

Sauce llorón (*Salix babylonica*)

Este árbol simboliza la pureza.

Costanera S-O. Int Ramón B. Mestre 3200

El sauce llorón pertenece a la familia de las Salicaceae, y es nativo del este de Asia (en especial del norte de China). Etimológicamente de *Salix*, latín de mimbre o sauce, y *babylonica*, por Babilonia (Mesopotamia), de donde se le creía nativo. Es un árbol caducifolio de 8 a 12 m de altura (excepcionalmente 26 m), con ramas delgadas, flexibles, largas, colgantes casi hasta el suelo. Las inflorescencias brotan junto con las hojas, tiene amentos cilíndricos de 2 a 5 cm de long., con flores de color amarillo pálido. Florece en primavera. Rico en componentes benéficos para el hombre, quizás sea más conocido por sus ácidos de entre los cuales destacamos el salicílico, presente en las hojas. De la corteza se pueden obtener vitaminas, minerales, fibra y ácido ascórbico. Hipócrates utilizaba las hojas del sauce para aliviar los problemas relacionados con el dolor.

Sumario

EDITORIAL

53

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

Analysis of IgE binding proteins of *Celtis tala* pollen

54

Baroni, María Verónica, Alvarez, Jorge S., Wunderlin, Daniel Alberto and Chiabrando, Gustavo Alberto.

ARTÍCULO ORIGINAL

¿Existen diferencias en la percepción de la disnea que reflejen el grado de severidad del Asma?

58

Are there differences in the perception of breathlessness that reflect the degree of severity of asthma?

Ferace Marco, Arab Dora

Relación entre alergia y recurrencia de sibilancias a largo plazo en niños con bronquiolitis por virus respiratorio sincicial antes de los 13 meses de edad

62

Relationship between allergy and recurrence of wheezing in children with bronchiolitis by respiratory syncytial virus before 13 month of age

De la Roza Mariana, Moreno Laura, Quiroga Daniel, Mosca Liliana, Orellana Julio

Determinación de valores de referencia para la técnica de oxidación de dihidrorhodamina 123 por citometría de flujo

70

Determination of reference values technique for the oxidation of dihidrorhodamina 123 by flow cytometry

Cristina Acosta, Adriana Cassinerio, María Inés Pereira, Liliana Mosca

IMÁGENES EN MEDICINA

Aspergilosis

76

Jorge S. Alvarez, Oscar Serna, Emilio A. Garip

DE INTERÉS MÉDICO / DE INTERÉS GENERAL

78

COMITÉ EDITORIAL 2008

Editor:

Dra. Dora Felipoff de Arab

Co-Editor:

Dra Susana de Barayzarra

Editores Asociados:

Dra Alejandra Vich

COMITE CONSULTIVO 2008

Dr. Norberto Gallino

Dr. Osvaldo E. Kahn

Prof. Dr. Guillermo E. Lucena

Dra. Gladi P. de Barrionuevo

Dr. Raimundo Camps

Dr. Luis A. Giraudo

Dr. Juan C. Muiño

Dr. Marcelo Garzón Duarte

Dr. Carlos E. Baena-Cagnani

Prof. Dr. Juan C. Copioli

Dr. Luis M. Cibils

Dr. Pedro Vucovich

Dr. Mauricio Reviglione

Dr. Ricardo Setto

Dra. María C. Minervini

Dra. Cecilia M. Patiño

Dr. Jorge S. Alvarez

Dr. Ricardo J. Saranz

Dra. Silvana Corelli

Dra. Cristina Daraio

Dr. Julio Orellana

COMISIÓN DIRECTIVA AAAIC 2007-2008

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:

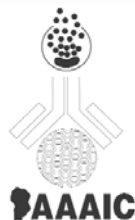
Dr. Roberto Garneró

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 Y DIAGRAMACIÓN

BUNKERCREATIVO

ESPACIO DE IDEAS

Tel: 4588890 - 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

Editorial

¿Es necesario publicar?

Prehistoria, Edad de Piedra:

- Monumentos megalíticos Dolmenes y Menhires (Inglaterra)

Más acá en el tiempo:

- Ejército de Terracotas chinos
- Cuevas de Altamira (España)
- Río Pinturas (Patagonia)
- Pirámides egipcias y mayas
- Códices judíos
- Papiros egipcios
- Biblioteca de Alejandría, destruida con más de 700.000 volúmenes

Ejemplos salpicados por el mundo de quienes con ello dicen:

"Estuve aquí y yo lo hice, ¡quiero que lo sepan!"

"No pueden ignorarme porque alguna vez respiré, caminé y me llené de aromas, atardeceres, inviernos, primaveras... es decir, viví donde ahora estás vos."

Primeras y elocuentes formas de querer trascender y en la evolución, que nunca se detuvo, se facilitaron los medios para cumplir esa inquietud.

Recordemos la escritura cuneiforme en arcilla, los jeroglíficos egipcios, los nudos incaicos. También al escriba que sin saber leer copiaba lo escrito y así después de meses o años podía duplicar un libro ¡tamaño tarea! que ponía al alcance de unos pocos privilegiados el poder ampliar sus conocimientos o gozar de un poema, una hazaña guerrera, un cuento de amor.

-Si el ciudadano de Maguncia nacido entre el 1399 y 1400, que en Estrasburgo ejerciera de herrero y publicara en 1441 el Misal de Constanza, como primer libro tipográfico del mundo, cambió en bisagra los costos y multiplicó las posibilidades de expansión de lo escrito.

-Si de la imprenta de Gutemberg se pasó a las colosales rotativas, la impresión laser, las fotocopiadoras.

-Si la inalcanzable cantidad de publicaciones actuales, nobles y verídicas unas, no tanto otras, son el ícono que marcó el perrotero, Tal vez debiéramos, plantearnos lo siguiente:

¿Es necesario publicar? ¿Publicar qué? ¿Lo que beneficie? ¿Lo tendencioso? ¿Lo verdadero solamente?

¿No debemos publicar? ¿Por qué? ¿Por temor? ¿Por ley del menor esfuerzo? ¿Por ignorancia? ¿Porque no voy a mostrarte lo que mucho me costó?

Hecho el mea culpa es dable esperar que en la columna del haber por nuestra condición de médicos y como código de honor no deben faltar:

- Verídicas comprobaciones clínicas
- Respeto total del paciente
- Estricto control técnico
- Bibliografía responsable
- Encuadre estadístico correcto
- Que la importancia del trabajo brille de por sí y no por quien la firma

Dora Felipoff de Arab
 Editora

Analysis of IgE binding proteins of *Celtis tala* pollen

Baroni, María Verónica (a), Alvarez, Jorge S. (b), Wunderlin, Daniel Alberto (a), and Chiabrando, Gustavo Alberto(a)

(a) Departamento de Bioquímica Clínica, Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica (CIBICI)-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina;

(b) Servicio de Alergia e Inmunología, Instituto Oulton de Diagnóstico y Tratamiento, Córdoba, Argentina.

Publicación: Food and Agricultural Immunology. 2008, 1-8.

Lengua original: inglés.

Short title: IgE binding proteins of *Celtis tala* pollen.

Keywords: allergen; *Celtis tala*; pollen; seasonal rhinitis; serum IgE

Comentario: Dr. Jorge S. Alvarez

Celtis tala (*C. tala*) is a tree, widely distributed in Argentina. Its significance as a source of allergic sensitisation is still unclear. Our aim was to partially characterise the IgE binding proteins of *C. tala* pollen. Skin prick tests using *C. tala* pollen extract were carried out in 25 patients with respiratory allergy. *C. tala* extract elicited positive skin reactions in five patients. Sensitised patients showed increased specific IgE levels to *C. tala* by immunodot. Immunoblotting assay demonstrated IgE binding to proteins of 50 kDa and 55 kDa. *C. tala* pollen extract is allergenically potent requiring approximately 50 ng of self-protein for 50 % inhibition of IgE binding in ELISA inhibition, whereas no cross-inhibition was detected with other types of pollen widely distributed in Argentina (*Helianthus annuus* and *Prosopis* spp.). Thus, these results taken together indicate that proteins of 50 kDa and 55 kDa may be considered as specific allergens of *C. tala* pollen.

Allergic diseases of the respiratory system caused by pollinosis are quite frequent and have a great clinical impact in industrialised countries (Ibarrola et al., 2004; ISAAC, 1998), being in part responsible for rises in the morbidity rate, lack of productivity and increased costs for the health care system (Weiss & Sullivan, 2001). However, among the 250,000 well-described pollen-producing plant species, less than 100 are significant in

terms of inducing pollen allergy (D'Amato et al., 1998). Pollens from wind-pollinated plants are the most potent allergen sources, whereas pollens from insect-pollinated plants less frequently elicit allergic symptoms (Durham, Gould, & Hamid, 1997). The characterisation of allergens from plant pollens is a necessary task to improve the diagnosis and treatment of this increased clinical disorder and can help to explain relationships among biologic function, protein structure, and allergenic activity (Aalberse, 2000; Puc, 2003).

Celtis tala (*C. tala*) (Gill. ex Planchon), a member of Ulmaceae family, is an autochthonous tree in South America and widely distributed in Argentina (Nitiu, 2003). As all the species belonging to the *Celtis* family, *C. tala* is a typically anemophilous tree (Green & Dettmann, 2004). The pollen of *C. tala* has been found to be one of the most important causes of pollinosis and allergic sensitisation in the north and central areas of Argentina during the pollination period between August and December (Nitiu, 2003; Nitiu, Mallo, & Romero, 2003; Teijeiro et al., 2002; Weber, 2005).

Cordoba city (31°19'S and 64°13'W) is located in the Cordoba province in the central region of Argentina. Pollen season in Córdoba can be divided in two periods. The first one goes from August to November with predominance of arboreal pollen and the second one goes from October to April with predominance of grass pollen grains (Teijeiro et al., 2002). Airborne pollen in central part of Argentina is mainly represented by *Platanus*, *Fraxinus*, *Cupressaceae*, *Poaceae*, *Urticaceae*, *Cyperaceae*, *Myrtaceae*, *Celtis*, *Casuarina* and *Morus* (Nitiu, 2006). It has been demonstrated that the *Celtis* airborne pollen content represented, between 1998 and

2000, an average of 2.62 % compared to the arboreal pollen, reaching a maximum of 10 % in October (Nitiu, 2003). The average pollen count was 15-30 grains/m³, with a maximum airborne pollen concentration of 275 grains/m³ (Nitiu, 2003). In other reports, *Celtis* pollen is considered to be one of the important pollen types which exceed 1 % of the total relative concentration of pollen present in the atmosphere, together with other species such as *Fraxinus*, *Poaceae*, *Cupressus*, *Ambrosia*, *Urticaceae*, *Artemisia*, *Myrtaceae*, *Casuarina*, *Asteraceae*, and *Cyperaceae* (Nitiu et al., 2003). Considering the most allergenic species according to skin prick test sensitivity, August-November is a very risky period in Córdoba for patients affected with seasonal symptoms caused by pollen trees. In the case of grass and weed the period extends from October to April (Teijeiro et al., 2002).

Despite of *C. tala* being described as potential allergenic (Nitiu et al., 2003; Teijeiro et al., 2002; Weber, 2005), its allergic components have still not been properly investigated, which affect the accurate diagnosis and safe immunotherapy of *C. tala* allergy. The present study was therefore aimed at identify IgE binding of *C. tala* pollen by immunoblot using hypersensitive sera from allergic patients to *C. tala* pollen. In addition, the specific allergens of *C. tala* with predominant pollen species were delineated by inhibition assays.

Resumen y comentario

Celtis tala (Gill. ex Planchon) es un miembro de la familia de las Ulmaceae, un árbol autóctono de Sud América ampliamente distribuido en Argentina (Stupino et al., 2004). Como todas las especies pertenecientes a la familia del *Celtis*, *Celtis tala* es un árbol típicamente anemófilo (Green and Dettman, 2004). El polen de *C. tala* es una causa muy importante de polinosis y de sensibilización alérgica en las áreas norte y centro de la Argentina durante el período de polinización comprendido entre los meses de Agosto y Diciembre (Weber, 2005; Teijeiro et al., 2002; Nitiu, 2003; Nitiu et al., 2003).

La ciudad de Córdoba (31° 19'S y 64° 13'O) está localizada en la provincia de Córdoba en el área central de Argentina. La estación polínica en ésta región puede dividir-

se en dos períodos. El primero va desde Agosto a Noviembre con predominancia de pólenes arbóreos y el segundo va desde Octubre hasta Abril con predominancia de los pólenes de gramíneas (Teijeiro et al., 2002). Los Pólenes aéreos en la región central de Argentina están principalmente representados por *Platanus*, *Fraxinus*, *Cupressaceae*, *Poaceae*, *Urticaceae*, *Cyperaceae*, *Myrtaceae*, *Celtis*, *Casuarina* y *Morus* (Nitiu, 2006). El polen del *Celtis* es considerado uno de los más importantes tipos de pólenes ya que excede el 1% del la concentración relativa de los pólenes presentes en la atmósfera, junto con otras especies como *Fraxinus*, *Poaceae*, *Cupressus*, *Ambrosia*, *Urticaceae*, *Artemisia*, *Myrtaceae*, *Casuarina*, *Asteraceae*, y *Cyperaceae* (Nitiu et al. 2003).

A pesar de que el *C. tala* ha sido mencionado como alergeno potencial (Nitiu et al., 2003; Weber, 2005; Teijeiro et al., 2002), sus componentes alergénicos hasta hoy no han sido adecuadamente descritos, lo cual afecta a un diagnóstico adecuado y una segura inmunoterapia en los alérgicos a *C. tala*. El presente estudio fue realizado para intentar identi-

car IgE unida al polen de *C. tala* por inmunoblot usando un espectro de sueros de pacientes hipersensibilizados. El tipo de alérgenos específicos *C. tala* con sus especies de polen predominantes se describieron mediante estudios de inhibición.

Tratamiento Estadístico de datos: Las diferencias estadísticas entre los resultados de este estudio fueron estimadas usando el test t para datos no apareados y análisis de regresión (Pearson correlations). Las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor de la p fue < 0.05 .

Aunque escasos informes previos han descrito que el polen de *C. tala* es un importante alérgeno en la población que habita en las áreas central y norte de Argentina (Weber, 2005; Teijeiro et al., 2002; Nitiu 2003, Nitiu et al., 2003), no se ha estudiado adecuadamente ni sus componentes alérgicos ni su frecuencia de sensibilización. Utilizando las técnicas de skin prick test, inmunodot y un ELISA indirecto hemos identificado sensibilización al polen de *C. tala*. Algunos pacientes también presentaron algún grado de reacción de la IgE a otros tipos de pólenes determinados por SPT e inmunodot, i.e.: *H. annuus*, *Prosopis* spp., *Eucalyptus* spp y *P. caldenia*, los cuales también están ampliamente distribuidos en la Argentina (Stupino et al., 2004; Teijeiro et al., 2002; Nitiu et al., 2003; Asturias et al., 1998). Entonces, por inmunoblot se determinó que el 31/75 (85%) de los pacientes sensibilizados presentaron reacción IgE contra dos bandas proteicas de aproximadamente 50-55 kDa. Estos componentes alérgicos fueron identificados en los pacientes sensibilizados que mostraron diferentes niveles de IgE que reacciona contra el extracto del polen de *C. tala*.

La potencia del extracto de polen de *C. tala* fue evaluado por test de inhibición de ELISA. Se demostró que se requería 50 ng de la propia proteína para inhibir la unión a la IgE. Además, también demostramos que esta unión de IgE al extracto de polen de *C. tala* fue altamente específica, ya que no se observó competición con los extractos de polen de *H. annuus* y *Prosopis* spp.

En nuestro estudio, pudimos observar que el pool de pacientes con IgE en suero que reacciona contra *Prosopis* spp. no muestra unión de IgE a cualquier componente de los extractos de polen de *P. caldenia*. Sin embargo, la ausencia de reacción cruzada entre IgE y las especies de *Prosopis* merecen futuras investigaciones. Finalmente, con el test de inhibición de ELISA los componentes de los alérgenos de *Prosopis* spp. y *H. annuus* no presentaron inhibición cruzada con los componentes del *C. tala*.

Por lo tanto, hemos identificado los componentes alérgicos del polen de *C. tala* como dos proteínas de 50 kDa y 55 kDa, las cuales no presentaron reacción IgE contra otros extractos polínicos distribuidos en las mismas áreas del *C. tala*. Aunque futuros estudios son necesarios, esta caracterización parcial podría constituir una alternativa diagnóstica para la preparación de inmunoterapia en los pacientes alérgicos al polen del *C. tala*.

En este trabajo interdisciplinario los aportes clínicos y de las ciencias básicas se complementen, para lograr aplicabilidad.

Nosotros pensamos que la identificación de este polen es un paso importante ya que podría contribuir a un mejor conocimiento de la palinología autóctona y su relación con las enfermedades alérgicas.

Bibliografía

1. Aalberse, R.C. (2000). Structural biology of allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106, 228-238.
2. Asturias, J.A., Arilla, M.C., Gomez-Bayón, N., Aguirre, M., Martínez, A., Palacios, R., et al. (1998). Cloning and immunological characterization of the allergen Hel a 2 (profiling) from sunflower pollen. *Molecular Immunology*, 35, 469-478.
3. Bradford, M.M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72, 248-254.
4. D'Amato, G., Spieksma, F.T., Liccardi, G., Jager, S., Russo, M., Kontou-Fili, K., et al. (1998). Pollen-related allergy in Europe. *Allergy*, 53, 567-578.

5. Durham, S.R., Gould, H.J., & Hamid, Q.A. (1997). Local IgE production in nasal allergy. *International Archives of Allergy and Immunology*, 113, 128-130.
6. Green, B.J., & Dettmann, M. (2004). Quantitative trends in airborne loads of *Celtis sinensis* pollen and associations with meteorological variables in a subtropical Australian environment. *Annals of Agricultural Environmental Medicine*, 11, 297-302.
7. Ibarrola, I., Sanz, M.L., Gamboa, P.M., Mir, A., Benahmed, D., Ferrer, A., et al. (2004). Biological characterization of glutaraldehyde-modified *Parietaria judaica* pollen extracts. *Clinical and Experimental Allergy*, 34, 303-309.
8. ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Steering Committee. (1998). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema ISAAC. *Lancet*, 351, 1225-1232.
9. Laemmli, U.K. (1970). Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T. *Nature*, 227, 680-685.
10. Nitiu, D.S. (2003). Annual, daily and intradiurnal variation of *Celtis* pollen in the city of La Plata, Argentina. *Aerobiología*, 19, 71-78.
11. Nitiu, D.S. (2006). Aeropalinologic analysis of La Plata City (Argentina) during a 3-year period. *Aerobiología*, 22, 79-87.
12. Nitiu, D.S., Mallo, A.C., & Romero, E.J. (2003). Quantitative aeropalinology in the atmosphere of Buenos Aires city, Argentina. *Aerobiología*, 19, 1-10.
13. Park, J.W., Ko, S.H., Kim, C.W., Jeoung, B.J., & Hong, C.S. (1999). Identification and characterization of the major allergen of the *Humulus japonicus* pollen. *Clinical and Experimental Allergy*, 29, 1080-1086.
14. Phipatanakul, W. (2005). Allergic rhinoconjunctivitis: Epidemiology. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 25, 263-281.
15. Puc, M. (2003). Characterisation of pollen allergens. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 10, 143-149.
16. Teijeiro, A., Granero, S., Murray, M.G., Sonaglioni, M.I., Gurne, Croce, J.S., et al. (2002). Posters: Aerobiology and allergens: Survey of air pollen during the pollen season in Cordoba, Argentina. *Allergy*, 57(Suppl. 73), 277-289.
17. Towbin, H., Staehelin, T., & Gordon, J. (1979). Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: Procedure and some applications. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 76, 4350-4354.
18. Viinanan, A., Munhbayarlah, S., Zevgee, T., Tseragmaa, T., Narantsetseg, L., Naidansuren, T.S., et al. (2005). Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and allergic sensitization in Mongolia. *Allergy*, 60, 1370-1377.

¿Existen diferencias en la percepción de la disnea que reflejen el grado de severidad del Asma?

Are there differences in the perception of breathlessness that reflect the degree of severity of asthma?

Ferace Marco, Arab Dora *

■ Resumen

Introducción: La percepción de la disnea se correlaciona escasamente con el grado de severidad del asma. **Objetivo:** Determinar la relación entre la percepción y valores espirométricos en pacientes asmáticos y determinar los de riesgo. **Material y método:** Cuarenta y nueve pacientes asmáticos pertenecientes al Departamento de Alergia e Inmunológico del Hospital Córdoba. Se les realizó espirometría basal, post placebo y post broncodilatador, aplicando en cada caso la escala visual análoga de Borg para evaluar la percepción de la disnea. **Resultados:** De los 49 pacientes, 16 fueron hombres y 33 mujeres. Según GINA 2000 se clasificaron en asma leve intermitente (1) 9 (18%), asma moderada persistente (2) 8 (16%), asma moderada persistente (3) 16 (33%) y asma grave persistente 16 (33%). Los paciente GINA I el 89% percibieron su disnea como moderada a severa, los GINA II, el 50% percibieron su disnea como ligera, los GINA III, el 56% percibieron se disnea a como moderada y los pacientes GINA IV el 19% como disnea severa. **Conclusión:** la escala visual de Borg no se correlaciona con el grado de severidad del asma por lo que es necesario realizar espirometrías periódicas en los apacientes asmáticos para evitar sobremedicación (hiperperceptores) o exacerbaciones severas (hipoperceptores).

■ Summary

Introduction: The perception of dyspnea is poorly correlated with the degree of severity of asthma. **Objective:** To determine the relationship between perception and spirometric values in patients with asthma and determine risk. **Material and Methods:** Forty-nine asthmatic patients belonging to the Department of Allergy and Immune Hospital Córdoba. Spirometry was performed at baseline, after placebo and after bronchodilator, applying in each case the Borg visual analog scale to assess the perception of breathlessness. **Results:** Of 49 patients, 16 were males and 33 females. According to GINA 2000 were classified mild intermittent asthma (1) 9 (18%), moderate persistent asthma (2) 8 (16%), moderate persistent asthma (3) 16 (33%) and severe persistent asthma 16 (33%). Patients GINA I saw his 89% as moderate to severe dyspnea, the GINA II, 50% perceived dyspnea as their light, GINA III, 56% were perceived dyspnea as moderate and 19% patients GINA IV as dyspnea severe. **Conclusion:** Borg visual scale does not correlate with the degree of severity of asthma is therefore needed in the regular feed spirometries asthmatics to avoid overmedication (hiperperceivers) or severe exacerbations (hipoperceivers).

■ Para citar este artículo:

Marco Ferace, Dora Arab. ¿Existen diferencias en la percepción de la disnea que reflejen el grado de severidad del Asma?. *Alerg Immunol Clin* 2008; 26(2-3):58-61.

* Departamento de Alergia e Inmunología. Hospital Córdoba
marcoferace@yahoo.com.ar
dorarab@hotmail.com.ar

■ Palabras Clave:

Disnea, percepción, asma

■ Key Words:

Dyspnea, perception, asthma

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por síntomas episódicos o permanentes asociado a obstrucción bronquial variable. La disnea es la experiencia de disconfort respiratorio, comprende distintas sensaciones cualitativas que pueden variar en intensidad. Al igual que el dolor estas experiencias sensoriales se originan de la interacción entre factores psicológicos, sociales

y medioambientales. (1) La percepción de los síntomas respiratorios es subjetiva y varía ampliamente entre los individuos (2). Una gran proporción de pacientes asmáticos muestran poca percepción del estado de su sistema respiratorio (3) (4) (5). Una amplia variedad de factores han sido propuestos para explicar la discrepancia entre estado pulmonar y reportes subjetivos de los síntomas, incluyendo sexo, edad, severidad del asma, exacerbaciones recurrentes, incremento de eosinófilos en esputo, comorbilidades siquiátricas (ansiedad, pánico, depresión), y personalidad variable.(6) Varios trabajos han examinado los posibles mecanismos que participan en la percepción de la disnea enfocándose sobretudo en los niveles periféricos del sistema respiratorio.(7) Algunos estudios usando potenciales evocados relacionados a la respiración han sugerido que el déficit en el procesamiento neuronal de la información perceptual en pacientes asmáticos guardan relación con la percepción de la disnea(8)(9), este podría ser el mecanismo de base de la percepción de la disnea. Aunque el rol principal del procesamiento central de la información sensorial ha sido realizado poco se conoce acerca de las estructuras corticales involucradas en este. Un fallo en la percepción de la severidad de la broncoconstricción puede resultar en la tardanza de solicitar ayuda y una inadecuada utilización de la medicación efectiva pudiendo conducir en casos severos a muertes evitables. (10).

Objetivo

Determinar la relación entre la percepción de la disnea y los valores espirométricos en pacientes asmáticos según su severidad.

Detectar los pacientes de riesgo posibilitando un seguimiento y tratamiento acorde a sus necesidades, considerando aún los casos en que carecen de percepción de la necesidad.

Material y Método

Se estudiaron 49 pacientes asmáticos (GINA 2000), pertenecientes al Departamento de Alergia e Inmunología del Hospital Córdoba. Fueron seleccionados pacientes de ambos sexos, en un rango de edad comprendido entre 16 y 77 años. A todos se le realizó espirometría, la modalidad

utilizada fue, una espirometría basal, otra post placebo, y una última post broncodilatador. A estos se le aplicó la escala visual análoga de Borg con modalidades basal, post placebo, y post broncodilatador.

Escala de Borg

Máxima	10.0
Muy, muy severa	9.0
	8.0
Muy severa	7.0
	6.0
Severa	5.0
Algo severa	4.0
Moderada	3.0
Ligera	2.0
Muy ligera	1.0
Muy, muy ligera	0.5
Nada de Disnea	00

Los parámetros tomados fueron: antecedentes tóxicos, alérgicos asociados, familiares alérgicos, años de evolución, laboratorio de rutina, IgE sérica total, testificación para aeroalergenos, y clasificación de disnea según el MCR.

Los criterios de exclusión fueron otras patologías respiratorias y cardíacas.

ESCALA DE MEDICIÓN DE LA DISNEA DEL BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC)

Grado 0: Disnea esperable por las características de la actividad, como un esfuerzo extremo.

Grado 1: Incapacidad de mantener el paso de otras personas cuando suben escaleras o cuestas ligeras.

Grado 2: Incapacidad de mantener el paso por terreno llano con otras personas de la misma edad y constitución.

Grado 3: Aparición de disnea durante la realización de actividades como subir un piso o caminar 100m en llano.

Grado 4: Disnea de reposo durante la realización de las actividades de la vida diaria.

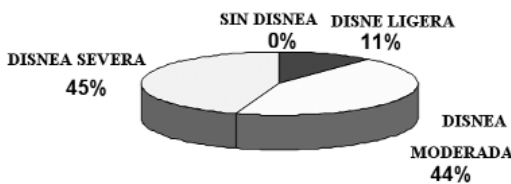
Resultados

De los 49 pacientes, 16 fueron hombres y 33 mujeres. Se clasificaron según las guías GINA en asma leve intermitente (GINA I): 9 (18%), asma leve persistente (GINA II): 8 (16%), asma moderada persistente (GINA III): 16 (33%) y asma grave persistente (GINA IV): 16 (33%).

La percepción de la disnea se clasificó en el rango: nada de disnea a ligera: 2 (4%), moderada a algo severa: 7 (14%), severa a muy severa: 26 (53%) y máxima: 14 (29%) independiente de la severidad del asma.

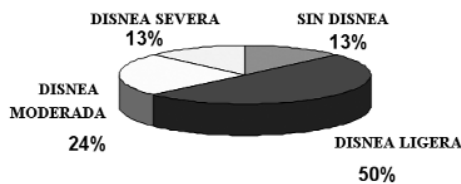
Los pacientes que se encuentran dentro de la clasificación GINA I el 89% percibió su disnea moderada a severa.

Percepción de Disnea Pacientes GINA I



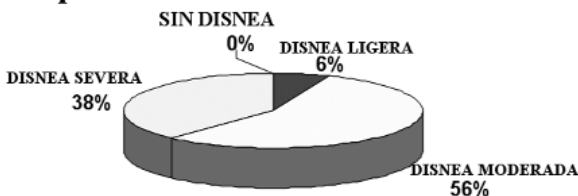
Mientras que los pacientes GINA 2 el 50% percibieron disnea ligera.

Percepción de Disnea Pacientes GINA II



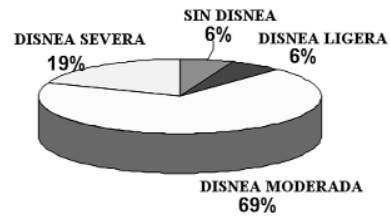
Los pacientes GINA III el 56% percibieron disnea moderada.

Percepción de Disnea Pacientes GINA III



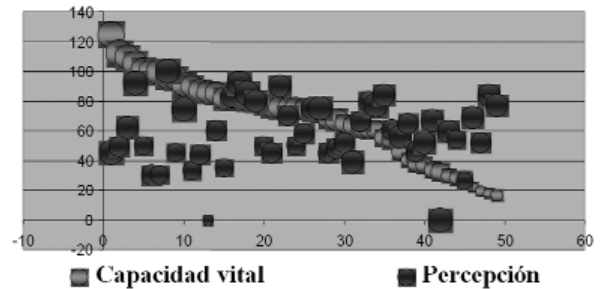
Por último sólo el 19% de los pacientes GINA IV señalaron disnea severa.

Percepción de Disnea Pacientes GINA IV



Se encontró mayor relación entre la percepción de los pacientes con asma leve persistente y moderada persistente y menor relación entre los pacientes con asma leve intermitente y grave persistente. Como muestra la dispersión del gráfico a medida que disminuye la capacidad vital de los pacientes la percepción de la disnea no refleja la misma tendencia, presentando valores relativamente constantes.

DISMINUCION DE LA CAPACIDAD VITAL VS. PERCEPCION



Discusión

Los resultados de este trabajo muestran que los pacientes con asma de grado más severo perciben menos la disnea que los pacientes con asma leve. Bijl-HoflandID y col (3) concluyen en su trabajo que el bajo nivel de FEV1 y la alta respuesta bronquial están asociadas con un bajo nivel de percepción de la broncoconstricción, sugiriendo que los hipoperceptores tienen más tendencia a presentar asma severo. Burki y col (11) hallaron que los pacientes asmáticos parecen detectar la resistencia inspiratoria en menor grado que los sujetos no asmáticos. Turcotte y Col

reportaron una percepción disminuida de los asmáticos debida a una adaptación temporal durante la disminución progresiva de su capacidad respiratoria (12). Los resultados del trabajo de Stravinskaitė y col (2), muestran la relación entre percepción de la disnea y respuesta bronquial, los hipoperceptores muestran una mayor respuesta bronquial que los hiperperceptores, sin embargo los no perceptores mostraron una respuesta bronquial más severa que los normoperceptores y los hiperperceptores a la metacolina, datos que se correlacionan con varios estudios que muestran que los pacientes con respuesta bronquial aumentada tienen poca percepción (13). Rasmi M y col (14) en su trabajo demuestran que los pacientes con baja percepción de la disnea presentan asma de larga duración, es mayor el número de mujeres, bajo consumo diario de beta 2 agonistas, mayor concurrencia a servicios de emergencia, hospitalizaciones, ataques de asma casi fatales y muertes.

Conclusión

La escala visual análoga de Borg es útil para evaluar que la percepción de la disnea (sensación subjetiva) no se relaciona con el grado de severidad del asma. Como con-

secuencia es necesario realizar a los pacientes asmáticos espirometrías periódicas con el objetivo de evitar sobremedicación (hiperperceptores) o exacerbaciones severas (hipoperceptores) que pongan en peligro su vida. Siendo de utilidad implementar la escala de Borg y la espirometría en forma conjunta para detectar los pacientes de riesgo; los que refieren disnea teniendo espirometría normal o los que presentando patrones espirométricos obstructivos severos no perciben dificultad respiratoria.

Los pacientes con baja percepción de la disnea tienen un riesgo incrementado de hospitalizaciones, ataques severos e incluso muerte por asma.

La medición de la percepción debe ser realizada en forma periódica en todos los pacientes con asma para identificar el grupo de alto riesgo. Este debe ser monitorizado y alertado de su condición, capacitándole para reconocer los síntomas precoces, utilizar la medicación correcta o solicitar asistencia médica a tiempo.

"Existe una tendencia de los pacientes asmáticos a sobreestimar el control, subestimar la severidad y a aceptar los síntomas y las limitaciones como consecuencia inevitable de su enfermedad"

Bibliografía

- American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:321-340
- Stravinskaitė K, Malakauskas K, Sitkauskienė B, Sakalauskas R. Perception of dyspnea in asthmatics with normal lung function. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41 (9): 747-753
- Bijl-Hofland I D, Cloosterman S G M, Folgerin H, Akkerman R P, Van Schayck. Relation of the perception of airway obstruction to severity of asthma. *Thorax* 1999; 54: 15-19
- Rubinfeld AF, Pain MCF. Perception of asthma. *Lancet* 1976; 1: 882
- Nguyen B-P, Wilson SR, German DF. Patients' perceptions compared with objective rating of asthma severity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 209-15
- Kendrick AH, Higfgs CMB, Whitfield MJ, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patient treated in general practice. *BMJ* 1993; 307: 422-4
- Von Leupoldt A, Dahme B. Cortical Substrates for the Perception of Dyspnea. *Chest* 2005; 128: 345-354
- Davenport PW, Cruz M, Stecenko AA. Respiratory-related evoked potentials in children with life-threatening asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1830-1835
- Webster KE, Colrain IM. P3-specific amplitude reductions to respiratory and auditory stimuli in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 47-52
- Rao AB, Gray D. Breathlessness in hospitalized adult patients. *Postgrad Med J* 2003; 79:681-685
- Burki NK, Mitchell K, Chaudhary BA. The ability of asthmatics to detect added resistive loads. *Am Rev Respir Dis* 1993; 117: 717-724
- Turcotte H, Boulet L-P. Perception of breathlessness during early and late asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 514-518
- Otonalli R, Rosi E, Romagnoli I, Rnchi MC, Lanini B, Grazini M. Perception of bronchoconstriction and bronchial hyper-responsiveness in asthma. *Clin Science* 2000; 98: 681-687
- Rasmi Magadle, Noa Berar-Yanay, and Paltiel Weiner. The risk of Hospitalization and Near-Fatal and Fatal Asthma in Relation to the Perception of Dyspnea

Relación entre alergia y recurrencia de sibilancias a largo plazo en niños con bronquiolitis por virus respiratorio sincicial antes de los 13 meses de edad

Relationship between allergy and recurrence of wheezing in children with bronchiolitis by respiratory syncytial virus before 13 month of age

De la Roza Mariana*, Moreno Laura*, Quiroga Daniel*, Mosca Liliana **, Orellana Julio***.

■ Resumen

Introducción. La relación entre predisposición genética, exposición a infecciones virales y alérgenos en edades tempranas de la vida, y recurrencia de sibilancias (RS) representa un dilema aún sin resolver. **Objetivos:** Analizar si existe asociación entre la RS a largo plazo y presencia de alergia en niños hospitalizados con bronquiolitis por virus respiratorio sincicial (VRS) antes de 13 meses de edad. **Población y Método:** A 18 pacientes previamente sanos que requirieron internación por infección por VRS antes de los 13 meses de edad se los evaluó luego de 4 años identificando RS y condición alérgica (Ig E total, eosinofilia, pruebas cutáneas (PC), antecedentes de asma/atopía). **Resultados:** Del total de la muestra, 13 (72%) presentaron RS. La sensibilización alérgica (PC positivas) se evidenció en 10 (55%) de ellos, 7 correspondieron a aeroalérgenos y 3 a alimentos. Ninguno presentó dermatitis atópica. Los pacientes con RS presentaron PC positivas con mayor frecuencia ($p=0,01$; $OR=2,7$; $IC95\%=1,43-11,9$), que los asintomáticos. Tabaquismo, lactancia materna y edad de infección por VRS, no mostraron asociación con la condición alérgica ni con la recurrencia de sibilancias. **Conclusiones:** En nuestra población se evidenció asociación entre sensibilización alérgica a aeroalérgenos y recurrencia de sibilancias. La elevada prevalencia de RS podría explicarse por sinergismo entre infección por VRS y alergia. Estos resultados deberían ser validados con un estudio de cohorte que evite posibles sesgos de selección.

■ Summary

Introduction. The relationship between genetic predisposition, viral infections and exposure to allergens in early life, and recurrent wheezing (RW) represents a dilemma still unresolved. **Objective:** To evaluate whether there is an association between the long-term RW and presence of atopy in children who had infection Respiratory Syncytial Virus (RSV) before 13 months of age. **Population and Method.** A 18 previously healthy patients who required hospitalization for RSV infection before 13 months of age were evaluated after 4 years identifying RW and atopy condition (IgE total, eosinophilia, skin test (ST), a history of asthma / atopy). **Results:** Of the patients studied 13 (72%) had RW. The atopy (Prick test +) was 55%. Seven to aeroallergens and 3 to aliments. And none Atopic dermatitis. Patients with RW presented positive ST more frequently than asymptomatic's ($p = 0.01$, $OR = 2.7$, $95\% CI = 1.43-11.9$). Smoking, breastfeeding and age of RSV infection showed no association with atopic condition or RW. **Conclusions:** In our population was evident an association between positive skin test to aeroallergens and recurrent wheezing. The high prevalence of RW could be explained by synergism between RSV infection and atopy. These results should be validated with a cohort study to avoid possible selection bias.

Para citar este artículo:

Mariana De la Roza , Laura Moreno, Daniel Quiroga, Liliana Mosca, Julio Orellana. Relación entre alergia y recurrencia de sibilancias a largo plazo en niños con bronquiolitis por virus respiratorio sincicial antes de los 13 meses de edad. *Alerg Immunol Clin* 2008; 26(2-3):62-69.

*Cátedra de Clínica Pediátrica. FCM. UNC. **Laboratorio de Inmunología y ***División de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños Santísima Trinidad de Córdoba.

Correspondencia: pokerore@yahoo.com.ar

■ Palabras Clave:

Atopia- Sibilancias- Virus Respiratorio Sincicial

■ Key Words:

Atopy-wheezy-Respiratory Syncytial Virus

Introducción

La asociación entre infección por Virus Respiratorio Sincicial (VRS) en los primeros años de la vida y el desarrollo de sibilancias recurrentes (SR) en la infancia ha sido bien documentada con una ocurrencia entre el 42-71% de los casos (1,2). Si bien existen amplias referencias sobre la relación entre infección temprana por VRS y desarrollo de alergia con sensibilización a aeroalergenos y cuadros de sibilancias (2, 3, 4), muchos autores han documentado lo contrario (5, 6, 7). Así, en la gran mayoría de los casos, las sibilancias posteriores a infecciones virales serían transitorias, dejando de presentarse con la edad (8).

Estudios epidemiológicos han contribuido a identificar distintos fenotipos de niños sibilantes así como a establecer relaciones sobre la complicada asociación entre susceptibilidad genética, estímulos ambientales, asma y alergia (9). Así Sears y col (10), en un estudio poblacional en Nueva Zelanda, incluyeron 613 sujetos desde los 9 años, llevando a cabo un seguimiento hasta los 26 años de edad. Sus principales observaciones muestran que 51% reportó la presencia de sibilancias en más de una ocasión. Una tercera parte de ellos remitieron sus síntomas completamente a la edad de 26 años y un 12% reactivó su clínica luego de una remisión en la adolescencia. Aquellos en los que persistieron los síntomas, presentaron sensibilidad a alérgenos de gato y polvo ambiental, con disminución de la función pulmonar (VEF₁) e hiperreactividad bronquial. Por otra parte, la edad temprana de presentación de los síntomas se relacionó con la reactivación de los síntomas en edad adulta.

A diferencia de éste y otros trabajos en donde los pacientes ingresaron al estudio a partir de la presentación de un signo de asma y desde los 7 ó 9 años de edad, la

cohorte de Tucson (11) incluyó 1200 niños sanos incorporados a la cohorte desde el nacimiento. A partir del seguimiento longitudinal de los mismos, a los que se les realizó función pulmonar desde edades muy tempranas, se ha podido documentar la variabilidad intra e ínter subjetiva del síndrome asmático, arribándose a conclusiones interesantes. Entre otras, que el déficit en la función pulmonar observada en los niños que persistieron con sibilancias, en realidad comenzaron luego del desarrollo de los primeros síntomas (sibilantes persistentes). Y, por el contrario, aquellos niños que presentaron disminución de la función pulmonar al nacimiento dejaron de tener síntomas a los 4-6 años de edad (sibilantes transitorios). De todos ellos, los que persistieron con sibilancias a los 13 años de edad presentaban antecedentes familiares alérgicos positivos (12). Un índice de predicción de asma (IPA) fue diseñado a partir de esta cohorte por Castro Rodríguez y col (13) para ser aplicado a niños de 3 años con sibilancias ofreciendo un valor predictivo positivo para asma de 47,5% a 51,5% entre edades de 6 a 13 años. Las modificaciones introducidas por Guilbert y col (2004) (IPAm) incorporaron datos de sensibilización alérgica (aeroalergenos y alimentos) con la posibilidad de ser aplicado a niños desde los 2 años de edad (14). Así, el IPAm quedó constituido por la presencia de por lo menos 1 criterio mayor (historia familiar de asma o personal de dermatitis atópica o sensibilización a ? 1 aeroalergeno) o 2 de 3 criterios menores (sensibilización a alimentos como leche, huevo y maní, sibilancias sin resfriós y eosinofilia).

En relación a la presencia de infecciones virales en la patogenia de los fenotipos sibilantes, Piedimonte y col (15), demostraron la falta de correlación entre infecciones leves por VRS y la presencia de alergia. En el mismo sentido el grupo de Johnston y col, observó que el predominio de la respuesta de citoquinas Th₂ (relacionada a reacciones alérgicas) parecería estar asociada a la severidad de la infección por VRS, mientras que la respuesta Th₁ conduciría a una eliminación viral más efectiva y a formas más leves de la enfermedad. A pesar de que el virus por sí mismo genera habitualmente una respuesta Th₁, en niños predispuestos, una deficiencia parcial de esta última podría contribuir a la severidad de la enfermedad. En este caso, la

propia infección por VRS podría constituirse en un "marcador", reflejando una predisposición del individuo para inducir sibilancias en edades tempranas de la vida y/o asma en edades posteriores (16,17).

La hipótesis de la higiene intentó explicar la asociación positiva entre el "moderno estilo de vida" y el aumento en la prevalencia de enfermedades alérgicas y asma en países de máximo desarrollo, por la disminución en la exposición a microorganismos (baja estimulación de la vía Th₁), entre otros factores (18). Si bien sus desarrollos teóricos no han sido corroborados en estudios experimentales, tal vez el momento de la exposición a microorganismos juegue un rol crítico: antes de la sensibilización, protegiendo la generación de alergia y después de la misma, contribuyendo a la exacerbación del fenotipo atópico (11).

La gran discrepancia entre los resultados observados en las publicaciones podría obedecer a diferencias en los diseños de los trabajos, variables de confusión no contempladas, sesgos de estrato clínico, diseños retrospectivos, así como características genético/raciales de cada población.

En nuestro medio, estudios reportados no han demostrado asociación entre recurrencia de síntomas respiratorios e infección por VRS en menores de 3 años de edad (19). Sin embargo, nuestra observación clínica muestra una alta prevalencia de alergias entre los niños con sibilancias recurrentes menores de 5 años de edad que registran, a su vez, alguna infección viral entre sus antecedentes. En este trabajo nos propusimos analizar la relación entre alergia y la presencia de sibilancias recurrentes en pacientes de 4 años de edad que padecieron hospitalización por infección respiratoria aguda baja por VRS antes del año de edad.

Población y Método

Diseño. Estudio prospectivo, analítico de corte transversal.

Población. Se estudiaron niños, previamente sanos, del "Protocolo de Seguimiento de pacientes con VRS de la División de Neumonología del Hospital Niños de Córdoba" que presentaron infección respiratoria por VRS entre 1 y 13 meses de edad entre los años 2002-2003 (20) a quienes se los evaluó a los 4 años de su primera infección. Fueron excluidos aquellos cuyos padres se negaron a con-

currir, o cambiaron su domicilio siendo difícil su localización, pacientes con diagnóstico de reflujo gastroesofágico o alguna enfermedad crónica no evidenciada previamente, así como fallecidos por cualquier causa.

Se interrogó sobre edad de la primera infección por VRS, antecedentes familiares de asma o alergia (eczema, rinitis y alergias medicamentosas o alimentarias), personales de alergia (rinitis, dermatitis y alergias alimentarias o medicamentosas), presencia de fumadores en la casa o de la madre durante el embarazo y lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses. Se registró, además, presencia de cuadros de sibilancias posteriores al primer ingreso y su frecuencia hasta el momento del reclutamiento, manifestación actual de rinitis alérgica e internaciones por cuadros respiratorios conformando una base de datos de la División de Neumonología Pediátrica. Otro investigador en la División de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños, a ciegas con los datos anteriores, realizó anamnesis y examen físico para identificar dermatitis atópica y excluir otras causas de sibilancias. Se solicitó hemograma (con recuento de eosinófilos) y dosaje de Ig E total en el laboratorio de Inmunología del Hospital de Niños. Se practicaron estudios de sensibilidad alérgica mediante Pruebas Cutáneas (PC) para Dermatofagoides Pteronísimus, Dermatofagoides Farinae, Blomia Tropicales, Polvo de Habitación, Mezcla de Hongos Anemófilas, Leche, Trigo, y Huevo. Se usaron antígenos de Laboratorio Allergo Pharma Argentina.

Variables de exposición: Se interpretó como "*Sensibilización alérgica positiva*" a la presencia de por lo menos uno de los Prick test cutáneos analizados positivos.

Variable de resultado: "*Sibilancias recurrentes*" presentes: paciente que presentó 2 o más cuadros de sibilancias además del motivo del ingreso; en todos los casos se aceptó que presentaron sibilancias si requirieron el uso de broncodilatadores para su tratamiento.

Variables de control: edad en el momento de la primera infección viral (meses), lactancia materna exclusiva hasta 6 meses de edad, hábitos hacia el tabaco (embarazo y ambientales) y por lo menos un familiar directo con enfermedad alérgica (asma, medicamentos o alimentos), antecedentes personales de alergia, eosinofilia mayor a 400

cel/ml, inmunoglobulina E elevada más de 2 DS del valor normal para la edad

Enmascaramiento: La interpretación de los test cutáneos fue realizada por un investigador a ciegas de los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes.

Procedimientos específicos del estudio: Determinaciones de Pruebas Cutáneas. Se realizaron mediante técnica de Prick Test para Dermatofagoides Pteronísimus, Dermatofagoides Farinae, Blomia Tropicalis, polvo de Habitación, mezcla de hongos anemófilos, leche de vaca, trigo, y huevo, según técnica estandarizada en la División de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños, por profesional entrenado previo consentimiento informado de los responsables del paciente. Determinación de Inmunoglobulina E total mediante técnica de ELISA y recuento de eosinófilos a partir de sangre periférica.

Análisis estadístico

Se realizó análisis bivariado objetivando la asociación entre la variable de exposición y la de resultado por medio de test de Fisher y ANOVA según corresponda. Se adoptó un nivel de significación $0,05$. Se utilizó Epi Info 2000.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por la Comisión Científica del Comité de Capacitación y Docencia del Hospital. Se solicitó a los responsables de los pacientes su autorización para participar (Consentimiento informado).

Discusión

Los resultados de este trabajo muestran que los pacientes con asma de grado más severo perciben menos la disnea que los pacientes con asma leve. Bijl-HoflandID y col (3) concluyen en su trabajo que el bajo nivel de FEV1 y la alta respuesta bronquial están asociadas con un bajo nivel de percepción de la broncoconstricción, sugiriendo que los hipoperceptores tienen más tendencia a presentar asma severo. Burki y col (11) hallaron que los pacientes asmáticos parecen detectar la resistencia inspiratoria en menor grado que los sujetos no asmáticos. Turcotte y Col reportaron una percepción disminuida de los asmáticos

debida a una adaptación temporal durante la disminución progresiva de su capacidad respiratoria (12). Los resultados del trabajo de Stravinskaité y col (2), muestran la relación entre percepción de la disnea y respuesta bronquial, los hipoperceptores muestran una mayor respuesta bronquial que los hiperperceptores, sin embargo los no perceptores mostraron una respuesta bronquial más severa que los normoperceptores y los hiperperceptores a la metacolina, datos que se correlacionan con varios estudios que muestran que los pacientes con respuesta bronquial aumentada tienen poca percepción (13). Rasmi M y col (14) en su trabajo demuestran que los pacientes con baja percepción de la disnea presentan asma de larga duración, es mayor el número de mujeres, bajo consumo diario de beta 2 agonistas, mayor concurrencia a servicios de emergencia, hospitalizaciones, ataques de asma casi fatales y muertes.

Resultados

De un total de 70 pacientes con criterios de inclusión, 29 (41%) aceptaron participar; 6 fueron excluidos por presentar otras patologías asociadas: Enfermedad pulmonar crónica post infecciosa (1), Desnutrición severa (1) y Reflujo Gastroesofágico (4). Un paciente se negó a participar y otro fallece antes del reclutamiento (muerte súbita). La muestra quedó constituida por 21 casos de los cuales 18 completaron todos los requisitos del estudio (clínicos y de laboratorio).

La edad media registrada fue 53 ± 5 meses, rango entre 48-72 meses, sin predominio de género (9 masculinos).

Del total de pacientes, 13 (72%) continuaron con sibilancias hasta el momento de la evaluación (4 años después de la infección por VRS).

Más de un tercio de los pacientes vivían en condiciones de tabaquismo pasivo (7/18) y en 4 se verificó tabaquismo durante el embarazo. La lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de vida se sostuvo en solo 5 (27%). La figura 1 muestra la distribución de las características identificadas. Se observó una elevada prevalencia de los elementos considerados en la evaluación de condición alérgica según Índice de predicción de Asma modificado

(IPAm) en ambos grupos (eosinofilia, IgE total elevada y pruebas cutáneas positivas). Seis pacientes (33%) presentaron rinitis alérgica siendo la manifestación clínica alérgica predominante (ninguno evidenció dermatitis).

La Tabla No1 muestra la distribución de pacientes en relación a los resultados obtenidos de la testificación. Observamos que 10 de ellos (55%) presentaron sensibilización positiva en las pruebas cutáneas, de los cuales 7 fueron positivos a aeroalergenos y 3 a alimentos. Siendo un paciente sensible al trigo el único del grupo que no presentó sibilancias.

En el análisis bivariado (tabla No2) se observa la distribución de las características analizadas en ambos grupos (sibilantes y no sibilantes). Solo hubo diferencias significativas en las pruebas cutáneas ($p=0,01$ -RR: 2,7-IC95%:1,43-11,91).

Discusión

La sensibilización (pruebas cutáneas positivas) en nuestra muestra fue del 55% y mostró una relación significativa con la recurrencia de sibilancias. No encontramos asociación con la edad de la primo infección por VRS ni

con antecedentes familiares o personales de asma o atopía.

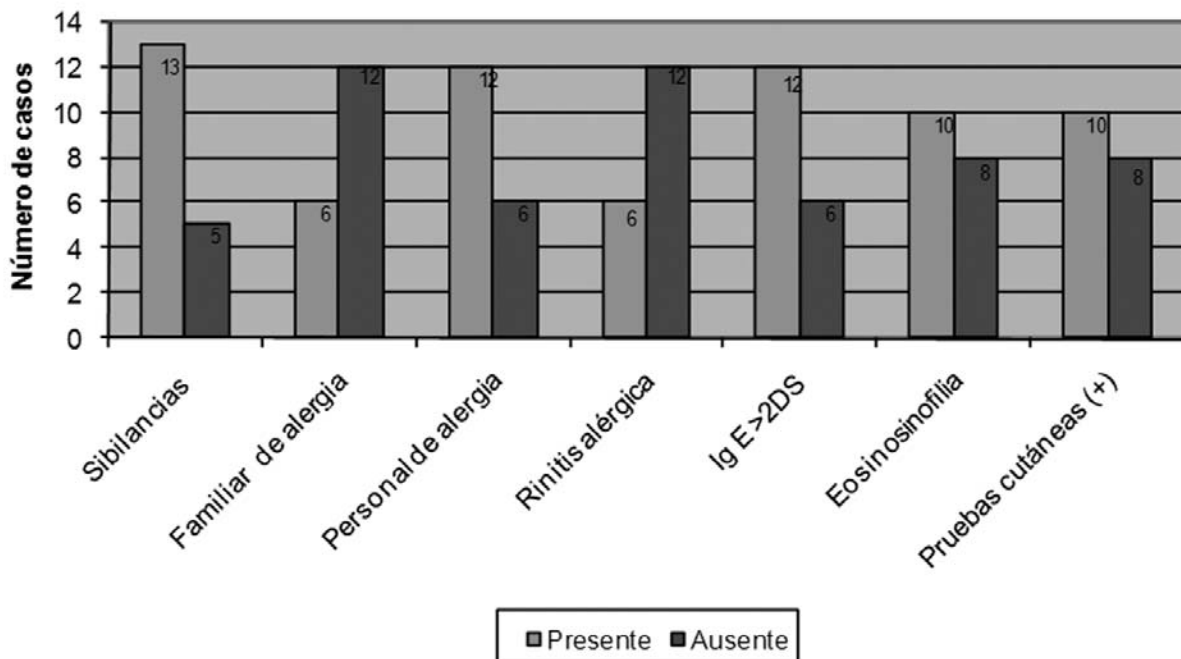
El porcentaje de pacientes con antecedentes familiares y personales es muy superior a valores referidos en la bibliografía (11-13%) (20). Esto podría significar un sesgo de selección ya que de todos los pacientes citados, concurren el 41%, probablemente los que necesitaban valoración por el especialista.

Si analizamos independientemente cada componente de las características del IPAm, verificamos que la asociación con sibilancias recurrentes solo se cumple en las pruebas de testificación cutánea.

Los tratamientos preventivos instaurados no respetaron las mínimas condiciones en cuanto a regularidad, dosis, técnica y tiempo de administración por lo que asumimos que ninguno recibió tratamiento para asma del lactante (datos no mostrados en resultados).

Como ya es conocido, las infecciones por VRS a edades tempranas de la vida serían desencadenantes de sibilancias recurrentes por diferentes mecanismos (7,8,15); pero si además en estos niños se asocian condiciones alérgicas favorables, podríamos observar una sinergia en pacientes genéticamente predispuestos, sobre todo en rela-

Figura 1: Distribución de las características identificadas en la muestra (n=18)



N=18			AEROALERGENOS***					ALIMENTOS***			Resultados
Nº	HIS *	S.S **	DER. PTER	DER FAR	POLVO HAB	BLO	MEZCLA HONGOS	LECHE	HUEVO	TRIGO	
1	8	-	2	2	8	-	-	2	-	-	+
2	18	-	-	-	-	-	-	10	-	-	+
3	18	-	8	18	8	8	-	-	-	-	+
4	2	-	-	-	-	-	-	3	-	-	+
5	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	10	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-
8	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	4	-	4	4	8	4	8	-	-	-	+
10	8	-	8	8	8	-	8	-	-	-	+
11	8	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
12	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	8	-	4	4	8	2	-	-	-	-	+
16	10	-	2	2	2	2	-	-	-	10	+
17	8	-	8	-	-	2	-	-	-	-	+
18	6	-	-	-	4	4	-	-	-	-	+
TOTAL POSITIVOS											10 (55%)
*HIS: Histamina - **SS: Solución Salina (control) - *** Resultados expresados en mm.											

Tabla 1: Resultados de las pruebas cutáneas (Prick test) para aeroalergenos y alimentos en los casos analizados

Características (n=18)	Sibilancias SI (n=13)	Sibilancias NO (n=5)	Significación	RR (IC- 95%)
Ant. familiar asma/alergia	5	0	P = 0.15	1.6 (1.06-2.5)
Ant. personal de alergia	10	2	P = 0.17	1,6 (0,72-3,86)
Ig E (UI/ml)	105±114	265 ± 258	P= 0.15	0.0 (0.09-2.15)
Eosinófilos (ce/l/ml)	565 ±722	309 ±187	P= 0.28	2.9 (0.44-3.25)
Pruebas Cutáneas positivas	9	1	P = 0.01*	2,7 (1.43-11,91)*
Madre fumadora	2	2	P = 0.29	0.6 (0.23-1.76)
Tabaquismo familiar	5	2	P =0.67	0.9 (0.54-1.78)
Lactancia Materna	3	2	P = 0.43	0.7 (0.36-1.69)
Edad de la infección viral**	4,3±1	3.2±1	P= 0.1	0.6 (0.05-7.25)
* valor significativo				
** Edad de la infección viral expresado en meses				

Tabla 2: Análisis divariado. Relación a la presencia o no de sibilancias recurrentes (SR) luego de 4 años de padecer Bronquiolitos por VRS.

ción a la sensibilización aeroalérgica. Conceptos sostenidos en trabajos como el de Sigurs y col. son coincidentes con nuestros hallazgos (3).

Si bien existiría algún sesgo de selección en nuestra muestra, los resultados son concluyentes en la asociación: sensibilización cutánea a aeroalergenos y sibilancias recu-

rrentes a los 4 años de edad. Probablemente en el seguimiento, un gran grupo de estos pacientes dejen de presentar sibilancias (mayores de 6-11 años) pero podríamos prever que un porcentaje significativo de los sibilantes alérgicos desarrollará síntomas persistentes (asma) en edades posteriores. Un seguimiento más prolongado, un tamaño muestral superior, así como valoraciones de inflamación pulmonar podría ofrecer nuevos elementos de juicio para establecer consideraciones diagnósticas y/o pronósticas de la enfermedad (24).

Conclusiones

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo muestran una alta prevalencia de sensibilización a aeroalergenos en los pacientes sibilantes recurrentes. La infección por VRS antes del año de edad, probablemente actúe de manera sinérgica con los alérgenos para resultar en un fenotipo sibilante a los 4 años de edad. Estos resultados deberían ser validados con un estudio de cohorte que evite posibles sesgos de selección.

Bibliografía

- Bont L, Aalderen van WMC, Kimpen JLL. Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1:221-7.
- Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus infection in infancy. *BMJ* 1982; 284:1665-9.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am. J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1501-7.
- Guilbert T, Morgan W, Zeiger R, Bachaier L, Martinez F. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allerg Clin Immunol* 2004; (114), 6:1282-7.
- Piedimonte G and Simoes EAF. Respiratory syncytial virus and subsequent asthma: one step closer to unravelling the Gordian Knot. *Eur Respir J* 2002; 20:515-7.
- Psarras S, Nikolaos G, Papadopoulos and Johnston S. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Pediatr Respir Rev* 2004; 5 (Supl A):S179-S184.
- Stein RT, D. Sherrill WJ, Morgan CJ, Holberg M, Halonen LM, Taussig AL, Wright and. Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541-5.
- Stein RT, Holberg CI, Morgan W et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different phenotypes in childhood. *Torax* 1997; 52:946-52.
- Patiño CM, Martinez FD. Interaction between genes and environment in the development of asthma. *Allergy* 2001; 56:279-86.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414-22.
- Martinez F, Wright A, Taussig L, Holberg C, Halonen M, Morgan W. Asthma and Wheezing in the first six years of life. *N Eng J M* 1995; (332):133-8.
- Taussig LM, Write AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan W and Martinez MD. Tucson Children Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 4(11):662-75.
- Castro Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care of med* 2000; 162:1403-6.
- Guilbert T, Morgan W, Zeiger R, Bacharier L, Boehmer S and col. Atopic characteristic of children with recurrent wheezing at risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1282-7.
- Piedimonte G. Neural mechanisms of respiratory syncytial virus-induced inflammation and prevention of respiratory syncytial virus sequelae. *Am. J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (3 Pt 2):S18-21.
- Psarras S, Nikolaos G, Papadopoulos and Johnston S. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Thorax*; 2001:115-17
- Wedde-Beer K, Hu C, Rodriguez MM, and Piedimonte G. Leukotrienes mediate neurogenic inflammation in

- lungs of young rats infected with respiratory syncytial virus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L1143-L1150
18. Yazdanbakhsh M, Kremsner P, Van Ree R. Review allergy, Parasites, and the Hygiene Hypothesis. *Science* April 2002; Issue 5567; 490-4.
19. Orellana JC, Centeno C, Lozano A: Asma en el lactante. *Boletín de Alergia e Inmunología Clínica SAIC*, Vol V;Nº1,1989,pg:25/9
20. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351:1225-32.
21. Moreno L, Krishnan J, Duran P, Ferrero F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006 Feb 21; 41(4):331-3
22. Henderson J, Hillard TN, Sheriff A, Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort Study *Paediatrics Allergy Immunology* 2005; 16:386-92.
23. Sociedad Argentina de Pediatría. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS BAJAS EN PEDIATRÍA. *Arch Arg Pediatr* 2004; Supl.1-22.
24. Castro M, Schweiner T, Yin DeClue H, Ramkumar T, Zeng J, Cohen R, Bacharier L. Cytokine response after respiratory Syncytial Virus bronchiolitis in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(4):726-32.

Determinación de valores de referencia para la técnica de oxidación de dihidrorhodamina 123 por citometría de flujo

Determination of reference values technique for the oxidation of dihidrorhodamina 123 by flow cytometry

Cristina Acosta* ; Adriana Cassinerio**; María Inés Pereira ***, Liliana Mosca***

■ Resumen

Introducción: La Enfermedad Granulomatosa Crónica es una inmunodeficiencia hereditaria en la cual la capacidad microbicida de las células fagocíticas está alterada debido a defectos en la enzima Nicotinamida dinucleótido fosfato oxidasa. El diagnóstico de esta enfermedad puede realizarse por citometría de flujo, demostrando una deficiente producción de intermediarios reactivos del oxígeno en los fagocitos mediante la prueba de Dihidrorhodamina 123. **Objetivo:** El propósito de este trabajo es determinar valores de referencia para la técnica la prueba de Dihidrorhodamina 123 por citometría de flujo en el Hospital de Niños. **Métodos:** Se evaluó el estallido respiratorio de neutrófilos en muestras pertenecientes a niños saludables (n=48), mediante las técnicas de Nitroblue de Tetrazolium y de Dihidrorhodamina 123. **Resultados:** Todas las muestras presentaron valores normales de Nitroblue de Tetrazolium. Los resultados de la técnica de Dihidrorhodamina 123 se expresaron en términos de Índice de Estimulación, cuyo promedio y desviación estándar fueron 27.6 ± 10.2 , y el intervalo de referencia de 10.1 a 57.8. **Conclusiones:** El intervalo de referencia para la técnica de Dihidrorhodamina 123 determinado en el Laboratorio del Hospital de Niños difiere de otros hallados en la bibliografía, ya que estos valores se ven afectados por condiciones técnicas propias y el tipo de citómetro utilizado.

■ Summary

Introduction: Chronic Granulomatous Disease is an inherited immunodeficiency in which the microbicidal capability of phagocytes is impaired due to defects in reduced Nicotinamide dinucleotide phosphate oxidase enzyme. Diagnosis of this disease can be made using flow cytometry, by performing the Dihidrorhodamine 123 assay, which clearly demonstrates a decrease in production of reactive oxygen intermediates. **Objective:** the aim of this study is determinate reference values for Dihidrorhodamine test in Immunology Laboratory of Children's Hospital. **Methods:** respiratory burst of neutrophils was evaluated in samples from healthy children (n=48) by Nitroblue of Tetrazolium and Dihidrorhodamine tests. **Results:** Nitroblue of Tetrazolium test revealed normal values in all samples. Values of Dihidrorhodamine assays were expressed as Stimulation Index, which means, standard error and reference interval were 27.6 ± 10.2 and 10.1-57.8 respectively. **Conclusions:** Reference values of Dihidrorhodamine 123 assay detected in Children's Hospital differs from other found in bibliography, since values are influenced by differences of technical conditions and type of cytometer employed.

Para citar este artículo:

Cristina Acosta, Adriana Cassinerio, María Inés Pereira, Liliana Mosca. Determinación de valores de referencia para la técnica de oxidación de dihidrorhodamina 123 por citometría de flujo. *Alerg Immunol Clin* 2008; 26(2-3):70-75.

* Bioquímica aspirante al título de Especialista en Inmunología del Colegio de Bioquímicos de Córdoba

** Bioquímicas del Laboratorio de Inmunología del Hospital de Niños

*** Bioquímica Jefe del Laboratorio de Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba. Ferroviarios 1250. (5000) Córdoba. Tel (0351) 4586475.

E-mail: cristinacosta68@hotmail.com

■ Palabras Clave:

Enfermedad Granulomatosa Crónica, estallido respiratorio, Dihidrorhodamina 123, Nitroblue de Tetrazolium

■ Key Words:

Chronic Granulomatous Disease, respiratory burst, Dihidrorhodamine 123, Nitroblue of Tetrazolium

Introducción

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por disminución o ausencia de producción de intermediarios reactivos del oxígeno (IRO) en las células fagocíticas, tales como anión superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), entre otros.(1-3) Este desorden hereditario poco frecuente, es causado por defecto en alguno de los componentes del complejo Nicotinamida dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) de los fagocitos, conocida como la enzima del "estallido respiratorio". (4-9) Las formas más frecuentes de esta patología son dos: la EGC ligada al cromosoma X (60% de los casos), debida a una mutación del gen que codifica para la glicoproteína gp91^{phox} y la EGC autosómica recesiva (30% de los casos), causada por una alteración en la proteína p47^{phox}.(1-3) Cualquiera sea el modo de herencia de esta enfermedad, las manifestaciones clínicas, que aparecen generalmente en la infancia, se relacionan con la falta de capacidad microbicida de los fagocitos frente a hongos y bacterias catalasa-positivas y con la formación defectuosa de granulomas.(1-3,10)

El diagnóstico de EGC se realiza demostrando ausencia o disminución de actividad de la NADPH oxidasa en neutrófilos cuando éstos son estimulados a producir el estallido respiratorio.(11) Una prueba comúnmente utilizada para este fin es la del Nitroblue de Tetrazolium (NBT).(11,12) En los últimos años, han cobrado importancia las técnicas de citometría de flujo que emplean diversas

sustancias para la evaluación del estallido respiratorio, siendo Dihidrorhodamina 123 (DHR 123) una de las más utilizadas.(11,13-15)

En los fagocitos normales, los productos de activación de la NADPH oxidasa, principalmente el H_2O_2 , oxidan al compuesto DHR dentro de la célula convirtiéndola en Rhodamina 123 (Rho 123), una sustancia fluorescente cuya señal es captada por el citómetro de flujo.(14-18)

La medición de la producción de peróxido de hidrógeno a través de DHR 123 es un método sensible y rápido, que presenta ventajas con respecto a la prueba de NBT, entre otras, la posibilidad de analizar un mayor número de células y obtener datos que sugieren el modo de herencia de la enfermedad.(17-20)

La interpretación de un resultado de laboratorio es un proceso de comparación que permite la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, por lo tanto, es fundamental contar con valores de referencia propios que contemplen tanto las características metodológicas como la población en estudio.

Este trabajo fue realizado con la finalidad de obtener valores de referencia para la prueba de DHR 123 en la población pediátrica, utilizando el citómetro de flujo Coulter XL del Laboratorio de Inmunología del Hospital de Niños de la ciudad de Córdoba, como parte del proceso de estandarización de la técnica para su implementación como método de rutina para el diagnóstico de EGC.

Materiales y métodos

DISEÑO

Se trata de un estudio observacional prospectivo de corte transversal.

MUESTRAS

Se utilizaron muestras de sangre de pacientes con solicitud de análisis prequirúrgicos, que concurrieron al Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la ciudad de Córdoba. Se confeccionó un cuestionario para la selección de pacientes, lo que permitió incluir en el estudio sólo muestras de niños que en el momento de obtención de la misma no presentaran fiebre, resfríos, infecciones u otras enfermedades inmunológicas o hematológicas. Se obtuvo para cada niño la autorización del padre o tutor a través de

la firma del consentimiento informado.

Para realizar el estudio se recolectaron 48 muestras de citológico (1 ml de sangre más 20 μ l de EDTA) pertenecientes a niños entre 1 mes y 16 años de edad; 29 varones y 19 mujeres. La toma de las muestras se realizó entre los meses de agosto de 2005 y noviembre de 2006.

MÉTODOS

El estallido respiratorio de los neutrófilos fue valorado en las 48 muestras de sangre mediante dos métodos: la prueba de NBT y la técnica de oxidación de DHR por citometría de flujo.

En primer lugar, se realizó la prueba de NBT a cada muestra como criterio de exclusión del protocolo de determinación de valores de referencia para la técnica de DHR, ingresando sólo aquellas que además de cumplir con los criterios generales, no presentaran valores anormales detectados mediante NBT, técnica habitualmente empleada por el laboratorio para la pesquisa de EGC.

Técnica de Reducción de Nitroblue Tetrazolium (NBT):

se incubaron 2 tubos: uno considerado control con 100 μ l de sangre entera más 100 μ l de solución de NBT (concentración final 0.61 mM) durante 8 minutos a 37° C, el otro con igual contenido del tubo anterior más Phorbol -12-Myristate -13 Acetate (PMA), concentración final 1.6 μ M, como tubo de estimulación. Seguidamente, se realizaron 3 frotis de cada tubo que fueron fijados con metanol, teñidos con Giemsa y observados al microscopio óptico a 100x. Se calculó el porcentaje de neutrófilos que redujo al NBT, identificados por la presencia de precipitado azul (formazán) en el citoplasma de la célula, en 100 células polimorfonucleares neutrófilos contadas en cada frotis.

Medición por citometría de flujo de la oxidación de

DHR 123: en tubos para citómetro se colocaron 4 ml de buffer de lisis (NH₄Cl 0,83 g% libre de calcio y magnesio) previamente templado a 37° C con 100 μ l de sangre entera. Después de 3 minutos de realizada la mezcla, se centrifugaron los tubos a 1400 rpm durante 3 minutos. Se desechó el sobrenadante de cada tubo y se lavó el *pellet* de leucocitos con 3 ml de buffer fosfato salino de lavado

(PBS). Seguidamente las células se resuspendieron en 1 ml de PBS (aproximadamente 2 x 10⁶ células/ml). Se prepararon dos tubos para cada muestra, en los que se incubaron 340 μ l de la suspensión celular con 5 μ l de catalasa (concentración final 1400U/ml) y 150 μ l de solución de DHR (concentración final 87 μ M) durante 5 minutos a 37° C. Posteriormente se agregaron 150 μ l de solución de PMA (3.54 μ M) al tubo de estimulación y 150 μ l de PBS al tubo control. Estos tubos fueron incubados durante 15 minutos a 37° C. Cumplido el tiempo de incubación, los tubos fueron inmediatamente analizados en un citómetro de flujo EPICS XL (Coulter) utilizando el software System II. Se identificaron los granulocitos de acuerdo a sus parámetros físicos en un gráfico dot-plot: tamaño (*forward scatter* - FS) versus granularidad (*side scatter* -SS-). La intensidad de fluorescencia emitida por la DHR en cada muestra se detectó en FL1. Se analizaron entre 1.000 y 7.000 eventos correspondientes a la ventana (*gate*) de neutrófilos durante 120 segundos.

Análisis estadístico

Los valores de referencia de la técnica de DHR fueron calculados como el límite inferior y el límite superior utilizando los percentilos 2.5 y 97.5, respectivamente. No se detectaron valores *outliers*. El coeficiente *r* de Spearman se utilizó para el cálculo del coeficiente de correlación de los IE con la edad y con el sexo de los pacientes respectivamente.

Resultados

Se evaluó el estallido respiratorio de neutrófilos en muestras de sangre de 48 pacientes prequirúrgicos del Hospital de Niños, mediante la prueba de NBT y la técnica de oxidación de DHR 123 por citometría de flujo.

En primer lugar, se realizó a cada muestra la prueba de NBT, que es la técnica habitualmente empleada por nuestro laboratorio para la evaluación del estallido respiratorio. Se tomaron como valores de referencia de esta prueba los citados en la bibliografía (85% de neutrófilos con presencia de precipitado).(12) Los resultados de la prueba de NBT de las 48 muestras analizadas se encontraron dentro del rango de referencia, por lo que todas ellas fueron

ingresadas al estudio del estallido respiratorio por la técnica de DHR 123.

Para la expresión de los resultados de la prueba de DHR se utilizó el IE, el cual se obtuvo dividiendo Intensidad de Fluorescencia Media (IFM) del tubo de estimulación por IFM del tubo sin estimulación. La fig.1 muestra los histogramas de la técnica de DHR de uno de los pacientes.

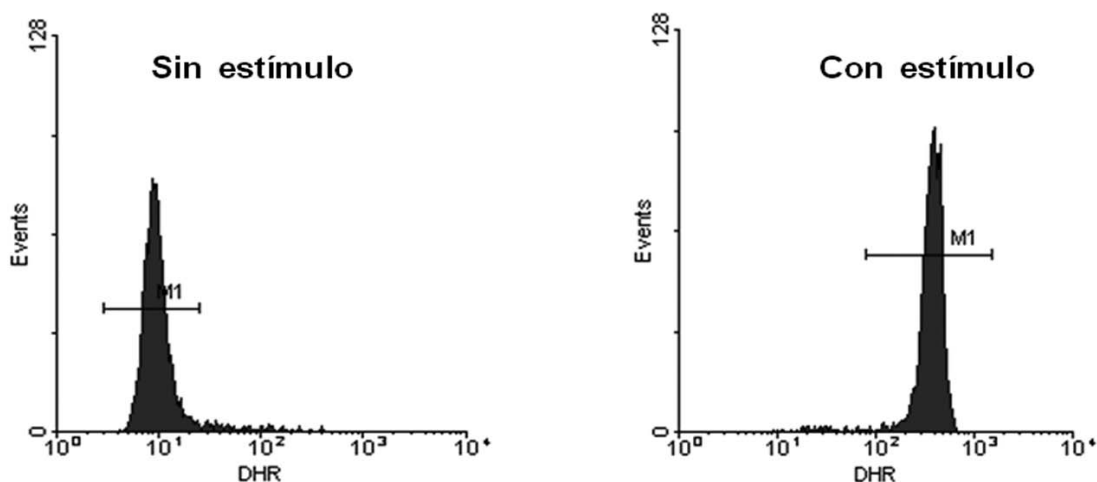
El promedio y la desviación estándar del IE de las muestras fue 27.6 ± 10.2 , con un intervalo de referencia de 10.1 a 57.8 (valor mínimo y máximo respectivamente).

Los valores de IE no correlacionaron con la edad ($r = -0.14$, IC al 95% = $-0.41-0.16$, $p=0.36$), ni con el sexo de los pacientes ($r = 0.02$, IC al 95% = $-0.27-0.31$, $p=0.88$). La tabla I presenta los datos de edad y sexo de los pacientes y resultados del ensayo de DHR de cada muestra.

Nº muestra	edad (años)	sexo	Índice de Estimulación (IE)	Nº muestra	edad (años)	sexo	(IE)
1	13	M	27.6	25	7	M	10.1
2	4	M	18.1	26	6	M	11.9
3	4	F	31.3	27	3	F	33.8
4	14	F	25.9	28	7	M	34.7
5	4	M	38.1	29	3	M	46.4
6	9	F	18.7	30	1	M	45.1
7	5	M	29.8	31	6	F	16.2
8	2	M	38.8	32	2	F	57.8
9	13	M	27.3	33	2	M	20.9
10	13	M	21.8	34	2	F	23.2
11	7	M	21.1	35	4	F	19.0
12	< 1	M	20.0	36	4	M	37.2
13	3	M	21.9	37	1	F	23.0
14	12	F	15.8	38	< 1	M	29.0
15	3	F	25.3	39	5	F	35.0
16	s/d *	M	32.5	40	16	M	40.6
17	< 1	M	33.3	41	7	M	38.0
18	4	M	23.1	42	6	F	34.2
19	6	M	12.5	43	6	F	41.2
20	11	M	15.9	44	13	M	39.6
21	1	M	17.4	45	12	F	19.0
22	12	F	28.2	46	10	F	24.3
23	7	F	25.0	47	3	F	36.5
24	3	M	18.4	48	14	M	20.7

Tabla I: Datos de edad, sexo e IE (Índice de Estimulación) obtenido para cada paciente / * s/d= sin datos

Figura I: Histogramas correspondientes a la muestra nº 41 en los que se observa el desplazamiento del pico de fluorescencia luego de la estimulación de los neutrófilos con PMA (derecha), con respecto a la señal fluorescente obtenida del tubo sin estimulación (izquierda)



Discusión

La evaluación del estallido respiratorio de neutrófilos por citometría de flujo a través de DHR 123, es un método sensible y rápido. Presenta ciertas ventajas con respecto a la prueba de NBT, ya que permite analizar un mayor número de células en corto tiempo, aporta datos que sugieren el modo de herencia de la enfermedad, y permite detectar con mayor precisión mujeres portadoras de EGC. Precisamente, en una experiencia previa en nuestro laboratorio (datos no mostrados), se detectaron mediante esta técnica dos pacientes con EGC ligada al X y tres mujeres portadoras en la misma familia. En los histogramas de los pacientes no hubo desplazamiento del pico pos-estimulación con respecto al pico basal; mientras que en el caso de las portadoras los histogramas mostraron dos picos pos-estimulación: uno de ellos sin desplazamiento, correspondiente a una población de neutrófilos afectados por la mutación genética, y otro con desplazamiento de la señal fluorescente dado por células normales que respondieron a la estimulación.

En el presente trabajo se determinaron los valores de referencia para la técnica de DHR por citometría de flujo en una población de niños saludables. El tamaño de la muestra superó ligeramente el valor mínimo ($n=40$) establecido en la guía C28-A2 de la CLSI (*Clinical And Laboratory Standards Institute*) para la determinación de intervalos de referencia. Los resultados de esta prueba fueron expresados en unidades arbitrarias de IE, para los que se determinó rango, promedio y desviación estándar. Los valores hallados están influenciados por condiciones técnicas establecidas en este laboratorio. Las diferencias que puedan existir con los valores de IE obtenidos en otros laboratorios pueden estar relacionadas al citómetro empleado en la valoración y a reactivos y condiciones de estandarización diferentes.

De hecho, el estudio realizado por Vowells y col muestra que la señal de fluorescencia de DHR en neutrófilos estimulados de un individuo normal se incrementa en

dos logaritmos con respecto al valor basal (sin estímulo), aumento que no fue alcanzado en ninguna muestra de nuestro análisis.⁽¹⁹⁾ El rango de IE hallado por Vowells para el grupo control fue de 85.2 a 264.6, marcadamente superior a los obtenidos en nuestro trabajo. ⁽¹⁹⁾ Esta diferencia destaca la importancia de determinar valores de referencia propios para el ensayo de DHR que se realiza en el laboratorio del Hospital de Niños.

En coincidencia con Emmendörffer y col, nosotros no encontramos correlación entre el resultado de la prueba de DHR y la edad o el sexo de los pacientes.⁽¹⁸⁾ Estos autores, además, no obtuvieron correlación con síntomas clínicos, ya que en su estudio incluyeron dentro de la población de referencia individuos con enfermedades infecciosas o inflamatorias de diversa severidad.⁽¹⁸⁾ En nuestro trabajo en cambio, se utilizaron muestras de niños que concurrían al Hospital para la realización de estudios previos a una cirugía, y se excluyeron pacientes con cuadros que, eventualmente, pudieran afectar el estallido respiratorio. En este contexto, consideramos que los pacientes prequirúrgicos que hemos seleccionado constituyen una muestra más representativa de la población de referencia.

Conclusiones

En el presente trabajo se determinó el intervalo de referencia de la técnica de oxidación de DHR 123 por citometría de flujo empleada para evaluar el estallido respiratorio en células fagocíticas. Para expresar los resultados de la medición del H_2O_2 generado durante el estallido respiratorio se utilizó una unidad arbitraria, el Índice de Estimulación. Los valores de referencia que se determinan para cada método de laboratorio están afectados por las características de la población en estudio como edad, sexo y condiciones fisiopatológicas y por las condiciones técnicas propias del laboratorio que realiza la medición, por lo que el intervalo de referencia de la prueba de DHR obtenido en este estudio en términos de Índice de Estimulación puede diferir de aquellos determinados en otros laboratorios.

Bibliografía

1. Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:620-6.
2. Dinayer MC. Chronic granulomatous disease and other disorders of phagocyte function. *Hematology* 2005;89-95.
3. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2005;343:1703-14.
4. Bolscher BGJM, de Boer M, de Klein A, Weening RS, Roos D. Point mutations in the γ -subunit of cytochrome b558 leading to X-linked chronic granulomatous disease. *Blood* 1991;77:2482-7.
5. Leusen JHW, Meischl C, Eppink MHM, et al. Four novel mutations in the gene encoding gp91-phox of human NADPH oxidase: consequences for oxidase assembly. *Blood* 2000;95:666-73.
6. Rae J, Noack D, Heyworth PG, et al. Molecular analysis of 9 new families with chronic granulomatous disease caused by mutations in CYBA, the gene encoding p22phox. *Blood* 2000;96:1106-12.
7. Noack D, Rae J, Cross AR, et al. Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by defects in NCF-1, the gene encoding the phagocyte p47-phox: mutations not arising in the NCF-1 pseudogenes. *Blood* 2001;97:305-11.
8. Roesler J, Carnutte JT, Rae J, et al. Recombination events between the p47-phox gene and its highly homologous pseudogenes are the main cause of autosomal recessive chronic granulomatous disease. *Blood* 2000;95:2150-6.
9. Patiño PJ, Rae J, Noack D, et al. Molecular characterization of autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by a defect of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form) oxidase component p67-phox. *Blood* 1999;94:2505-14.
10. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004;114:462-8.
11. Jirapongsananuruk O, Malech HL, Kuhns db, ET EL. Diagnostic paradigm for evaluation of male patients with chronic granulomatous disease, based on the dihydrorhodamine 123 assay. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:374-9.
12. Ochs HD, Igo RP. The NBT slide test: a simple screening method for detecting chronic granulomatous disease and female carriers. *J pediatr* 1973;83:77-82.
13. Bass DA, Parce JW, Dechatelet LR, Szejda P, Seeds MC, Thomas M. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation. *J Immunol* 1983;130:1910-17.
14. Vowells AJ, Sekhsaria S, Malech HL, Shalit M, Fleisher TA. Flow cytometric analysis of granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes. *J Immunol Methods* 1994;178:89-97.
15. Walrand S, Valeix S, Rodriguez C et al. Flow cytometry study of polymorphonuclear neutrophil oxidative burst: a comparison of three fluorescent probes. *Clin Chim Acta* 2003;331:103-10.
16. O' Gorman MRG, Corrochano V. Rapid whole-blood flow cytometry assay for diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;2:227-32.
17. Van Pelt LJ, van Zwieten R, Weening RS, et al. Limitations on the use of dihydrorhodamine 123 for flow cytometric analysis of the neutrophil respiratory burst. *J Immunol Methods* 1996;191:187-96.
18. Emmendorffer A, Nakamura M, Rothe G, et al. Evaluation of flow cytometric methods for diagnosis of chronic granulomatous disease variants under routine laboratory conditions. *Cytometry* 1994;18:147-55.
19. Vowells SJ, Fleisher TA, Sekhsaria S, et al. Genotype-dependent variability in flow cytometric evaluation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase function in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1996;128:104-7.
20. O'Gorman MRG, Scholl PR. Role of flow cytometry in the diagnostic evaluation of primary immunodeficiency disease. *Clin Applied Immunol Rev* 2002;2:321-35.

Aspergilosis

Dr. Jorge S. Alvarez* - Dr. Oscar Serna** - Dr. Emilio A. Garip*

* Servicio de Alergia e Inmunología,

** Servicio de Radiología Digital, Instituto Oulton de Diagnóstico y Tratamiento, Córdoba, Argentina.

Paciente

Paciente de sexo masculino de 35 años de edad.

Antecedentes Personales Patológicos

Asma bronquial desde los 8 años de edad, con consultas a servicios de guardia e internaciones frecuentes; asma mal controlada.

Examen Físico

Tórax: aparato respiratorio, auscultación: roncus y sibilancias en ambos campos pulmonares, estertores subcrepitantes y tos con movilización de secreciones en campo pulmonar izquierdo, afebril.

Analítica realizada

Recuento de blancos: 8200 xmm³, Eosinófilos 3 %. Baciloscopia de esputo negativa. Test del sudor: negativo. Inmunoglobulina E: más de 2000 UI/ml, (valor normal: 0 a 150 UI/ml). Inmunoglobulina E anti Aspergillus

Fumigatus positiva. Inmunoglobulina G anti Aspergillus Fumigatus positiva.

Métodos Complementarios positivos realizados

Espirometría: Obstrucción moderada de la pequeña y de la gran vía aérea.

Testificación cutánea, con técnica de skin prick test, resultado: pruebas positivas para Aspergillus fumigatus 10/22 con pseudópodos, control positivo de histamina: 6/15.

Diagnóstico

Aspergilosis Alérgica Broncopulmonar.

Comentario

Paciente con aspergilosis alérgica broncopulmonar. Las imágenes ayudan a la interpretación del cuadro clínico que es en definitiva el que debe hacernos sospechar e inducirnos a la búsqueda diagnóstica.

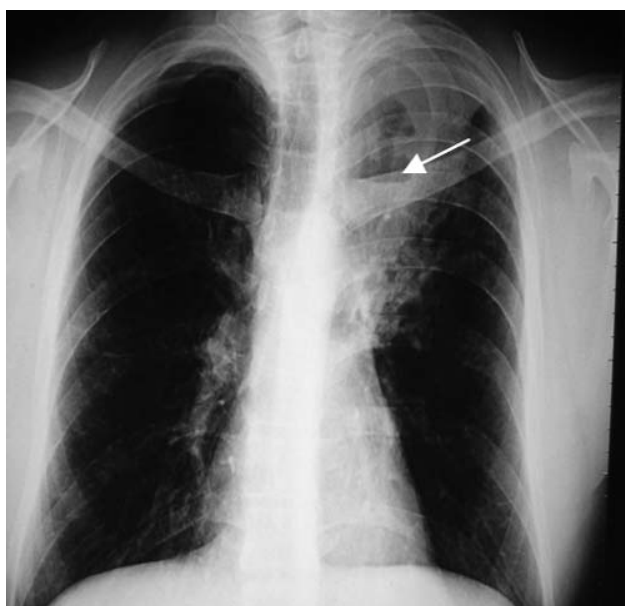


Figura I: Radiografía de tórax: la imagen en proyección pósterio-anterior muestra: engrosamiento intersticial en región superior de ambos campos pulmonares con área cavitada y nivel hidro-aéreo, condensación de lóbulo superior del pulmón izquierdo.

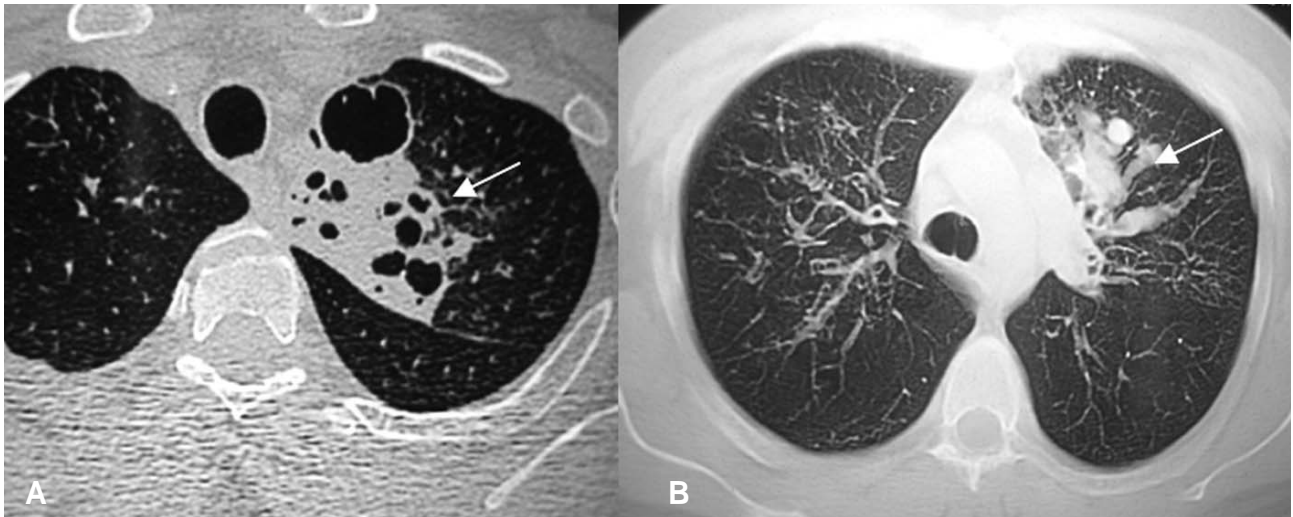


Figura 2: Tomografía Computada de Tórax:

A) En los cortes de alta resolución se observa evidencia de bronquiectasias cilíndricas, varicoides y quísticas en lóbulos superiores a predominio izquierdo donde presenta cavidades asociadas a condensación pulmonar.

B) Presencia de bronquiectasias, algunas con tapones mucosos en lóbulo superior izquierdo con alteración de la pequeña vía aérea. Los bronquios están ocupados con material en el segmento anterior.

Recuerde los horarios de Secretaría

La Secretaría de la AAAIC funciona los días **martes** por la tarde, de 18,30 a 21,30 horas, y **miércoles** y **viernes** por la mañana, de 10 a 13 horas

A DOSCIENTOS AÑOS DEL NATALICIO DE CHARLES DARWIN

Charles Darwin fue un naturalista inglés que dedicó muchos años de su vida a la investigación. Paso varios años viajando lo que le ayudo a formular teorías y a hacer descubrimientos. La Patagonia fue uno de esos lugares a los que viajó, y en los que descubrió especies y rincones nunca vistos por sus ojos.

Hace 200 años nacía este científico que produjo un antes y un después en el pensamiento científico al divulgar la teoría de la evolución de las especies.

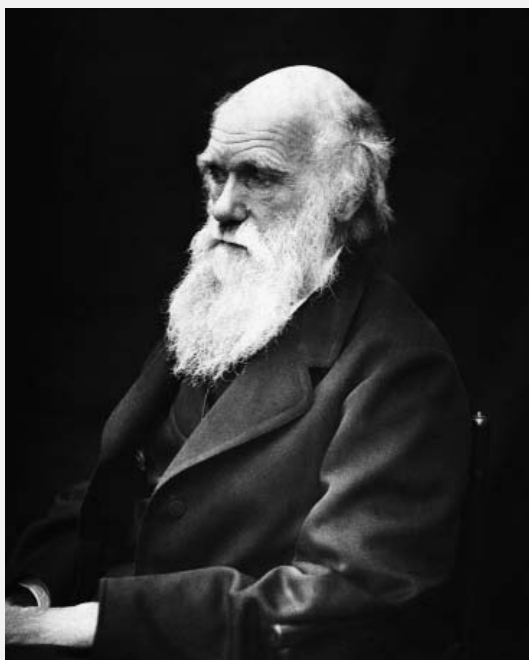
En 1831, un 27 de diciembre, junto al capitán Fitz Roy zarparon en el buque Beagle en una expedición que duraría cinco años.

En un comienzo los objetivos del viaje estaban planteados en relación a la geología y a la cartografía. Se dedicaban a recopilar ejemplares y cartografiar las costas sudamericanas. Luego Darwin, iría conociendo especies, recolectando fósiles, observando animales, como por ejemplo el ñandú del que observó hay dos tipos de ñandúes y que poseen territorios separados, aunque superpuestos. Todos estos descubrimientos empezaban a proporcionarle datos a Darwin, para el sustento de su teoría de la evolución.

TEORÍA

La teoría de la evolución de las especies plantea que todas las especies de seres vivos han evolucionado con el tiempo a partir de un antepasado común mediante un proceso denominado selección natural. Así, las especies nuevas evolucionan o surgen a partir de especies anteriores.

Darwin propuso que el medioambiente y las diferencias



genéticas en los organismos provocan que éstos cambien y se adapten mejor a su entorno a lo largo de millones de años.

El ejemplo más utilizado es el que explica que el hombre comparte su material genético con el chimpancé, animal que ha ido evolucionando a lo largo de miles de años hasta llegar a ser lo que hoy somos.

Estas ideas fueron revolucionarias y criticadas en su momento, y aun hoy, por la iglesia y quienes tienen la visión de un mundo en el que la creación fue a partir de de

una ley divina.

Darwin falleció a los 73 años, en 1882 y fue enterrado en Londres, al lado de otro científico revolucionario por sus descubrimientos, Isaac Newton.

Luego de su muerte, se han publicado manuscritos de Charles Darwin por ejemplo "El origen de las especies" fue publicado 17 años más tarde. Los lugares que recorrió en su viaje por el mundo se pueden leer en "Viaje de un naturalista alrededor del mundo".

Su obra fue reinterpretada y su teoría utilizada para otros ámbitos de la vida, para bien o para mal, tal es así que la teoría de la evolución de las especies fue usada para justificar las diferencias sociales y raciales. Con la famosa frase "la adaptación del más apto" se justificaban los actos de esclavitud o racismo entre los hombres. Aunque Darwin había dicho que era "absurdo hablar de que un animal fuera superior a otro".

El 12 de febrero de 2009 se cumplieron 200 años de su natalicio.

8 DE MARZO DÍA INTERNACIONAL DE LA MUJER

El Día Internacional de la Mujer Trabajadora o también Día Internacional de la Mujer se celebra el día 8 de marzo y está reconocido por las Naciones Unidas. En este día se conmemora la lucha de la mujer por su participación, en pie de igualdad con el hombre, en la sociedad y en su desarrollo íntegro como persona..

Cecilia Grierson



Nació en Buenos Aires el 22 de noviembre de 1859.

Murió en Buenos Aires el 10 de abril de 1934.

Fue la primera mujer que se graduó como médica en Sudamérica. Incursionó y promovió disciplinas hasta entonces no difundidas en Argentina, como la kinesiología y la accidentología. Llevó adelante una intensa actividad profesional y docente, y por haber trabajado mucho por la elevación del nivel social e intelectual de la mujer argentina, la doctora Cecilia Grierson fue considerada una representante de un feminismo equilibrado y práctico.

Grierson desarrolló una prolongada e intensa actividad

docente, tanto en los niveles primario y secundario como en el ámbito técnico y universitario

Promovió tenazmente la enseñanza de la puericultura (estudio de la salud y los cuidados que deben darse a los niños en sus primeros años de vida) y fue precursora de la enseñanza de ciegos y sordomudos.

Como pionera de la enseñanza de primeros auxilios, sobre todo para casos de accidentes, en 1892 fundó la Sociedad Argentina de Primeros Auxilios, institución que realizó una gran tarea de divulgación con múltiples cursos, conferencias y publicaciones.

En 1897, su libro Masaje Práctico alcanzó amplia difusión y se convirtió en un antecedente de la literatura kinesiología en lengua española. Además en 1904 y 1905 dictó, en la Facultad de Medicina de Buenos Aires, los primeros cursos de Kinesiterapia, que constituyen el antecedente más importante de la kinesiología argentina.

Antes, en 1899, había viajado a Europa, donde desarrolló diversas actividades destinadas a su perfeccionamiento profesional y asistió al Congreso Internacional de Mujeres de Londres, que la nombró su vicepresidenta.

Grierson presidió del Primer Congreso Feminista Internacional de la República Argentina, convocado por la Asociación de Mujeres Universitarias. Allí se analizaron temas como la situación de las mujeres en la educación, la legislación, el abandono de los hijos, la necesidad del sufragio femenino.

UNA NUEVA IMAGEN WEB

Con este nuevo sitio web, la AAAIC busca acompañar los cambios de la sociedad y, particularmente, de nuestra actividad, siempre dinámica y en constante movimiento.

La idea ha sido corporizar un sitio electrónico profundo y simple, que utilice al mismo tiempo los elementos disponibles para ayudar a conocer todo lo que hace a la entidad, con una redacción accesible y de nivel, con fotografías e infográficos que le otorguen mayor definición conceptual y un orden general para ser recorrida sin mayores obstáculos.

Claridad y limpieza, una tipografía más definida y contenidos organizados en cuanto a su distribución y temática, permitirán a los usuarios acceder con mayor velocidad a la información elegida.

Cuenta en su contenido con secciones bien definidas, como novedades, nuestra historia, comisión directiva, beneficios institucionales, socios, opiniones, contactos y se incorporará además la revista ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA en formato PDF para que pueda bajarlo en su PC.

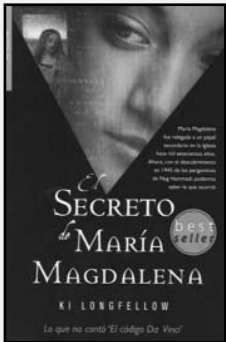
www.cordobalergia.com



SE ELIGIÓ NUEVA COMISIÓN DIRECTIVA 2009/

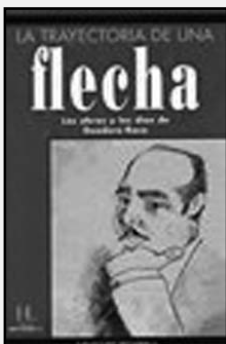
Presidente:	Dr. Julio César Orellana
Vicepresidente:	Dr. Fernando Gambarte
Secretaría de Actas y Biblioteca:	Dra. Mónica Marocco
Secretaría Científica:	Dra. Olga Vázquez
Tesorería:	Dra. Alejandra Vich
Secretaría del Interior:	Dra. Perla Merovich
Secretaría de Prensa y Difusión:	Dra. Beatriz Amuchástegui
Vocales:	Dra. Marta Cavallo Dra. Ma. Cristina Daraio Dr. Juan Carlos Muiño
Comisión Revisora de Cuentas	
TITULAR	Dr. Denis Charles
TITULAR	Dra. Dora Felipoff de Arab
SUPLENTE	Dra. Teresita Barrera
Junta Electoral	
TITULAR	Dr. Juan Carlos Copioli
SUPLENTE	Dra. Susana de Barayazarra

TITULOS IMPERDIBLES



EL SECRETO DE MARÍA MAGDALENA LONGFELLOW, KI

"A mí me parece - replica Seth- como dijo Parmenides de Elea, los pensamientos mismos de los hombres y las mujeres son el mundo, y si hay mal en éste es nuestro mal y si hay bien es nuestro bien. Sostengo que no hay batalla entre el bien y el mal fuera del Yo"



LA TRAYECTORIA DE UNA FLECHA

Horacio Sanguinetti
"Dos palabras, afiladas como flechas. Y al extremo de ellas, en el punto donde se desgarran, nuestro programa. Son también estos días como flechas. Silban, agudos y breves..."



EL PERFUME

Patrick Süskind
"Quizá los olores evoquen el privilegio de la invisibilidad. Antes del tacto, sucede el olor, como mensajero de una esencia que sabe desaparecer y ser agente de gran poder. La seducción que despliega el olor es implacable..."

DEODORO ROCA



Fue breve la vida de Deodoro Roca: algo más de medio siglo. No ocupó cargos públicos relevantes. Se movió poco de su Córdoba natal. Sin embargo, su extraordinaria personalidad y la intensidad de su obra trascendieron tanto que su nombre

era en América como una tempestad. Fue el Verbo de la Reforma Universitaria de 1918, cuyo Manifiesto Liminar redactó: "los dolores que quedan son las libertades que faltan". Príncipe de abogados, polemista temido, amante de la naturaleza y de la ciudad, humanista, gozador de la filosofía y de la plástica, era un liberal progresista, capitán primordial en la lucha por las libertades y derechos humanos. Como escritor tiene una prosa de envergadura y estilo comparable a la de Sarmiento.

Rescatarlo constituye un deber moral, el más elemental sentido de justicia reclama el alto sitio que merece en la memoria colectiva de su patria.

PARA ESCUCHAR Y DISFRUTAR



"Mi Buenos Aires querido"
Barenboim - Mederas - Console



"Nuestro folklore en Hollywood"
Los Chalchaleros



"Beethoven. Piano Sonatas"
Claudio Arrau

ARTÍCULOS RECOMENDADOS

¿Los parásitos helmintos protegen contra la atopía y las enfermedades alérgicas?

Do helminth parasites protect against atopy and allergy disease?

C. Flohr, R.J. Quinnett and J. Britton. *Clinical and Experimental Allergy*, 2009 (39): 20-32

Las enfermedades alérgicas son raras en áreas con alta exposición a helmintos y comunes donde ésta falta o está significativamente reducida como áreas urbanas de países desarrollados o industrializados. Estudios sugieren que los parásitos tienen acción sobre el sistema de inmuno-modulación, incluyendo las células T reguladoras y la IL 10, los cuales juegan un rol importante en la protección contra el fenotipo alérgico. Hay evidencias de una relación causal entre infección por helmintos y reducción de respuesta a prick test a alérgenos. Las bases inmunológicas de este efecto protector no son claras. Recientes estudios no apoyan la hipótesis de la saturación de mastocitos por IgE, sino que sugieren que la protección está asociada con la producción de IL 10. Ningún estudio ha demostrado un incremento de la alergia después del tratamiento para helmintos.

Epinefrina: la droga de elección para la anafilaxia. Un enunciado de la Organización Mundial de Alergia

Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of World Allergy Organization

S.F. Kemp, R.F. Lockey, F.E.R. Simons, on behalf of the World Allergy Organization ad hoc. Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. *Allergy* 2008; 63: 1061 - 1070

Muchos consensos de los últimos 30 años han apoyado el criterio que la epinefrina es la droga de elección y la primera que debe ser administrada en la anafilaxia aguda. Un comité de expertos en anafilaxia ha examinado las evidencias de la literatura médica sobre el uso apropiado de epinefrina en la anafilaxia, constatando que corrientemente es subutilizada, en dosis subóptimas para tratar la anafilaxia y sub-prescripta para futuras autoadministración.

No adherencia a la terapia médica en el asma: factores de riesgo, barreras y estrategias para mejorarla

Nonadherence to Medical Therapy in Asthma: Risk Factors, Barriers, and Strategies for Improving

Gregory Howell. *Journal of Asthma*; 45: 723 - 729, 2008

El asma es una enfermedad altamente prevalente en Estados Unidos, la incidencia está en aumento por una variedad de razones. Aunque importantes progresos han sido realizados en varios frentes terapéuticos la adherencia a la terapéutica, particularmente a la medicación preventiva, es pobre. Esta revisión de los últimos cinco años enfoca los factores asociados con la no adherencia, barreras para la adherencia, factores asociados y finalmente estrategias para mejorarla. La comunicación entre el médico y el paciente es soberana en mejorar la adherencia a la terapéutica médica para el asma y por lo tanto para mejorar el control de la enfermedad.

Guías BSACI para el manejo de la alergia a droga

BSACI guidelines for the management of drug allergy

R. Mirakian, P. W. Ewan, S. R. Durham, L. J. F. Youlten, P. Dugue, P.S. Friedmann, J.S. English, P.A. Huber and S.M. Nasser, *Clinical and Experimental Allergy*, 2009 (39) 43-61.

Estas guías han sido preparadas por el Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) para alergistas y otros médicos especialistas interesados en la alergia. Debido a que no se dispone de tests rutinarios y validados para la mayoría de las drogas se requiere mucha experiencia para investigar la alergia a drogas. Un diagnóstico equivocado trae serias consecuencias por lo tanto es importante que la investigación y el manejo sean realizados en centros especializados. Generalmente las recomendaciones se realizan en base a evidencias pero cuando estas faltan se necesita el consenso de un panel de especialistas. Este documento incluye epidemiología, factores de riesgo, patrones clínicos, procedimientos diagnósticos y tratamiento. Hay que enfatizar lo importante de la historia clínica y el examen físico, como así también cuales son los procedimientos diagnósticos apropiados (tests cutáneos y pruebas de provocación). Luego de realizado el diagnóstico se debe realizar la comunicación de los resultados y la educación del paciente.

Testificación cutánea en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a medios de contraste iodados. Un estudio europeo multicéntrico.

Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media- a European multicenter study.

K. Brockow, A. Romano, W. Aberer, A. J. Bircher Barbaud, P. Bonadonna, E. Faria, G. Kanny, M. Lerch, W.J. Pichler, J. Ring, J. Rodrigues Cernadas, E. Tomaz, P. Demoly, C. Christiansen. *Allergy* 2009; 64: 234-241

Los medios de contraste iodados causan reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía. Este estudio prospectivo determina la especificidad y sensibilidad de los test cutáneos en pacientes que han presentado dichas reacciones. La especificidad de los tests fue del 96-100%. La sensibilidad fue mayor en los pacientes con reacciones inmediatas que en los con reacciones tardías. Los tests cutáneos parecen ser una herramienta útil para el diagnóstico de alergia a medios de contraste iodados y juegan un rol importante en la selección de un producto seguro en los reactivos previos.

ADVERTENCIAS

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

1º - TIOTROPIO

La FDA informó a los profesionales de la salud que se han revisado los datos preliminares de seguridad del estudio "UPLIFT" (Understanding the Potencial Long-Term Impacts on Function with Tiotropium), que evalúa el impacto a largo plazo en la función respiratoria de tiotropio.

Se evaluó un ensayo clínico de 4 años de duración, utilizando tiotropio, comparado con placebo en aproximadamente 6.000 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los resultados comunicados por Boehringer Ingelheim a la FDA muestran que no ha habido aumento del riesgo de accidente cerebro vascular con bromuro de tiotropio en comparación con el grupo placebo.

Por otra parte, dos publicaciones recientes informaron mayor riesgo de mortalidad y/o eventos cardiovasculares en pacientes que recibieron tiotropio u otro anticolinérgico inhalados.

La FDA espera recibir el informe completo de UPLIFT en noviembre de 2008.

Debido a la cantidad de datos recogidos, una revisión completa de los resultados podría tomar varios meses, momento en que el organismo actualizaría la presente comunicación con resultados definitivos de este estudio, así como los datos con que se disponga en relación al riesgo de accidente cerebro vascular y anticolinérgicos inhalados

Nota completa MedWatch 2008.

Resumen de seguridad en: <http://www.fda.gov/med-watch/safety/2008/safety08.htm>

2º - Ipratropio asociado con un mayor riesgo de mortalidad en EPOC

Ipratropio conlleva un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en relación a otros medicamentos utilizados para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), según un informe de la revista *Annals of Internal Medicine*.

Los investigadores examinaron el riesgo de muerte en un estudio de cohortes de 145.000 pacientes de EE.UU. con diagnóstico reciente de EPOC.

El análisis de los datos, reveló un mayor riesgo de muerte cardiovascular entre las personas expuestas a ipratropio en los 6 meses anteriores a su muerte, que entre los controles que no lo habían recibido, en el mismo período (Odds Ratio: 1,34).

Los corticosteroides inhalados, por su parte, se asociaron con una disminución en las muertes cardiovasculares.

Los autores, señalan que se justifica ser cautos con el uso de este medicamento, debido a que encontraron "un número importante de muertes prematuras" en pacientes con un reciente diagnóstico de EPOC tratados con ipratropio.

Según un meta-análisis publicado en *JAMA*, los pacientes que utilizan anticolinérgicos inhalados (ipratropio o tiotropio) para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se enfrentan a mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

El análisis incluyó 17 ensayos aleatorios en pacientes con EPOC, con un seguimiento desde 6 semanas hasta 5 años.

El riesgo para las variables principales de valoración - muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebro vascular - fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con anticolinérgicos que entre los con-

troles (1,8% vs. 1,2%).

Analizando los estudios por separado según su duración, el riesgo se mantuvo significativamente elevado en los de largo plazo, mientras que en los de corto plazo, el aumento no fue estadísticamente significativo.

Los autores concluyen que los pacientes con EPOC con tratamientos a largo plazo con anticolinérgicos deben seguirse muy de cerca por los posibles eventos cardiovasculares.

3° - La FDA necesita más tiempo para estudiar los medicamentos para el resfrío en niños

La U.S. Food and Drug Administration (FDA) se tomará su tiempo para considerar si debe prohibir los medicamentos de venta libre para el resfrío en los niños. Se dijo que la agencia necesita más datos acerca de, si los medicamentos de venta libre, son seguros y efectivos para niños de 2 a 6 años.

Las autoridades de la FDA se preocupan, pues una prohibición inmediata podría hacer que los padres administraran a sus niños medicamentos de presentaciones comerciales para adultos.

La Administración, que a principios de este año recomendó que los niños menores de 2 años no reciban medicamentos de venta libre, se pregunta ahora si cualquier niño puede o debe hacerlo.

No es un problema nuevo para los organismos de regulación ni para el público.

En enero, se emitió una recomendación con el fin de que las preparaciones para la tos y el resfrío no sean usadas en niños menores de dos años debido a posibles complicaciones potencialmente letales. Entre esos productos se encuentran los descongestivos expectorantes, antihistamínicos y antitusivos.

Justo antes de esa recomendación, los fabricantes de

docenas de remedios para la tos y la gripe comercializados para bebés, retiraron los productos voluntariamente.

A pesar que hay poca evidencia de que tales remedios en realidad sean eficaces, se calcula que el 10% de los niños estadounidenses toman uno o más medicamentos "antigripales" en algún momento del mes.

Sin embargo, éstos pueden producir más daños que beneficios, según la investigación.

Una revisión de expedientes médicos archivados por la agencia entre 1969 y 2006 halló 54 informes de muertes en niños asociadas con medicamentos descongestivos que contenían pseudoefedrina, fenilefrina o efedrina. También halló 69 informes de muertes asociadas con antihistamínicos que contenían difenhidramina, bromfeniramina o clorfeniramina.

La mayoría de las muertes se produjeron entre niños menores de dos años.

Los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) informaron que cerca de 7.000 niños estadounidenses menores de 11 años son tratados cada año en los servicios de emergencias por problemas con medicamentos para el resfrío y la tos.

"Ante la ausencia de evidencia directa de que un producto es eficaz, ningún nivel de toxicidad es aceptable".

Informes sobre efectos adversos graves relacionados con estos medicamentos incluyen convulsiones, aumento del ritmo cardíaco, alteraciones de niveles de conciencia y muerte.

Dr. Jorge S. Alvarez
Doctor en Medicina y Cirugía

Dra. Claudia Roitter
Meter. en Farmacoepidemiología

GAMMAGLOBULINA T

INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL

Gammaglobulina T es una solución inyectable intramuscular de Inmunoglobulina G polivalente, purificada por fraccionamiento alcohólico de las proteínas plasmáticas, obteniendo un producto final con una pureza de IgG no menor al 90 %.

Es producida por el Laboratorio de Hemoderivados de la UNC a partir de plasma humano de donantes voluntarios, sanos, no remunerados de Argentina, Chile y Uruguay, garantizando un amplio espectro de anticuerpos dirigidos hacia agentes infecciosos típicos de esta región. De esta manera, se cumple con las recomendaciones de la OMS, que indica que los hemoderivados deben ser obtenidos a partir del plasma de la propia población destinataria, ya que así se logra un rendimiento y especificidad superiores a los de los productos importados.

Para su elaboración sólo se utilizan aquellas unidades de plasma cuyos controles serológicos realizados en cada banco de sangre y reanalizados en UNC Hemoderivados han dado como resultado No Reactivo para VHB, VHC y VIH tipo 1 y 2. No obstante durante su proceso productivo se aplica como método de inactivación viral específico la Pasteurización.

Gammaglobulina T es elaborada en dos presentaciones: **5ml y 2ml**.

Por ser un agente de inmunización pasiva sistémico su uso está indicado como recomendado, opcional y ocasional para la prevención de corta duración de ciertas afecciones víricas y bacterianas, de las cuales no se dispone o no se ha realizado la inmunización activa o vacuna o cuando la exposición a virus, bacterias y sus toxinas, ha tenido lugar antes de la vacunación.

