invasión)

Figura 1: Características del patógeno.

En este complejo Sistema, que desempeña un rol crucial en las etapas tempranas de la interacción debido a su rol opsonico (20,21,22,), se destaca la capacidad de ciertas estructuras del patógeno por unir fragmentos del componente C3, como C3b e iC3b. El receptor iC3b también conocido como "integrina-like" de *C. albicans*, comparte homología estructural y antigénica con la cadena α del receptor

CR3 del complemento y con la proteína p150 del receptor CR4 (2,20,23). El ligado y reconocimiento mediante estas estructuras promueve la interacción con células de la inmunidad innata. El componente glucídico organizado en polímeros conforma el exoesqueleto, que constituye un verdadero andamiaje que le otorga rigidez a la pared y determina la forma (18,19). Recientemente varias de estas estructuras han sido clasificadas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) (20), haciendo referencia a estructuras altamente conservadas durante la evolución, relevantes para la supervivencia del patógeno y capaces de ser reconocidas por receptores de la inmunidad innata presentes en las células del huésped, agrupados bajo el nombre genérico de PRRs (receptores de reconocimiento de patógenos). Los principales PRRs involucrados en el reconocimiento de *C. albicans* pertenecen a diferentes familias: receptores de lectina tipo C ("C-type lectin") como MMR (receptor de manosa) y Dectin-1 (receptor de -Glucanos); receptores de la familia del Complemento como C3R; IL-1R y la conservada familia de los receptores "Toll-like" (TLR), donde se destacan las moléculas de TLR-2 y TLR-4 (24,25,26,27,28). Ante el encuentro del patógeno con las células de la inmunidad innata, la interacción PAMPs-PRRs, promueve la activación de diversas vías de señalización intracelulares, que involucran diferentes proteínas y complejos itinerarios a fin de que la interacción detectada a nivel de membrana sea transmitida al núcleo de la célula. Esta cascada de eventos culmina en la producción y expresión de moléculas solubles o de membranas como quimocinas inmunoregulatorias, mediadores inflamatorios, citoquinas, moléculas de adhesión y coestimuladoras. El reconocimiento de los patógenos por medio de estos "sensores" promueve una rápida respuesta local, capaz de gatillar mecanismos efectores o condicionar el perfil de la respuesta adaptativa (Figura 2). El balance que existe entre protección/infección resulta a su vez, del complejo balance molecular entre los componentes del hongo accesibles al huésped y de los receptores innatos gatillados en la célula inmune ante el encuentro con el patógeno (24,26,28).

Conociendo el lugar del encuentro

En el SNC maduro la mayoría de las neuronas son

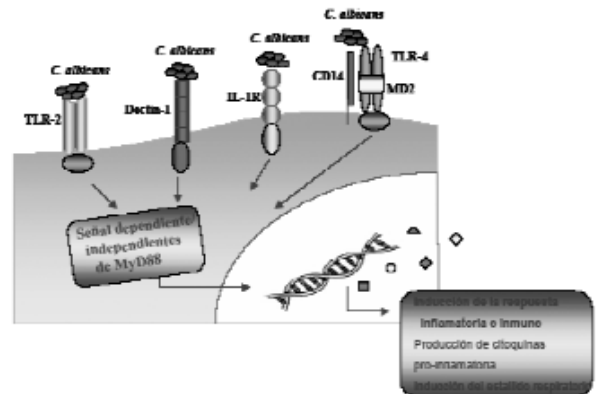


Figura 2: Receptores innatos involucrados en el reconocimiento de *Candida albicans*. Diferentes receptores innatos como TLR-2, TLR-4, Dectin-1 e IL-1R son expresados en la membrana de células de la inmunidad innata. Luego de la interacción con los PAMPs presentes en el patógeno se gatillan una serie de complejas cascadas intracelulares que culminan en la generación de eventos de transcripción génica que condicionan la síntesis y producción de diversos mediadores inflamatorios.

posmitóticas y no pueden ser remplazadas si son perdidas o dañadas, por lo tanto el microambiente local está estrictamente regulado para evitar el daño neuronal. La anatomía particular de este sitio, junto a la expresión de determinadas moléculas y producción de mediadores solubles contribuyen a preservar la integridad de este órgano. La exclusión de componentes inmunes y de mediadores plasmáticos es una de las características que contribuyen a establecer este altamente compartamentalizado microambiente. Este privilegio inmune resulta entonces de la conjunción de diferentes factores anatómicos, fisiológicos e inmunes que conspiran para restringir el reconocimiento antigénico, desviar la naturaleza de una respuesta inflamatoria y bloquear la expresión de mecanismos efectores que puedan dañar este vital órgano (11,12,29,30).

La homeostasis cerebral es protegida por la barrera hemato-encefálica (BHE) y la barrera hemato-fluido cerebrospinal (BHC), barreras que funcionan en distintos compartimientos e incluyen diferentes tipos de vasos sanguíneos como los vasos piales (espacio subaracnoideo y leptomeninges), los parenquimales (corteza cerebral) y los vasos ventriculares (31). La BHE está formada por células endoteliales especializadas, que presentan propiedades estructu-

rales y funcionales que son únicas, exhibiendo la capacidad de inhibir la difusión transcelular y paracelular de macromoléculas (32). En contraste con la vasculatura de los órganos periféricos, las células endoteliales en el SNC tienen un sistema de transporte muy especializado, baja actividad pinocítica, una fracción mitocondrial de elevado volumen y en ciertas localizaciones el epitelio tiene la particularidad de no ser fenestrado. Los espacios entre las membranas endoteliales adyacentes están casi completamente sellados debido a la presencia continua de estructuras proteicas que participan en la unión interendotelial y que poseen una resistencia eléctrica muy elevada (33). Los vasos parenquimales además, están cubiertos y sostenidos por los pies terminales de los astrocitos. Estas células también secretan factores que están involucrados en la inducción y el mantenimiento de la BHE (34). Los vasos piales están localizados en la leptomeninges y presentan propiedades comunes con la BHE, que incluyen a sus características morfológicas y a las estrechas uniones intracelulares, pero no están recubiertas por los terminales astrocitarios. La BHC es importante en la protección a nivel ventricular; estos capilares están formados por células endoteliales fenestradas y no tienen contacto directo con los astrocitos. Sin embargo las células y las proteínas séricas no pasan libremente por este sitio debido a las estrechas uniones de las células ependimales que rodean a los plexos coroideos.

En el interior del cerebro existen moléculas de membrana que lo protegen de la inmunidad innata y adaptativa. La dupla Fas/ Fas ligando (Fas-L) está claramente vinculada a la inducción de muerte por apoptosis y se ha establecido que la expresión de Fas-L está estrechamente ligada al inmunoprivilegio en ciertos sitios del organismo. Algunas células del SNC expresan la molécula de Fas-L incluyendo a las neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, microglia y el endotelio vascular (11). Esta proteína de membrana se encuentra expresada de manera constitutiva, pero su expresión puede aumentar aún más durante el curso de los procesos inflamatorios. Se piensa que la expresión de Fas-L sobre la microvasculatura endotelial disminuye el riesgo de la inflamación, debido a que limita la extravasación de células potencialmente peligrosas que expresan la molécula de Fas sobre su membrana. El rol de la molécula proapoptótica

TRAIL perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral y con propiedades similares al Fas-L, es aún controversial y mayores estudios son necesarios para determinar su contribución (11,12).

El sistema del Complemento es un complejo multiproteico cuya activación por las diferentes vías conduce a la formación de poros y liberación de péptidos con actividad quimioattractante y vasodilatadora que conduce al reclutamiento y activación de células inmune. Las proteínas reguladoras del Complemento (PRC) son fundamentales para proteger a las diferentes células del daño que provoca la activación de este poderoso sistema. La proteína cofactora de membrana y el CD59, han sido detectados en cerebro humano, sin embargo la importancia y el rol de estas proteínas en el inmunoprivilegio del SNC aún no está claramente establecida (11,35).

A diferencia de la información generada en relación a otros sitios de inmunoprivilegio del organismo como el útero y los ojos, el conocimiento disponible sobre los factores solubles a nivel del cerebro no está totalmente establecido. Varios péptidos con actividad inmunosupresora y antiinflamatoria han sido detectados destacándose el rol de factor de crecimiento transformante β (TGF- β), la hormona melanocito estimulante- α (α -MSH), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) entre otros (11). El TGF- β , que puede presentarse en 3 isoformas diferentes, TGF- β 1, 2 y 3 es una citoquina pleiotropica con importantes funciones neuroprotectoras (29) se expresa en bajos niveles en el SNC y puede ser producido por las neuronas y las células de la glia. En procesos de injuria cerebral se ha detectado un significativo aumento de la isoforma TGF- β 1 (29). En este eficiente y altamente regulado "network", responsable de regular el delicado equilibrio entre la homeostasis y la inflamación varias citoquinas antiinflamatorias como la IL-4 y la IL-10 también están involucradas (30).

El compartimiento glial está conformado por la microglía, de origen mieloide y los astrocitos y oligodendrocitos de origen ectodermal. La microglia está presente en un porcentaje cercano al 15% en varias regiones cerebrales, es una población estable, resistente a la irradiación y posee una baja tasa de reemplazo a partir de los precursores

mieloides. Es la célula fagocítica más importante del SNC y es considerada el "macrófago profesional del SNC" (36). Las células de la microglia se encuentran en estado estacionario en condiciones normales, pero pueden ser activadas rápidamente en respuesta a diferentes estímulos de daño o a la presencia de patógenos y aumentar la expresión de varios receptores fagocíticos y de señalamiento en su membrana. La remoción de los cuerpos apoptóticos es una función relevante llevada a cabo por estas células (36). Los astrocitos constituyen el componente más numeroso a nivel del SNC y son considerados fundamentales para la homeostasis cerebral y la función neuronal. Ellos contribuyen al soporte metabólico de las neuronas, captación de neurotransmisores, producción de factores neurotróficos y control del equilibrio iónico. Los astrocitos conforman el envoltorio glial que recubren los vasos sanguíneos, contribuyendo a restringir el acceso de ciertos productos y células inmunes al parénquima cerebral. Recientemente un importante rol en la regulación de la reactividad inmune local ha sido postulada para esta célula y su estudio concentra en este momento la atención de diversos grupos de investigación en relación a su rol en los desórdenes neurodegenerativos y en la respuesta a patógenos (37,38,39).

Debido a las características mencionadas y a diferencia de otros órganos, el cerebro no involucra en condiciones fisiológicas al sistema inmune adaptativo ni a los fagocitos clásicos en la remoción de los patógenos (11,39). Este órgano ha desarrollado su propio sistema inmune innato de defensa basado en la activación de células residentes de la glia como la microglia y los astrocitos. Un amplio espectro de receptores innatos ha sido detectado en la membrana de estas células. La tabla 1 resume la expresión de diversos

PPRs pertenecientes a diferentes familias, con características químicas y bioquímicas particulares en estas dos poblaciones de células gliales. Es interesante destacar que este espectro de receptores otorga a la microglía y a los astrocitos la capacidad de reconocer un heterogéneo mosaico de PAMPs expresados por diferentes patógenos (37). El corolario final de la interacción PAMPs- PPRs promueve a la producción final de mediadores inflamatorios e inmunes que condicionan y regulan la respuesta local, a fin de garantizar la eliminación del agente agresor provocando el menor daño posible en el compartimiento neuronal (30,36).

Las paradigmáticas citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF α - e IL-6, son los primeros mediadores liberados luego de que ciertos PPRs interactúan con sus PAMPs. Varios estudios ilustran la relevancia de la magnitud de esta primera "señal de daño" en la instrucción y dimensión de la respuesta a desarrollar frente al patógeno, comprometiendo de manera crucial la evolución de la infección. Defectos en la generación y transmisión de esta "señal de muerte", favorecen la diseminación de los patógenos y comprometen al huésped. Por otro lado, citoquinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-10 y el TGF- β son también producidas e nivel local en correspondencia a sus funciones fisiológica o como respuesta a diversos estímulos a fin de modular y contrarrestar el daño producido por la respuesta inflamatoria (30,36). La producción de diferentes quemoquinas constituye otro evento temprano que convoca células de otras localizaciones al sitio de iniciación de la respuesta. A nivel del SNC y en respuesta temprana a la injuria, la producción local de estos mediadores, está directamente vinculada a la reactividad de las células de la inmunidad innata locales como los astrocitos y la microglia y sin duda condiciona a la evolución del proceso (36,37,38,39).

PPR	Astrocitos	Microglia
TLR	TLR2,TLR3,TLR4, TLR5,TLR9	TLR1,TLR2,TLR3,TLR4,TLR5 TLR6,TLR7,TLR8,TLR9
CD14	No expresado	Expresado
NOD	NOD1,NOD2	No descripto
PKR	Expresado	Expresado
Scavenger receptors	SR-BI, SR-MARCO	SR-A, SR-BI, SR-MARCO, RAGE
Receptor de Manosa	RAGE, SRCL	CD36, SRCL
Receptores del Complemento	CR1,CR2,C3aR,C5aR	CR1,CR3/CD11b,CR4/CD11c C3aR,C5aR,C1qRp.

Tabla 1: Receptores innatos expresados sobre los Astrocitos y Microglía.

Interacción patógeno vs huésped en SNC

Si bien el cerebro y el espacio subaracnoideo poseen barreras anatómicas que lo protegen de las infecciones, bajo ciertas circunstancias los patógenos fúngicos son capaces de atravesarlas y colonizar en SNC (5,6,7,8,40,41,42). Para invadir este sitio C. albicans debe atravesar la BHE y a pesar de los numerosos estudios sobre la patogenicidad de este hongo oportunista, el mecanismo por el cual este microor-

ganismo ingresa al parénquima cerebral no está completamente dilucidado. Jong y col. postulan y enumeran varios posibles mecanismos por los cuales *C. albicans* podría penetrar la barrera endotelial: a) vía la ruta paracelular, cruzando a través de dos células endoteliales adyacentes, b) vía la invasión directa de la célula endotelial y posterior liberación al espacio vasolateral, c) vía indirecta a través de la trans migración de monocitos infectados con levaduras o d) vía daño y destrucción de la misma. Empleando un modelo in vitro de BHE, basado en el uso de células de la vasculatura cerebral humana (BMEC), estos autores evaluaron las diferentes características de la interacción del hongo con las células de la membrana. Ellos observaron que el patógeno fue capaz de adherirse al epitelio y que este hecho fue dependiente del tiempo de incubación y del inóculo administrado. *C. albicans* fue capaz de invadir la barrera, mientras que mutantes avirulentas del hongo fueron incapaces de adherirse ni de invadir la BMEC. Los estudios morfológicos evidenciaron la emisión de tubos germinativos de *C. albicans* adheridos a la monocapa; y permitieron la visualización de levaduras brotadas y la formación de pseudohifas dentro de las células endoteliales. Interesantemente este patógeno fue también capaz de penetrar a través de la monocapa celular sin que se hayan detectado cambios en la resistencia eléctrica transendotelial (43). Múltiples factores fúngicos, mencionados al iniciar esta revisión tales como, adhesinas fúngicas, cambios morfológicos y enzimas hidrolíticas como la Sap y las fosfolipasa podrían estar involucrados (3,13,14).

Diferentes manifestaciones clínicas pueden observarse después de que *Candida* atraviesa las barreras cerebrales. Las presentaciones más frecuentes son meningitis, microabscesos y macroabscesos cerebrales y complicaciones vasculares (8,36,37,38,39). La meningitis por *Candida* fue descrita por primera vez en el año 1933. En niños recién nacidos prematuros se presenta especialmente en aquellos con pesos inferiores a 1500g y esta localización está asociada a la forma sistémica de la micosis; estudios realizados en diversos centros hospitalarios arrojan una incidencia de entre el 15 y 25 % para esta presentación en neonatos con enfermedad diseminada (9,10,40,41). La colonización mucomembranosa es un antecedente importante en estos

pacientes puesto que la disrupción de la mucosa normal facilita la colonización sistémica. La mayoría de los neonatos presentan manifestaciones respiratorias como apnea y bradicardia durante el "onset" de la meningitis. En pacientes adultos, ha sido asociada a formas tardías de la Enfermedad Granulomatosa Crónica. En pacientes con SIDA, aparece asociada a infecciones avanzadas con HIV, donde el número de células CD4 es inferior a 135/mm³ y debe hacerse diagnóstico diferencial con la meningitis tuberculosa. Típicamente la aparición de la meningitis es subaguda (semanas), cursa con fiebre, dolor de cabeza y disminución de la conciencia (8,40,41).

Pacientes con enfermedades crónicas, especialmente individuos con cuadros severos de inmunosupresión, pueden dar origen a la formación de microabscesos cerebrales luego de la diseminación sistémica. Esta presentación es severa y en el estudio tisular de las necropsias puede observarse un elevado número de microabscesos de tamaño inferior a 3mm, diseminados en el parénquima cerebral. La encefalopatía difusa y la pérdida de la conciencia son también manifestaciones neurológicas de esta presentación clínica (40,41). La manifestación en forma de macroabscesos es poco frecuente, y puede presentarse como forma histológica única o múltiple (8,40,41,45). Clínicamente la lesión provoca la pérdida de masa cerebral y hay signos neurológicos focales asociados a esta pérdida y un aumento progresivo de la presión intracraneal. Esta forma clínica también puede presentarse en ausencia de la forma sistémica de la micosis (46). En niños recién nacidos los macroabscesos pueden provocar síntomas neurológicos no específicos y observarse durante la necropsia. En relación a las complicaciones vasculares, se han observado formas fúngicas tanto en la pared vascular como en el lumen arterial. Las vasculitis severas pueden condicionar áreas de marcadas necrosis hemorrágicas.

En los preparados histológicos los diferentes morfotipos del hongo son visualizados. Levaduras, pseudohifas e hifas verdaderas aisladas o formando acúmulos se observan en el parénquima cerebral o asociadas a las reacciones titulares descriptas. Diferentes estudios proveen evidencia sobre las especies más frecuentes de este género asociadas a esta localización y encabezan la lista *C. albicans*, *C. tropi-*

cales y *C. galabrata* (9,10,47). A pesar de la terapia antifúngica la mortalidad de los pacientes con candidiasis sistémicas es alta, y el tratamiento de la candidiasis cerebral continúa siendo un desafío (6). Al momento de aplicación del protocolo terapéutico la elevada toxicidad de estas drogas, la inducción de resistencia y el poder de penetración de la BHE deben ser tenidos en cuenta (40,41). A pesar que Anfoterisina B, 5-Fluorocitocina (5-Flu) y Fluconazol no cumplen con los requisitos óptimos, son los antifúngicos de elección para el tratamiento de la candidiasis cerebral. Las nuevas alternativas terapéuticas están enfocadas a la valoración de la actividad del empleo de las drogas clásicas o de nueva generación asociadas a formulaciones lipídicas como los liposomas. En estos vehículos el acceso al SNC y la penetración de la droga presentaría mejores resultados (8,48,49).

En contraposición con la información existente en relación a los hallazgos histológicos, que evidencia la presencia de ambos morfotipos fúngicos y la organización tisular como respuesta a la agresión por el patógeno en este particular sitio del organismo, los mecanismos inmunológicos moleculares y el rol de las células de la glia aún no han sido explorados. El desarrollo de modelos experimentales tanto "in vivo" como "in vitro", que permitan abordar estas áreas de vacancia, contribuirán sin duda a la generación de conocimientos sobre los mecanismos moleculares gatillados durante la interacción patógeno/huésped, el balance entre protección vs infección y nuevos diseños de intervención terapéutica.

Aportando evidencias experimentales sobre la interacción

En nuestro laboratorio, desde hace varios años estamos avocados al estudio del rol de los mecanismos innatos en el control y la patogenia de la infección por *C. albicans*, evaluando la función de diferentes poblaciones innatas como macrófagos, población linfocitaria intra hepática (LIH) y de los factores de virulencia liberados por este hongo (16,17,50,51,52,53,54). Recientemente se ha iniciado una nueva línea de investigación en neurocandidiasis, con el fin de estudiar los mecanismos etiopatogénicos que se desarrollan durante esta micosis, con particular interés en los even-

tos tempranos transcurridos dentro de las primeras 72hs del proceso infeccioso y en el rol de las células de la astrogliosis. Para ello hemos desarrollado dos modelos experimentales, un modelo "in vivo" trabajando con ratas Wistar y otro "in vitro" utilizando una línea celular astrocitaria, el glioma C6, como fuente de astrocitos (55). A través de la administración endovenosa del hongo, nosotros hemos logrado evidencia sobre la cinética de colonización a partir de una fungemia transitoria y la temprana llegada de las levaduras al SNC. La carga fúngica en el cerebro fue determinada por el recuento de UFC y por la detección del rRNA 18S de *C. albicans* por técnicas de biología molecular como RT-PCR. Cortes histológicos de órgano teñidos con coloraciones como Azul de Toluidina y Pas Alcian Blue, con afinidad por componentes presentes en la pared de los hongos, permitieron evidenciar la presencia de diferentes morfotipos fúngicos. El examen histopatológico efectuado a distintos tiempos de estudio (HE) reveló que a tiempos muy tempranos, se pudo detectar una incipiente meningitis inicial, que correlacionó con la temprana detección del patógeno a nivel cerebral; a tiempos mayores el hallazgo histopatológico relevante fue la aparición de microabscesos distribuidos en el parénquima cerebral y cuya progresión numérica fue en aumento conforme a la severidad de la infección. De esta manera las manifestaciones clínicas-patológicas más frecuentes en pacientes con esta micosis (56,57) son reproducidas por el presente modelo experimental.

La astrogliosis es un evento biológico temprano que ocurre como respuesta a una injuria cerebral. En ratas, la gliosis es detectada 24hs posteriores a la lesión y alcanza su máxima respuesta a las 72hs. La astrogliosis cursa con cambios morfológicos y fenotípicos característicos. El marcador específico y más ampliamente utilizado para la identificación de esta población celular, y cuyo incremento es indicativo de su activación, es la expresión de la proteína GFAP. Dependiendo del proceso patológico la astrogliosis puede ser beneficiosa puesto que contribuye a la restauración del medio tisular, detoxificación y sobrevida neuronal, o perjudicial debido a la producción de determinados mediadores (38). La colonización del SNC por ciertos patógenos puede ser la noxa que conduzca a la activación de esta población cerebral. En nuestro modelo claros cambios morfológicos

compatibles con la activación del componente astrogliar (Coloración Ruiz-Ortega-La Viña) fueron evidentes en proximidad de los patógenos; células con extensas ramificaciones rodeando estructuras con morfología compatible a levaduras fueron observadas. Células GFAP francamente positivas fueron visualizadas en inmediación de los infiltrados inflamatorio evidenciando la participación de los astrocitos en este proceso (59). Como respuesta a la invasión por el hongo y como producto de la activación de las poblaciones innatas, se detectaron aumentos significativos en el nivel de los transcritos de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , TNF- α e IL-6. También observamos un aumento de la IL-10, citoquina clave que contribuye a la homeostasis local y que ha sido vinculada a la regulación de la astrogliosis. En el gatillo de los eventos moleculares el receptor innato TLR-2 está activamente involucrado (58). Estos resultados evidencian un complejo patrón de expresión que vincula la activación tanto de mediadores inflamatorios como antiinflamatorios en respuesta a la llegada de *C. albicans* al cerebro.

El desarrollo de un modelo experimental que logra reproducir aspectos relevantes de una patología humana, proporciona al investigador básico una herramienta fundamental y alienta su estudio. La complejidad de los sistemas *in vivo*, debido a la convergencia de multisistemas que operan simultáneamente, de manera sincrónica o asincrónica, aditivos o contrapuestos, inmersos en un "network" de interacciones celulares y moleculares conforman un formidable "rompe cabezas" cuya resolución constituye un verdadero desafío.

Comentarios finales

La neurocandidiasis es una patología de incidencia

considerable y cuya frecuencia real no está completamente establecida debido a las difusas características de sus síntomas clínicos, la severidad de los cuadros sistémicos a la que está asociada y a la dificultad de su diagnóstico. Las particularidades de este nicho biológico en el cual el mantenimiento de la homeostasis es la principal regla de juego y el paradigma "control" está celosamente establecido, determina un sin número de interacciones particulares entre el patógeno y el huésped en el que ambas entidades procuraran su conveniencia. El escenario real de este encuentro aún no está definido, muchos aspectos nos resultan aún desconocidos y merecen ser esclarecidos. El esfuerzo y la convergencia de las distintas áreas disciplinares que compromete esta patología contribuirán sin duda a que el diagnóstico de la neurocandidiasis no sea sólo un hallazgo post mortem sino al intento y promoción de nuevas terapias.

Agradecimientos

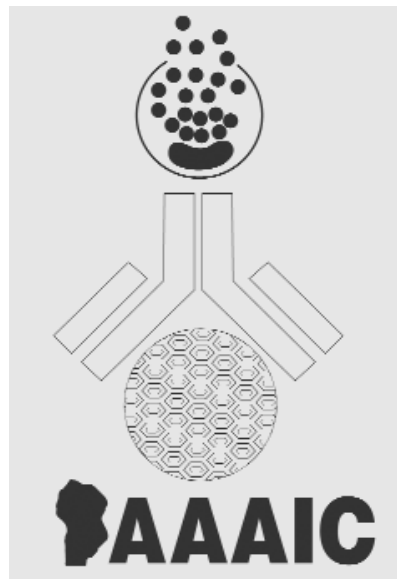
El Licenciado CM Figueredo es becario de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, FONCYT y alumno de la carrera Doctoral de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC, la Licenciada MS Renna es Becaria Doctoral de CONICET y alumna de la carrera Doctoral de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC. El Dr. Hugo Cejas Profesor es Titular de Patología de la facultad de Ciencias Médicas y la Dra CE Sotomayor es Prof Asociada de Inmunología e Investigadora Independiente de CONICET del CIBICI-CONICET y del Depto de Bioquímica Clínica de la misma Facultad. Los estudios de este grupo de investigación han sido subsidiados por diferentes entidades de Ciencia y Tecnología, FONCYT 05-13884, PIP- CONICET y SECYT-UNC.

Bibliografía

1. Odds, FC. Candida infection overview. *CRC Crit. Rev. Microbiol.* 1987, 15: 1.
2. Sotomayor CE and MC Rodriguez-Galán. Aspectos celulares y moleculares de la respuesta inmune frente a hongos" en *Inmunopatología Molecular: nuevas fronteras de la Medicina.* Editor: Gabriel Rabinovich. Editorial Panamericana. En prensa. Bs. As. 2003.

3. Odds F C, Gow N A, Brown A.J: Fungal virulence studies come of age. *Genome Biol.* 2001, 2: 1009.
4. Emori TG and RP Gaynes. An overview of nosocomial infection, including the role of the microbiology laboratory. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999, 6:428.
5. Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano A, Donati K, Morace G and G Fadda. Candidemia in HIV-infected subject. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis.*,1999, 18:478.
6. Cuenca-Estrella M, Rodero L, García-Effrón G and JL Rodriguez-Tudela. Antifungal susceptibilities of *Candida* spp isolated from blood in Spain and Argentina, 1996-1999. *J antimicrob. Chemother.* 2000, 49:981.
7. Andes d, Nett J, Oschel PO, Albrecht R, K Marchillo and A Pitula. Development and characterization of an in vivo central venous catheter *Candida albicans* biofilm model. *Infect. Immun.* 2004, 72:6023.
8. Sanchez-Portocarrero J, Perez E, Corral O, Romero-Vivas J, and JJ Picazo. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diag microbiol and Infect Dis.* 2000, 37: 169
9. Mc Cullers JA, SL, Flynn PM, Razzouk BI and JL Shenep. Candidal meningitis in children with cancer. *Clin. Infect. Dis.*. 2000, 31: 451.
10. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DA and CJ Baker. Candidal meningitis in neonates: A 10-year Review. *Clin. Infect. Dis.*. 2000, 31: 451.
11. Niederkorn JY. See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege. *Nature Immunol* 2006, 7:354.
12. Gelea I, Bechman I and VH Perry. What is the immune privilege(not)?. *Trends Immunol.* 2006, 28:12.
13. Kitajama Y. Structural and biochemical characteristics of pathogenic fungus: cell walls, lipids and dimorphism and action modes of antifungal agents. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2000, 41:211.
14. Schaller M, Borelli C, Korting HC, and B Hube. Hydrolytic enzymes as virulence factor of *Candida albicans*. *Mycoses.* 2005, 48:365.
15. Schofield DA, Westwater C, Warner T and E Balihs. Differential *Candida albicans* lipase gene expression during alimentary tract colonization and infection. *FEMS Microbiol Lett.* 2005, 244:359.
16. Paraje MG, Correa SG, Renna MS, Theumer M and CE Sotomayor. *Candida albicans* lipase mediate cell injury and steatosis: defining a new virulence factor. Enviado para su consideración).
17. Paraje MG, Correa SG, Renna MS, and CE Sotomayor. Effect of *Candida albicans* lipase on macrophages immunocompetence: activation of reactive oxidant species and nitric oxide products. En proceso de envío.
18. Warner W. *Candida* cell wall. In *Candida and candidosis*. Blackwell Published Group. 2000, Chapter 8: 79.
19. Poulain D and T Jouault. *Candida albicans* cell wall glycans, host receptor and response: elements for a decisive crosstalk. *Curr Op. Microbiol* 2004, 7:342.
20. Romani, L: Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol.* 2004, 4: 1.
21. Raz. E. Organ-specific regulation of innate immunity. *Immunity*, 2007, 8: 3.
22. Cambi A, Koopman and Figdor CG. How C-type lectin detect pathogen. *Cell. Microbiol.* 2005, 7: 481.
23. Doster C and J Tschopp. DETECTING fungal pathogens. *Nature Immunol.* 2007.
24. Taylor PR, Tsoni SV, Willmet JA, Dennehy KM, Rosas M, Findon H, Haynes K, Steel C, Botto m S Gordon and GD Brown. Dectin-1 is required for glucan recognition and control fungal infection. *Nature Immunol.* 2007, 8: 31.
25. Tesseur I, Zou K, Esposito L, Bard F, Berber E, Can JV, Lin AH, Crews L, Tremblay P, Mathews P, Mucke L, Masliah E, Wyss-Coray T. Deficiency in neuronal TGF-beta signaling promotes neurodegeneration and Alzheimer's pathology. *J Clin. Invest.* 2006. 11:2855.
26. Correa SG, Maccioni M, Rivero VE, P Iribarren, Sotomayor CE and CM Riera. Cytokines and the immune-neuroendocrine network: GAT did we learn from infection and autoimmunity? *Cyto and Growth Factor Rev.* 2007.
27. Alvarez JI and JM Teale. Breakdown of the blood brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier is associated with differential leukocyte migration in distinct compartments of CNS during the course of murine NCC. *J Neuroimmunol.* 2005.
28. Gloor SM, Wachtel M, Bollinger MF, Ishijara H, Landman R, Frei K. Molecular and cellular permeability control at the blood-brain barrier. *Brain Res. Rev.* 2001, 36:258.
29. Harahaj NS and DA Antonetti. Regulation of tight junction and loss of barrier function in pathophysiology. *Int. J. Biochem Cell Biol* 36:1206.
30. Lee SW, Kim WJ, Choi YK, Song MJ, Gelman IH, YJ kim and KW Kim.

- SSeCKS regulates angiogenesis and tight junction formation in blood-brain barrier. *Nat Med.* 2003, 9:900.
31. Singharo SK. Differential expression of individual complement regulators in the brain and choroid plexus. *Lab. Invest.* 1999, 79:1247.
 32. Hauwel M, Furon E, Canova C, Griffiths M, Neal J and P Gasque. Innate control of brain infection, brain inflammation and brain repair: the role of microglia, astrocytes, "protective" glia stem cells and stromal endymal cells. *Brain Res. Rev.* 2005, 48: 220.
 33. Farina C, Aloisi F and E Meinl. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends Immunol.* 2007, 28: 138.
 34. Dong Y and EN Benveniste. Immune Function of Astrocytes. *Glia.* 2005, 36: 180.
 35. Falisig J, Porzgen, S Lund, Schratzenholz and M Leist. The inflammatory transcriptome of reactive murine astrocytes and implications for their innate immune function. *J Neurochem.* 2006, 96: 893.
 36. Lipton SA, Hickey WF, Morris JH and J Loscalzo. *Candida* infection in the Central Nervous System. *Am J Med* 1984, 76:101.
 37. Odds FC. *Candidosis* of central nervous system. In FC Odds Ed. *Candida and candidosis* (pp 187-191) London: Bailliere Tindall.
 38. Parker JC, Mc Closkey JJ and RS Lee. The emergence of candidosis: the dominant post mortem cerebral mycosis. *Am J Clin Pathol* 1990 4:747.
 39. Jong AY, Stins MS, Huang SH, Chen SHM and KS Kim. Transversal of *Candida albicans* across human Blood-brain barrier in vitro. *Infect. Immu.* 2001, 69:4536.
 40. Sánchez -Portocarrero J, Martín-Radabán P, Saldaña CJ and CE Perez. *Candida* cerebrospinal fluid shut infection. Report a two new cases and review of the literature. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis* 1994 20:33.
 41. Pendlebury WW, Perel DP and Muñoz DG. Multiple microabscess in the central nervous system: a clinicopathologic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989, 48:290.
 42. Ilgren EB, Westmorrland D, Adams CBT and RG Mitchell. Cerebral mass caused by *Candida* species. *J Neurosurg* 1984.60:428.
 43. Warnock DW. Trend in the Epidemiology of Invasive Fungal Infections. 2007. *Jpn J Med Mycol.* 2007, 48:19.
 44. David A, Risitano DG, Mazzeo G, Sinardi L, Venuti FS and Sinardi AU. Central venous catheters and infection. *Minerva Anesthesiol.* 2005, 71: 561.
 45. De Luca AJ and TJ Walsh. Antifungal peptides. Origin, activity and therapeutic potential. *Rev. Iberoam. Mico,* 2000,17: 116-120.
 46. Rodríguez-Galán MC, Correa SG, Cejas H and CE Sotomayor. Modulation of the *Candida albicans* infection by chronic varied stress. Modification of phagocytic cells function. *Neuro-immunomodulation.* 2001, 9: 193.
 47. Rodríguez-Galán MC, Correa SG, Iribarren P and CE Sotomayor. Phenotypic and functional changes on phagocytic cells recruited at the site of *Candida albicans* infection after chronic varied stress exposure. *Med. Mycol.* 2002, 40: 485.
 48. Rodríguez-Galán MC, Sotomayor CE, Costamagna ME, Cabanillas AM, Salido-Rentería B, Masini-Repiso AM, and SG Correa. Immuno-competence of macrophages in rats exposed to *Candida albicans* infection and stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003, 284:111.
 49. Correa SG, Rodríguez-Galán MC, Salido-Rentería B, Cano R, Cejas H and CE Sotomayor. High dissemination and hepatotoxicity in animals infected with *Candida albicans*: potential sensitization to liver damage after stress exposure. *International Immunology.* 2004, 16: 1761.
 50. Renna MS, Correa SG, Porporatto C, Aoki MP and Sotomayor CE. Hepatocellular Apoptosis during *C. albicans* infection: contribution of L-Fas and TNF to liver damage. *Inter. Immuno.* 2006, 18: 1719.
 51. Figueredo M, Renna MS, Paraje G, Correa SG y Sotomayor CE. "*Candida albicans* and C6 astroglial cell interaction. Effect on L-arginine pathway". VII Latin American Congress of Immunology. Córdoba, 2 al 6 de Octubre de 2005.
 52. Figueredo CM, Renna MS, Cejas H, Sotomayor CE. "Mecanismos patogénicos en *Candidiasis* cerebral. Participación de la astrogliá". LIV Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología y LI Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Mar del Plata, 8 al 11 de noviembre de 2006.
 53. Figueredo CM, Renna MS, Riera CM and CE Sotomayor. Astrocytes-*Candida albicans* interaction: cytokines profile, nitric oxide production and TLR-2 expression. *Inmunológico Congreso* 2007.



ERROR DIAGNÓSTICO: ¿Asma? ¿Tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA)?

Un caso clínico

Carballo Verónica A. (1); Pascualini Claudina (2); Arab Dora F. (3)

(1) Médica concurrente 1er año Servicio de Alergia e INMUNOLOGÍA hospital Córdoba
E-mail: verocarballo@hotmail.com

(2) Médica residente 4to año Clínica Médica. Clínica Romagosa

(3) Médica encargada del Servicio de Alergia e Inmunología Hospital Córdoba

El diagnóstico de TEPA es difícil y el diagnóstico diferencial es amplio, por lo que es frecuente tanto subdiagnosticarlo como sobrediagnosticarlo. Este caso ejemplifica la importancia de realizar el diagnóstico diferencial con crisis aguda de asma en nuestros pacientes.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 47 años de edad, que presenta Asma diagnosticada en la niñez.

Medicada con broncodilatadores, corticoides tópicos y teofilina.

La misma ha concurrido a la guardia en varias ocasiones, y presenta varias internaciones por tal motivo.

Presenta Antecedentes Heredo-familiares positivos para alergia

Refiere tomar eventualmente aspirinas.

Microclima: vive en casa con paredes sin revoque, humedad en paredes y techos y posee tres gatos.

Al examen físico presenta sibilancias en ambos campos pulmonares y secreción mucosa retrofaríngea.

Análisis clínicos:

IgE: 800 UI/ml

Eosinófilos: 560 / mm³

Espirometría: Hiperreactividad Bronquial.

Pruebas cutáneas: Dermatofagoide (++++)

Paciente comienza tratamiento con Inmunoterapia, corticoides tópicos nasal, B2 adrenérgico de larga duración y corticoide tópico bronquial. Presenta exacerbaciones de su asma en tres oportunidades mejorando con el tratamiento adecuado.

La paciente comienza con disnea mientras realiza sus tareas, acompañada de dolor precordial irradiado al cuello y espalda, intensidad no precisa. Es asistida por un facultativo quien diagnostica crisis aguda de asma e inicia tratamiento con B2 adrenérgico en aerosol, hidrocortisona endovenosa, al no ceder la sintomatología la internan en UTI, allí se hace el diagnóstico de TEPA, con centellograma V/Q: estudio compatible con TEPA. Actualmente refiere persistencia de la disnea y secreción nasal mucosa. Al examen físico se constata: Diámetro de miembro inferior derecho: 36,5 cm y de miembro inferior izquierdo: 39 cm

Se solicita valoración por Hematología para estudio de trombofilia

Medicación actual:

- Budesonide + Formeterol (1 disparo c/ 12 hs)
- NBZ con salbutamol (S.O.S)
- Amlodipina 5 mgs: 1 c/24 hs
- Levotiroxina: 100 mgs
- Sintron ¼ todos los días menos martes y jueves

Tromboembolismo pulmonar agudo

DEFINICION: La tromboembolia pulmonar (TEP) es un estado patológico debido a la formación de trombos en el sistema venoso que migran y embolizan a través del corazón derecho al árbol pulmonar; conlleva importantes secuelas y es una de las tres principales causas de mortalidad cardiovascular.

EPIDEMIOLOGIA: La exacta incidencia de TEP es incierta pero se calcula 600.000 episodios en EE.UU (según International Cooperative Pulmonary Embolism Diagnosis)

FISIOPATOLOGIA: La hipercoagulabilidad conduce a la formación de trombos. El 90% se produce en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. Los trombos formados en las venas profundas de piernas, brazos y pelvis pueden desprenderse y embolizar las arterias pulmonares, con serias consecuencias.

Al obstruir un vaso pulmonar:

- Se crea un espacio muerto alveolar con producción de hipercapnia que estimula la broncoconstricción, aumentando la resistencia de la vía aérea.

- Se liberan agentes vasoactivos (serotonina) que elevan la resistencia pulmonar vascular.

- Es frecuente la presencia de hiperventilación y atelectasia.

- Infarto pulmonar.

- Hipoxia.

FACTORES PREDISPONENTES: Los factores de riesgos tales como la estasis, hipercoagulabilidad y lesión vascular, integran la tríada clásica descrita por Virchow hace más de un siglo, los cuales siguen aplicándose al desarrollo de la trombosis venosa profunda tanto en pacientes con problemas médicos como quirúrgicos. Cuadro 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Hasta el momento, ningún hallazgo clínico para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP), aislado o en combinación, es lo suficientemente sensible como para identificar o excluir TEP.

Los síntomas más frecuentes son disnea, dolor pleurítico, tos, aumento del diámetro de MMII, dolor de los mismos, hemoptisis y palpitaciones. Los signos más frecuentes son taquipnea, estertores, taquicardia, 4º Ruido y refuerzo del componente pulmonar del 2º Ruido.

La disnea está presente en más del 80% de los eventos de embolismo pulmonar. No existe un tipo específico de disnea en el TEP y esto es válido tanto para los eventos agudos como para aquellas entidades crónicas en las que el fenómeno de embolismo se constituye en un evento a repetición.

-
- Edad > de 40 años
 - Historia de tromboembolismo venoso
 - Cirugía que requiera más de 30 minutos de anestesia
 - Prolongada inmovilización
 - Accidente Cerebro Vascular
 - Falla congestiva del corazón
 - Cáncer
 - Fractura de pelvis, femur, o tibia
 - Obesidad
 - Embarazo o parto reciente
 - Estrógenoterapia
 - Enfermedad inflamatoria del Intestino
 - Factores genéticos
-

Gasometría: Los hallazgos no son específicos.

RX de tórax: atelectasia, derrame pleural, opacidad basal pleural (joroba de Hampton), elevación del hemidiafragma, disminución de la vascularización pulmonar en el hilio y cardiomegalia.

Electrocardiograma: inversión de la onda T en V1-V4. Alteraciones inespecíficas del segmento ST, signos de sobrecarga derecha.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS: Es un serio problema el subdiagnóstico de TEP por lo que es necesario optimizar el uso adecuado de los recursos.

- Gammagrafía de ventilación-perfusión
- Dímero D
- Angiografía Pulmonar
- Eco-Doppler de miembros inferiores
- Ecocardiograma
- TAC espiral de contraste
- Angiorresonancia con gadolinio

La angiografía pulmonar es el "Estandar de Oro"

La sospecha clínica es la clave de toda discusión diagnóstica y el resultado de las pruebas deben ser interpretados en este contexto.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL: El diagnóstico diferencial es numeroso. Cuadro 2.

TERAPEUTICA: Los objetivos iniciales en el tratamiento de TEP son el empleo de anticoagulantes para prevenir la recidiva, evitar la propagación y reducir la incidencia de TEP mortal.

- 1) Movilización precoz del paciente
- 2) Compresión mecánica
- 3) Filtro de la vena cava
- 4) Heparina subcutánea no fraccionada (5.000 UI c/ 8 o 12 hs)

PRONOSTICO:

Mortalidad global del 23.8 %.

Mortalidad > del 50% en la primera hora

Factores predictores de mortalidad

- Edad > de 60 años
- Insuficiencia cardiaca crónica
- Enfermedad Pulmonar Crónica
- Cáncer

Cuando el diagnóstico de embolismo es confirmado y la terapéutica es instaurada rápidamente, la recurrencia de embolismo es rara y la muerte infrecuente.

La mayoría de las muertes por embolismo son debidas a un mal diagnóstico más que a la falla de terapéutica existentes.

-
- Neumonía. Bronquitis aguda
 - Asma
 - Exacerbación de EPOC
 - Infarto agudo de miocardio
 - Edema pulmonar
 - Ansiedad
 - Disección de Aorta
 - Cáncer de Pulmón
 - Hipertensión Pulmonar Primaria
 - Fractura de costilla
 - Neumotórax
 - Envenenamiento
 - Acidosis
 - Cuerpo extraño
 - Síndrome de hiperventilación
-

Ante un paciente con disnea que no podemos explicar por otra causa con o sin factores de riesgo para TEP el diagnóstico siempre deberá tenerse en cuenta ya que el retraso para hacerlo e iniciar el tratamiento repercute directamente en el pronóstico

Bibliografía

1. Jodi B. Segal, MD, MPH1, John Eng, MD2, Leonardo J. Tamariz, MD, MPH3, Eric B. Bass, MD, MPH1,4 Review of the Evidence on Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Annals of family medicine Vol.5 N°1. January/February 2007
2. Goldhaber Samuel. Pulmonary embolism. The New England Journal of Medicine Volume 339 Number 2 July 9, 1998
3. Pierre-Marie Roy, Isabelle Colombet, Pierre Durieux, Gilles Chatellier, Hervé Sors, Guy Meyer Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism BMJ Volume 331:30 July 2005
4. Peter F. Fedullo, M.D., and Victor F. Tapson, M.D. The Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism The New England Journal of Medicine 349:13 September 25 2003
5. Clive Kearon Diagnosis of pulmonary embolism CMAJ o January 21, 2003; 168 (2)

ADVERTENCIAS

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

1° - ENFERMEDAD DE KAWASAKI ASOCIADA AL USO DE LA VACUNA POR ROTA VIRUS

La FDA, (The Food and Drug Administration) alertó recientemente a los profesionales de la salud, sobre cambios en la información en las reacciones adversas y post comercialización.

La reacción adversa incluida es la enfermedad de Kawasaki (seis casos reportados), que se observaron durante la fase III del ensayo clínico. Se presentaron cinco (5) casos entre los 36.150 niños que recibieron la vacuna contra el rota virus y un caso entre los 35,536 niños que recibieron placebo.

La sección de post comercialización informa sobre tres casos de enfermedad de Kawasaki obtenidos del Sistema de Reportes de Eventos Adversos por Vacunas (VAERS), desde el otorgamiento de la licencia el 3 de febrero del año 2006 para rotavirus.

No se conoce sobre la relación causa-efecto en los que recibieron ésta o cualquier otra vacuna y la enfermedad de Kawasaki.

Se trata de una enfermedad grave e infrecuente que se da en niños. Es escasa la información existente sobre la misma y sus causas no se han determinado. Se caracteriza por temperatura elevada e inflamación de los vasos sanguíneos. Afecta ganglios linfáticos, piel, labios y corazón.

Es de destacar que los casos informados hasta la fecha no son más frecuentes que los que se podrían esperar que ocurran por coincidencia. La FDA y los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) van a continuar monitorizando la seguridad de ésta y todas las demás vacunas, incluyendo los eventos adversos severos, y casos adicionales de enfermedad de Kawasaki post vacunas obtenidos del Sistema de Reportes de Eventos Adversos por Vacunas (VAERS).

Mayor información: ver el resumen de seguridad completo MedWatch 2007, incluyendo el enlace de FDA.

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety2007.html>

2° - MEDICAMENTOS SIN RECETA PARA EL TRATAMIENTO DE LA TOS Y RESFRÍO EN NIÑOS

La FDA anunció en el comité consultivo de drogas que discutirá el uso, seguridad y eficacia de las drogas para la tos y resfrío en niños. Las preguntas se han planteado sobre la seguridad de estos productos y si las ventajas, justifican los riesgos potenciales del uso en niños, especialmente en menores de 2 años. Con los resultados, la FDA está repasando los datos de seguridad y eficacia en los constituyentes de estos productos.

Algunos informes de efectos adversos serios se asociaron al uso de estos medicamentos y parecen ser el resultado de dar mucha cantidad de estos fármacos a los niños. Un excedente de medicamento para la tos y el resfrío, es potencialmente dañino en una dosis mayor a la recomendada, si se da con demasiada frecuencia, o si se administra más de una medicina para la tos y el resfrío o si contienen el mismo ingrediente activo al utilizarse en forma conjunta. Para evitar dar a un niño excesiva cantidad de estos grupos de medicamentos los padres deben seguir cuidadosamente las instrucciones para el uso del producto en las etiquetas.

Dr. Jorge S. Alvarez
Doctor en Medicina y Cirugía

Dra. Claudia Roitter
Meter. en Fármaco epidemiología

Dermatitis con Hipereosinofilia en paciente HIV positivo

Adriana Moriena, Hugo Roland, Gloria Prado, Jorge S. Alvarez

Paciente de sexo masculino de 41 años de edad.

Antecedentes de importancia: diagnóstico de HIV reactivo en el mes de junio de 2004.

Otros antecedentes: Alcoholismo. Tratado con Carbamazepina.

Inicia tratamiento antiretroviral en el mes de enero de 2007 con AZT/3TC/NVP

Motivo de consulta: el día 12/04/07 consulta por lesiones en piel pruriginosas.

Antecedentes de la enfermedad actual: comenzó ocho días antes del ingreso con lesiones pápulo eritematosas pequeñas, muy pruriginosas; primero en zona inguinal y luego con extensión a todo el cuerpo. Niega otros síntomas acompañantes.

Ingreso: Signos vitales: Frecuencia cardiaca: 92 latidos por minuto, ritmo regular, Tensión Arterial: 130/80 mmhg, Temperatura: 36,5 °C, Frecuencia Respiratoria: 18 por minuto, regular.

Al examen físico: exantema morbiliforme generalizado con tendencia a la confluencia en tronco y MMSS, difuso en MMII. Las lesiones son pápulo eritematosas pequeñas con descamación fina. Fascie rubicunda. Resto del examen sin particularidades.

Informe dermatológico: rash folicular y placas ecematosas cercanas a axilas, codos y muslos.

Laboratorio: Glóbulos Blancos: 7.600x mm³, Neutrófilos segmentados: 72%, Eosinófilos: 15% (Fórmula Leucocitaria Absoluta en relación a los Eosinófilos: 1140 x mm³) Linfocitos: 11%, Monocitos: 2%; LDH: 680 UI/l Resto: s/p

Recuento de CD4; Junio 2004: 611 x mm³, Abril 2005: 223 x mm³, Diciembre 2006: 11 x mm³, Abril 2007: 97 x mm³. Carga Viral; Junio 2004: 36.800 copias, Abril 2006:

411.867 copias.

Antecedentes terapéuticos previos: años 2005-2006: consultas por lesiones similares tratadas con corticoides y difenhidramina con buena repuesta al tratamiento. Tratado empíricamente con Ivermectina en dos oportunidades. Diciembre de 2006: internación por las mismas lesiones. Fue tratado con corticoides, difenhidramina y fluconazol con buena repuesta al tratamiento. Abril de 2007: internación actual. Se realiza tratamiento con Itraconazol, corticoides y difenhidramina con escasa respuesta terapéutica.

Se realizó biopsia de piel con el siguiente pedido: Dermatitis crónica pruriginosa en paciente HIV reactivo con inmunodepresión severa.

Discusión respecto a lesiones papulares puriginosas:

Infeciosas:

- Escabiosis
- CMV
- Micobacteriosis
- Criptococcis
- Histoplasmosis
- Leishmaniasis
- Molluscum contagiosus

No Infeciosas:

- Foliculitis eosinofílica: Staphylococcus, Malassezia furfur, Demodex folliculorum, Herpes simplex y fármacos
- Dermatitis seborreica
- Farmacodermia
- Psoriasis
- Dermatitis atópica
- Pustulosis eosinofílica estéril
- Ictiosis adquirida
- Foto dermatitis

Resultado de la biopsia cutánea: Se ven en las figura uno y dos señaladas con la flecha imágenes de sarcoptes scabiei, lo cual confirma diagnóstico de sarna

El estudio histopatológico es de utilidad en los casos de presentación atípica y no rara vez el hallazgo de los ácaros es casual. El estudio microscópico de la lesión característi-

ca muestra una dermatitis perivascular, superficial y profunda, con polimorfo nucleares eosinófilos y aumento de mastocitos intersticiales; en la capa córnea puede identificarse el surco con huevos, larvas. (Figura 1). Se muestra a mayor aumento en la figura 2.

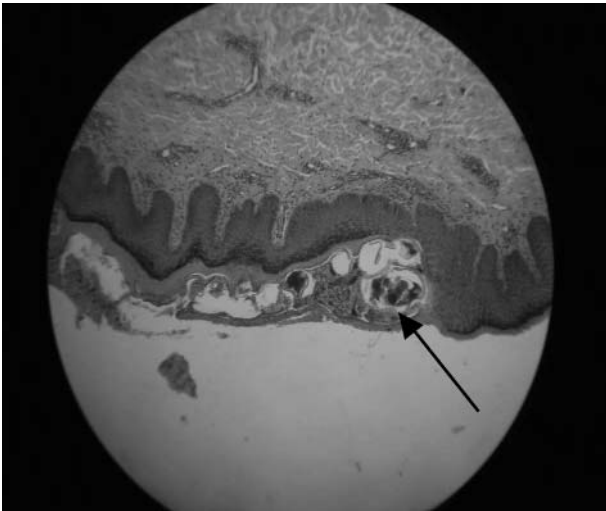


Figura 1

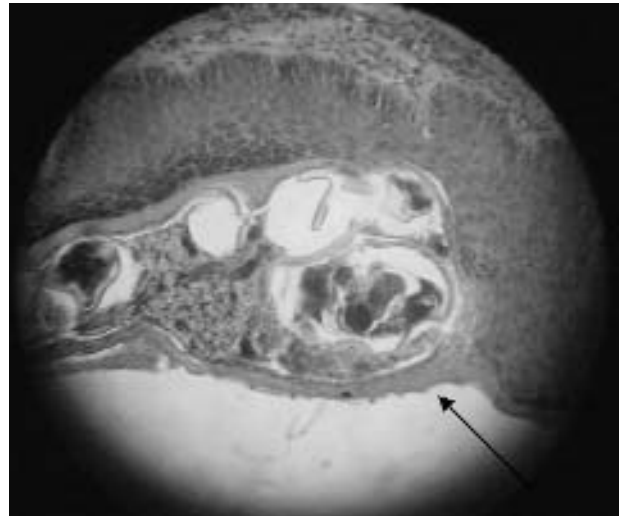


Figura 2

Prevention of asthma in childhood (Pediatric asthma and development of atopy)

Prevención del asma en la infancia Asma pediátrica y desarrollo de atopía

Danov, Zoran, Guilbert, Theresa W

Current Opinión in Allergy and Clinical Immunology-April 2007. Vol 7(2): 174-179

Comenta: Dra. Graciela González de Niro
Médica Especialista en Alergia e Inmunología
Servicio de Alergia e Inmunología
Hospital Aeronáutico Central
e-mail:graniro@hotmail.com

Resumen

La prevalencia de asma ha aumentado en las dos últimas décadas en muchas partes del mundo. Estudios sobre la historia natural del asma han demostrado que la mayoría de los pacientes presentan los primeros síntomas de la enfermedad antes de los 6 años de edad.

Las estrategias de prevención pueden ser primarias, aquellas cuyo objetivo es actuar tempranamente sobre el sistema inmune ó secundarias que se focalizan en niños de alto riesgo, en los que ya han aparecido manifestaciones de la enfermedad, tendientes siempre a disminuir la morbilidad de la patología y prevenir futuros daños del sistema pulmonar.

Hay diversos factores a considerar:

Factores medioambientales: El significativo aumento de la prevalencia del asma en las últimas décadas se ha atribuido a numerosos cambios medioambientales y en el estilo de vida. Diversos estudios han demostrado una disminución de la enfermedad atópica en niños con alta exposición a productos microbianos en edades tempranas.

En varios países de Europa se ha visto que los niños que viven en áreas rurales, o en granjas y que tienen contacto frecuente con animales sufren menos de asma y atopía. Se propone por lo tanto que la exposición en edades muy tempranas de la vida, a estos factores, tendría un efecto pro-

teCTOR para el desarrollo de la atopía y el asma.

Algo similar ocurre en niños que han convivido con animales domésticos o mascotas antes de los 6 años de vida. En el Tucson Children's Respiratory Study se concluye que habría una disminución del riesgo de padecer sibilancias, aunque no atopía, en niños pequeños que han tenido al menos un perro conviviendo en su casa. Sin embargo la tenencia de mascotas después de los 6 años de vida aumentaría el riesgo de padecer asma.

En un estudio llevado a cabo en Alemania Oriental en niños en edad pre-escolar que concurrían regularmente a la guardería se observó que había menos prevalencia de atopía. Y el estudio antes mencionado de Tucson Chilgren's Respiratory Study demostró que los bebés que permanecían en la guardería varias horas en los primeros 6 meses de vida tenían menos probabilidad de padecer asma. Se menciona incluso que la ingesta de leche no pasteurizada en el primer año de vida protegería para el posterior desarrollo de asma y sensibilización atópica.

En lo que a lactancia materna se refiere, numerosos estudios ya han demostrado el efecto protector para asma y atopía. Sin embargo Wright y col. refieren que encontraron riesgo aumentado para asma en niños alimentados con leche materna, especialmente cuando la madre tenía historia personal de atopía. No obstante se concluye que la alimentación materna conlleva indiscutibles beneficios. Tres estudios recientes examinaron la estrategia primaria con medidas de evitación del polvo de casa antes del nacimiento. Uno de los estudios realizado en Europa dividió a los niños en tres grupos: recién nacidos, primera infancia y edad escolar con historia familiar de atopía. En el grupo de recién naci-

dos la sensibilización disminuyó especialmente en el primer año de vida, pero en los otros dos grupos se redujo la incidencia de sensibilización puntualmente para el ácaro pero no se modificó la ocurrencia de otras manifestaciones alérgicas. Un estudio similar con evitación alérgica para el ácaro se llevó a cabo en los Países Bajos pero no hubo una diferencia significativa en el desarrollo de asma y atopía. Y finalmente en el estudio realizado en Manchester se adoptaron medidas de prevención en la cama de los padres desde el segundo trimestre del embarazo y en la cama del recién nacido; pero al cabo del primer año no encontraron una diferencia significativa en cuanto a sensibilización a polvo, sibilancias leves, tos y/o dermatitis atópica, aunque sí hubo una reducción significativa de crisis asmáticas severas. Dada la naturaleza crónica del asma se hace aún necesario seguimientos a largo plazo.

Los mecanismos asociados con los efectos protectores originados por la exposición medioambiental permanecen desconocidos. Se especula que altas concentraciones de componentes bacterianos, como las endotoxinas presentes en las granjas o guarderías pueden estimular la respuesta inmune que protege al niño del desarrollo de enfermedad atópica. **Medicamentos:** Los tratamientos a base de medicación se utilizan como estrategia secundaria en niños de alto riesgo o en aquellos que ya presentaron síntomas clínicos, tratando de controlar su enfermedad, sin olvidar los efectos colaterales indeseables de toda medicación.

Corticoesteroides inhalados (ICS): El estudio de Prevención de Asma Temprana en Niños (Prevention of Early Asthma in Kids Study) estudio 285 niños de alto riesgo (con historia personal o familiar de atopía, y crisis de sibilancias frecuentes), entre 2 a 3 años de edad, y fueron randomizados aleatoriamente con ICS o placebo durante 2 años. Siguió a los niños los siguientes 12 meses después de discontinuar el tratamiento y concluyeron que: durante el período de tratamiento el grupo que había recibido los corticoesteroides inhalados (ICS) tuvieron mayor proporción de días libres de episodios, un índice más bajo de exacerbaciones, menos necesidad de medicación suplementaria y mejor función pulmonar comparado con el grupo placebo. Pero poco después de que el corticoesteroides fuera discontinuado no había diferencia significativa entre los dos grupos

en los síntomas asmáticos ni en la función pulmonar.

La evidencia sugiere que aunque los ICS diarios mejoran el control del asma, no modifican el curso natural de la enfermedad, ni previenen el desarrollo de asma en niños preescolares de riesgo elevado

Esteroides nasales: No pareciera haber una diferencia significativa en la hipersensibilidad bronquial estacional, entre un pequeño grupo de niños no-asmáticos con rinitis alérgica estacional tratados con esteroides nasales y el grupo placebo.

Antagonistas de leucotrienes: Bisgaard y col estudiaron 130 niños entre 3 y 36 meses de edad hospitalizados por infección con Virus Respiratorio Sincitial (VRS). Se administró Montelukast o placebo dentro de los 7 días de inicio de los síntomas hasta un total de 28 días. Los infantes tratados con Montelukast tuvieron considerablemente más días libres de síntomas (22% vs.4%). Se concluye que los antagonistas de leucotrienes pueden prevenir el desarrollo de asma posterior a la bronquiolitis por VRS. No obstante se requieren aún más estudios longitudinales.

Antihistamínicos: El estudio "Tratamiento Temprano del niño atópico" seleccionó al azar 566 niños entre 1 y 2 años con dermatitis atópica de por lo menos 1 mes de evolución y antecedentes familiares positivos de atopía; le dieron ceterizina o placebo por 18 meses y fueron seguidos posteriormente otros 18 meses adicionales. Aquellos niños con sensibilización para polvo de casa ó polen de gramínea tratados con ceterizina desarrollaron un 50% menos asma que el grupo placebo.

No obstante no existe aún evidencia suficiente que demuestre que la intervención temprana con esta medicación prevenga los síntomas de asma ó mejore la función pulmonar.

Estrategias inmunomoduladoras: Las estrategias tendientes a modular el sistema inmune en edades tempranas de la vida serían las ideales para actuar como preventivas de la patología asmática. Se aplican fundamentalmente en niños de alto riesgo, con antecedentes familiares y/o personales de atopía para prevenir la "marcha atópica".

Probióticos: Los microorganismos de la flora intestinal pueden favorecer la maduración del sistema inmune. En un estudio realizado por Kalliomaki y col. evaluaron 159 muje-

res embarazadas con historia familiar de atopía y se les suministró en forma diaria a un grupo *Lactobacillus rhamnosus* y a otro placebo. Después del nacimiento se continuó con la administración del *Lactobacilo* a los recién nacidos y a las madres que amamantaban. Se comprobó que estos niños desarrollaron significativamente menos dermatitis atópica hasta los 2 años de edad. Se piensa que el *Lactobacilo* podría ser eficaz en la prevención del asma, si bien aún debe ser más estudiado.

Vacunas: En un seguimiento sobre 718 adolescentes seleccionados al azar, Martignon y col. encontraron que los que habían sido vacunados, tuvieron un riesgo significativamente menor de presentar asma que los no vacunados. Las vacunas con virus vivos y atenuados confirieron mayor efecto protector.

Inmunoterapia: Se comprobó que la inmunoterapia antigeno-específica durante tres años en niños de 6 a 14 años con rinitis alérgica reduce significativamente la prevalencia de asma en estos pacientes en los tres a cinco años siguientes a la finalización del tratamiento. Un estudio reciente sobre 113 niños entre 5 a 14 años con rinitis alérgica, sensibilización polínica y menos de tres episodios de asma estacional fueron seleccionados al azar para recibir inmunoterapia específica sublingual ó terapia sintomática estándar solamente. A los 3 años el segundo grupo desarrolló 3.8 veces más asma que los que recibieron inmunoterapia. Una reciente revisión concluyó que la inmunoterapia sublingual es un tratamiento preventivo eficaz, aunque todavía se debe definir mejor la dosis efectiva, horario y duración del tratamiento.

Anti-inmunoglobulina E: A un total de 221 pacientes entre 6 a 17 años con rinitis alérgica estacional se los dividió en dos grupos: a uno se le administró inmunoterapia antigeno específica asociada a anti-IgE y al otro grupo solamente inmunoterapia. El grupo que recibió el tratamiento combinado tuvo un 48% menos de síntomas de rinitis, sugiriendo un campo de estudio prometedor para la prevención del asma.

El uso de anti-IgE es un área interesante para continuar investigando, particularmente asociándolo con control medioambiental y otras medicaciones.

Otros estudios evaluaron la influencia de la restricción dietética como medida preventiva para el desarrollo de

asma. Fueron seleccionados 512 niños de alto riesgo por antecedentes familiares positivos, a los que se les administró sólo leche materna ó fórmula láctea a base de soja, evitación de polvo medioambiental y de humo de cigarrillo y se demostró que presentaron sustancialmente menos rinitis, asma, dermatitis atópica y urticaria que el grupo control

En conclusión, las estrategias multi-intervencionistas en las que se combina dieta y control medioambiental parecieran ser las más eficaces especialmente si se implementan en edades tempranas de la vida. Un campo de mucho interés para el futuro lo conforman las estrategias inmunomoduladoras (inmunoterapia, anti-IgE) aunque aún se requieren más estudios en asma.

Comentario

Es un artículo de revisión muy interesante y completo sobre un tema que nos ocupa tanto a alergistas, neumólogos, pediatras, médicos de atención primaria. En muchas partes del mundo, en especial en los países industrializados el asma bronquial ha aumentado notablemente. La OMS estima que alrededor de 300 millones de personas en el mundo sufren de asma, lo que ocasiona un enorme costo en salud y es una de las causas principales de hospitalización por enfermedad crónica en niños. Se calcula que el 5% de la población mundial sufre esta enfermedad y la mayoría son niños. El asma bronquial es de origen alérgico en más del 60% de adultos y en el 80% de los niños y se presenta en aproximadamente el 5-15% de la población pediátrica.

Este artículo procura hacer una revisión sobre los factores de riesgo medioambientales, medicaciones, intervenciones inmunomoduladoras y múltiples estrategias para la prevención del asma en la infancia. En el artículo se clasifican las estrategias en primarias y secundarias, aunque hay otros autores que las clasifican en primarias (evita la sensibilización inmunológica), secundaria (evita el desarrollo de enfermedad alérgica en pacientes sensibilizados pero sin sintomatología clínica) y terciaria (evita la producción de exacerbaciones). Si bien en la génesis del asma existe una predisposición genética, para que se produzca la afección es necesaria la

intervención de factores causantes o desencadenantes que se encuentran en el ambiente y que interactúan con un indivi-

duo predispuesto por una herencia atópica. El hábito tabáquico durante el embarazo deteriora la función pulmonar fetal e incrementa el riesgo de presentar sibilancias en la infancia. Por otro lado, el humo de cigarrillo ambiental causa sibilancias en los niños y agrava su asma. Por ello todos los niños se beneficiarán al evitar la exposición al humo de tabaco. Evitar la exposición alergénica, para ácaros del polvo de casa, mascotas y cucarachas puede ayudar parcialmente para prevenir la sensibilización posterior aunque su implementación es difícil. La exposición temprana a los alérgenos en algunos individuos podría producir tolerancia inmunológica, según propone la "hipótesis higiénica". Hasta el momento, no hay marcadores genéticos o inmunológicos

confiables que permitan detectar un niño con riesgo por lo que esta evaluación debe ser fundamentalmente clínica en base a los antecedentes familiares y personales de atopía. Las medidas preventivas en el asma son todavía objeto de mucha discusión, por lo que la Organización Mundial de la Salud ha elaborado una serie de recomendaciones, tales como la evitación del hábito tabáquico, control de polutantes aéreos en el hogar, alimentación materna, tratamiento con farmacoterapia sistémica del eccema atópico y enfermedades de vías aéreas superiores.

Hasta el momento las estrategias más prometedoras para la prevención del asma las constituyen aquellas que asocian control dietético, medioambiental e inmunomodulador.

Bibliografía

1. Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (6 Suppl):S525-S532. [Medline Link] [Context Link]
2. Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:946-952. [Medline Link] [CrossRef] [Context Link]
3. Warner JO. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:929-937. [Medline Link] [CrossRef] [Context Link]
4. Liu AH, Murphy JR. Hygiene hypothesis: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:471-478. [Context Link]
5. Becker, Allan B. MD, Chan-Yeung, Moira MB. Primary prevention of asthma *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2002 ; Vol 8(1) :16-24
6. Dinakar, Chitra; Portnoy, Jay M. Allergen immunotherapy in the prevention of asthma [Pediatric asthma and development of atopy]. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2004. Vol 4(2) :131-136

¿PODEMOS PERMITIR TANTO DAÑO?

Cada segmento de ecosistema que se destruye carece de copia

Agradecemos la colaboración de Carina Díaz Moreno. Ambientalista Famatinense por su valioso aporte bibliográfico

A escasos mil metros de la cima, eternamente nevada, Barrick Gold Corporation se apresta a explotar los restos diseminados de oro y plata de la vieja mina inglesa La Mejicana. Los pueblos de Chilecito y Famatina se organizan para impedir que desaparezca el único curso de agua que reciben de la precordillera andina. Juraron entregar sus vidas en defensa del único manantial que proviene del Famatina. Saben que cada gota de agua en la provincia de La Rioja vale más que un lingote de oro, y son lágrimas las que escurren de la montaña.

La empresa transnacional canadiense Barrick Gold explotaría los yacimientos de oro de la mina La Mejicana, ubicada en los Nevados del Famatina a 277 kilómetros de la ciudad de La Rioja y a más de 4.500 metros de altura sobre el nivel del mar.

El Cordón del Famatina ofrece un solo curso de agua cuyas nacientes se hallan precisamente en contacto con el mineral a extraer. El sistema que utilizaría Barrick es el mismo que en el resto de la cordillera, minería a tajo abierto con voladuras de cerros, de glaciares de roca y humedales para obtener piedras del tamaño de una pulgada que regarán con la sopa química compuesta de diversos reactivos, dominados en este caso, por el cianuro de sodio, o por el ácido sulfúrico para el concentrado de cobre.

De los innumerables y diseminados depósitos de agua de las altas cumbre de los Nevados del Famatina, es decir, de la fábrica de agua del Famatina, surgen tres ríos, el Amarillo, el Marco y el Achavil. Se unen todas las aguas en la zona de Los Corrales, constituyendo el río Amarillo, que precisamente tiene un color de intenso ocre. Esta es el agua que aprovechan para riego en el Valle de Famatina y Plaza Vieja, es el agua a la que habrá de recurrir la minera además de las numerosas perforaciones horadando acuíferos.

La Mejicana es una exposición de minería salvaje, típica explotación del extranjerismo que se retira con el botón dejando los escombros, donde nunca hubo remediación y el daño vigente está a la vista. Contiene decenas de minerales

diseminados que serán arrancados por Barrick aplicando el sistema de tajo abierto y lixiviación con reactivos diversos.

Son numerosos los cerros que serán volados con la promiscuidad del nuevo sistema extractivo. Barrick arremeterá contra el Cordón Famatina para sacarle el oro y el cobre principalmente, pero además plata, molibdeno y -según parece- todo el espectro mineral que compone la tabla periódica; para ello consumirá mil litros de agua por segundo y quemará gigantescos volúmenes de combustible para mover equipos de gran porte que requieren caminos de sesenta metros de ancho. La explotación minera de Barrick en Famatina será semejante a la que efectúa en la Reserva de Biosfera de San Guillermo, en la provincia de San Juan, en el complejo Veladero - Pascua Lama

Chilecito es uno de los mayores centros de producción de la provincia de La Rioja de viñedos, bodegas, olivares, fincas y plantas de elaboración frutihortícola. A unos 35 kilómetros, el pueblo de Famatina apostó además a la calidad de sus nogales. El peso de esta lucha recae sobre la gente de estos valles. La producción agropecuaria de estos pueblos se ve amenazada, sus cultivos se verán afectados. Escaseará aún más el agua y la poca que hubiere estará contaminada. En la actualidad el agua para consumo humano que proviene de aquellas vertientes requiere tratamiento previo, aunque aún hay aguas subterráneas aptas de buena calidad. (1)

Muchos funcionarios públicos y gran parte de la sociedad no suelen distinguir la diferencia que existe entre minería artesanal, y megaminería. La megaminería trabaja con tecnologías y escalas de tal magnitud que algunas operaciones pueden quedar terminadas en tiempos relativamente cortos (por ejemplo 20 años). En la minería intensiva su escala provoca grandes impactos sobre el ambiente y la salud.

La megaminería no necesita yacimientos con leyes altas (elevadas concentraciones del mineral buscado), sino de baja ley pero explotables y libertad operacional. Esta

variante tecnológica es de alto impacto pues la menor concentración de los minerales buscados se enfrenta con tecnologías concentradoras que demandan gran cantidad de agua, de insumos químicos, de combustibles fósiles, de electricidad y de horas-hombre. Cabe aclarar que la explotación de baja ley se combina además con la explotación de filones (anomalías geológicas que tienen alta concentración de minerales). Los sistemas montañosos de la Cordillera de los Andes y de la Precordillera son los más indicados, pues ofrecen yacimientos diseminados con leyes explotables mediante megaminería, además de anomalías (filones), y una cierta distancia, no aislación, entre los yacimientos y las localidades ubicadas a menor altura (Chilecito y Famatina en el caso del proyecto Famatina-Barrick Gold).

Los daños principales que provoca la megaminería en la zona Cordillerana y Precordillerana, potenciados por el uso intensivo de tecnología en plazos cortos, y la falta de controles adecuados, son los siguientes:

1.1. Alteraciones geomorfológicas graves con modificación de las cabeceras de cuencas hídricas.

1.2. Consumen elevados volúmenes de agua en ecosistemas semiáridos donde el agua es escasa

1.3. Liberan una gran diversidad y cantidad de minerales que hasta el momento de la explotación estaban atrapados en sus matrices geológicas.

1.4. Liberan una gran cantidad y diversidad de contaminantes resultado de la interacción entre las sustancias químicas que utilizan para sus procesos (por ejemplo cianuro de sodio en el caso de las explotaciones de oro), y los contaminantes naturales del yacimiento.

1.5. Las megaminerías son generadoras por excelencia de cócteles contaminantes que tienen propiedades muy diferentes a la de sus componentes químicas individuales.

1.6. Además de los efectos por operaciones rutinarias debe considerarse el efecto por accidente.

1.7. Las megaminerías afectan en forma irreversible no solo aquellos sectores de ecosistema donde despliegan sus actividades, sino también los ambientes próximos.

Lo grave en el caso del proyecto Famatina-Barrick Gold es que muchas de las especies potencialmente afectadas son muy sensibles al disturbio, y ya se encuentran en

estado crítico (como las aves andinas y los mamíferos de alta montaña). Miles de años de evolución adaptativa colapsan en vastas regiones por efecto de la megaminería,

El proyecto Famatina-Barrick Gold radicaría operaciones de megaminería en un ambiente altamente sensible cuya destrucción es irreparable en tiempos humanos.

Una de sus opciones productivas es el trabajo a cielo abierto. " la minería de oro a cielo abierto es una de las actividades industriales de mayor impacto ambiental"

La moderna minería de oro debe mucho de su éxito a la utilización de cianuro, un compuesto químico muy eficiente para extraer el oro del mineral (95-98%), relativamente económico, pero su vez extremadamente tóxico. El oro es un elemento raro en la tierra, su concentración es aproximadamente 4 mg/ton (ppb) en la corteza terrestre y 0.01 mg/m³ en el mar. La mayoría de las minas de oro, donde el metal puede obtenerse por procesos típicos de la minería, están agotadas en la actualidad. En el presente, no existe alternativa económicamente rentable para el proceso de concentración de oro. Una tonelada de cianuro (~ US \$ 1500) extrae hasta 6 Kg de oro (~ US \$ 58.500), lo que significa una relación de precios muy conveniente. El proceso de lixiviación con cianuro consiste en el tratamiento del mineral finamente molido hasta la textura de una harina (75 micras) con soluciones de cianuro al 0.05% y posterior recuperación del oro por tratamiento con carbón activado y luego electro-obtención para precipitar el oro y la plata. Las fuentes potenciales de contaminación ambiental, según la EPA3, (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos) incluyen los siguientes sitios:

1. Tajos (open pits) y galerías.
2. Pilas de lixiviación
3. Escombros
4. Colas

Estas áreas no son necesariamente controladas y en las mismas se encuentran contaminantes tóxicos que pueden filtrarse al medio ambiente. Los productos tóxicos asociados a estas áreas incluyen: cianuro, complejos metal-cianuro, metales pesados y drenajes ácidos de las rocas. Estos productos tóxicos pueden afectar las aguas superficiales, aguas subterráneas, el suelo, y la calidad del aire, durante la ope-

ración de la mina y luego del cierre de la misma. el problema ambiental de esta tecnología (contaminación del agua, suelo y aire) se desprende no sólo de las cantidades enormes de cianuro de sodio y otras sustancias químicas utilizadas, sino fundamentalmente del cambio en la química de millones de toneladas de minerales durante el proceso de molienda, que produce una dramática variación en la biodisponibilidad de metales pesados y otros compuestos.

Las minas abandonadas pueden ser olvidadas por las compañías mineras que las explotaron, pero los problemas ambientales y de salud que continúan generando llaman la atención diariamente en todo el mundo. (2)

(1) Javier Rodríguez Pardo, Movimiento Antinuclear del Chubut (MACH), Red Nacional de Acción Ecologista (RENACE). Asamblea Coordinadora Patagónica Por la Vida Contra la Contaminación y el Saqueo. machsepa21@yahoo.com.ar Celular. 02965 15417785

(2) Dr. Raúl A. Montenegro, Biólogo. Biólogo egresado de la Universidad Nacional de Córdoba. Profesor Titular por Concurso de la Cátedra de Biología Evolutiva (Universidad Nacional de Córdoba, Argentina). Cátedra de Biología Evolutiva Humana. Facultad de Psicología. Universidad Nacional de Córdoba. Las actividades megaminerías del proyecto Famatina- Barrica Gold son extremadamente peligrosas para la salud de las personas, los ecosistemas donde se asientan y la estabilidad ambiental a largo plazo.

ARTÍCULOS RECOMENDADOS

Difenhidramina vs antihistamínicos no sedantes en reacciones alérgicas agudas. Una revisión literaria.

Diphenidramine versus non sedating antihistaminas for acute allergic reactions: A literatura review

Las reacciones alérgicas, desde una simple urticaria hasta un shock anafiláctico, constituyen aproximadamente 1.000.000 de consultas en los departamentos de emergencias por año. Aunque el diagnóstico y clasificación de las reacciones alérgicas no es fácil, el tratamiento empírico incluye epinefrina, corticoesteroides, y antihistamínicos. A pesar que se conoce el efecto sedante de la difenhidramina es el antihistamínico más comúnmente usado en los departamentos de emergencias. Los nuevos antihistamínicos difieren en su estructura química por lo que no atraviesan la barrera hemato-encefálica y en general no ejercen efecto sedante.

Este artículo revisa la literatura relacionada con varios bloqueadores H1 de nueva generación para definir cual es de mejor opción en el tratamiento de las reacciones alérgicas con eficacia similar a la difenhidramina pero sin

efecto sedante.

Aleena Banerji, Aidan A. Long, Carlos A. Camargo
Allergy Asthma Proc 28: 418-426, 2007

Factores asociados con mortalidad en admisión por asma: Análisis de una base de datos en el Reino Unido

Factors associated with mortality after an asthma admission: A national United Kingdom database analysis

El asma es considerada una enfermedad crónica con un rango de mortalidad bajo cuando se la compara con otras enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares.

El objetivo de este estudio fue evaluar el rango de mortalidad de pacientes del Reino Unido hospitalizados por asma entre 2.000 y 2.005, la estación del año, características de los pacientes quienes sufrieron eventos fatales y las comorbilidades.

La muerte por asma en niños y adultos ocurre raramente. La mayor parte de los pacientes fueron mayores de 45 años, mujeres, con prevalencia de infecciones respirato-

rias. La incidencia en adultos fue mayor en otoño e invierno, coincidiendo con infecciones virales, y en niños en primavera y verano.

Louse Watson, Florian Turk, Philip James, Stephen T. Holgate
Respiratory Medicine (2007) 101: 1659-1664

Patofisiología de la rinoconjuntivitis alérgica

The pathophysiology of allergic rhinoconjunctivitis

La rinitis y la conjuntivitis son manifestaciones muy comunes, afectan al 10% - 30% de los adultos y a más del 40% de los niños por lo que es muy importante entender los mecanismos inmunes e inflamatorios subyacentes como así también encontrar terapéuticas adecuadas para interrumpir las vías proinflamatorias que contribuyen con la sintomatología.

Aunque la inflamación alérgica de nariz y ojos presentan hechos comunes con los de otros sitios también exhiben algunos que son propios. Así el estornudo, un reflejo protector que sirve para expeler rápidamente irritantes que han sido inhalados, es un síntoma importante en los pacientes con rinitis alérgica; la histamina juega un rol destacado en el reflejo del estornudo a través de la activación de los receptores de histamina en las terminaciones nerviosas de la mucosa nasal, la vía sensorial aferente es mediada por el trigémino (V par) y la eferente por el nervio facial (VII par). El suministro sanguíneo de la mucosa nasal a través de la dilatación de las venas sinusales contribuye en la congestión. Participan en la producción de la rinorrea las células epiteliales de la mucosa nasal, las glándulas submucosas y los cambios en la permeabilidad de los vasos sanguí-

neos. El continuo desenmaramiento de los mecanismos fundamentales de la rinoconjuntivitis alérgica posiblemente conduzca a terapias más nobles para pacientes con inflamación alérgica.

David H. Broide. Allergy Asthma Proc; 28 (4): 398-403, 2007

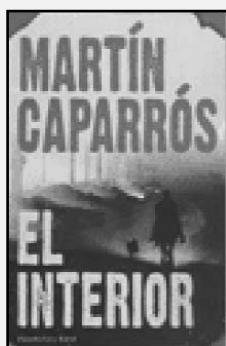
Relación entre tos psicógena y diagnóstico y mal diagnóstico de asma. Revisión

The Relationship Between Psychogenic Cough and the Diagnosis and Misdiagnosis of Asthma: A Review

La tos es un síntoma mayor en muchos desórdenes pulmonares y no pulmonares y es el más común hallado por el médico clínico. El asma, la enfermedad rinosinusal y el reflujo gastroesofágico son las causas más comunes de tos crónica en pacientes adultos no fumadores con radiografía de tórax normal, mientras que en el niño es la bronquitis bacteriana prolongada. La tos psicógena, frecuentemente mal diagnosticada como orgánica, afecta a niños, adolescentes y adultos jóvenes; el conocimiento de la significancia clínica evita errores en el diagnóstico y tratamiento por lo que debe ser incluida dentro de los diagnósticos diferenciales de cualquier paciente con tos persistente o asma de difícil manejo. Es importante realizar un diagnóstico temprano de este desorden ya que ayudaría a minimizar ausencias escolares, estudios innecesarios y hospitalizaciones prolongadas. Una evolución sistemática de tos persistente debe incluir una cuidadosa historia clínica, examen físico, radiografía de tórax y evaluación mental.

Linz, A.J. Journal of Asthma, 44:347-355, 2007

TITULOS IMPERDIBLES



EL INTERIOR. Martín Caparrós. "La bandera argentina no es verde o parda como sus tierras, marrón como sus grandes ríos. Hay un país cuyo color está en el cielo - siempre un poco más allá, como el horizonte, como El Dorado - y no en la tierra. La gran promesa siempre. La búsqueda decíamos."



EL CLUB DUMAS. Arturo Pérez - Reverte "... Entre su cabeza y el cielo gris, un antiguo reloj de sol no marcaba hora alguna en sus cifras romanas. Lo presidía una leyenda: Omnes vulnerant, postuma necat. Todas hieren, leyó. La última mata"



ALLÁ EN LA PATAGONIA. La vida de una mujer en una tierra inhóspita. María Brunswing de Bamberg. "Hay algo que de inmediata llama la atención en estas tierras y aun no me habitúo a ello: nuestra vista tarda en acostumbrarse a tanta lejanía, el aire es diáfano y no pueden medirse las distancias"



¿Qué pincel pintó en las pupilas del niño el color oscuro del mar?. Seguramente alguien puede imaginarse la sutileza de los tonos pero muy pocos podrán ver la espuma cuando rompe la ola, sus múltiples formas y colores.

¿Cuál es el acero que templó su espíritu para realizar la gesta de los 40 Bramadores? ¿Cómo un solitario hombre se enfrenta a la naturaleza despiadada en condiciones físicas, técnicas y mecánicas totalmente desparejas?

Vito Dumas nació el 26 de septiembre de 1900 en Palermo (Buenos Aires). A partir de 1923, realizó cinco intentos por cruzar a nado el Río de la Plata, no logró su objetivo pero sí fortaleció su espíritu.

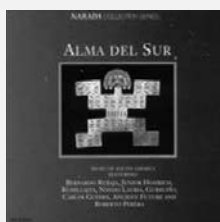
Navegó las "rutas imposibles" perseguido por todos los vientos. Entre sus hazañas, figura la de dar la vuelta al mundo en 272 días, a bordo de su corto y estrecho velero "Lehg II", sin motor, sin radio, sin instrumentos para comunicarse, en plena Guerra Mundial por mares plagados de submarinos y de barcos de guerra.

Escribió los siguientes libros "Mis Viajes", "Solo, rumbo a la Cruz del Sur", "Los cuarenta bramadores" y "El crucero de lo imprevisible". Falleció el 28 de marzo d 1965

PARA ESCUCHAR Y DISFRUTAR



Yo-Yo Ma - Soul of the Tango.
The Music of Astor Piazzolla



Alma Del Sur:
Music of South America



Música de dos Mundos.
Música Segreta