

Sumario

EDITORIAL

Ser pionero...

33

ARTICULOS ORIGINALES

Urticaria crónica y autoinmunidad tiroidea utilidad del test intradérmico de suero autólogo

34

Chronic urticaria and thyroid autoimmunity utility of autologous intradermal serum test

Puentes, Laura I; Chavez Otoy, Karina; Berry, Carolina; Dozo, Gloria; Copioli, Juan C; Alvarez, Jorge S.

Dermatitis Atópica: Aspectos clínicos y asociación con alérgenos e hipersensibilidad de contacto

46

Atopic dermatitis: clinical aspects and its association with allergens and contact hypersensitivity

Serra Criscuolo, María Teresa; Campana, Ricardo; González, Patricia Astrid.

CASOS CLINICOS

Síndrome de DRESS por carbamazepina

52

Martínez, Estefanía; González, Anahí; Soto, Vanina; Bornancini, Miriam; Felipoff, Dora.

DE INTERES MEDICO

ADVERTENCIAS

56

Dr. Jorge S. Alvarez - Doctor en Medicina

Dra. Claudia Roitter - Mgter. En Farmacovigilancia

AAAIC INFORMA

58

Para estar actualizado... visite

www.cordobalergia.com.ar



COMITÉ EDITORIAL 2011

Editor:

Dra Marta Sancho

Co-Editor:

Dra. Dora Felipof de Arab

Dra. Olga Vázquez

COMITE CONSULTIVO 2011

Dr. Osvaldo E. Kahn
Prof. Dr. Guillermo E. Lucena
Dra. Gladi P. de Barrionuevo
Dr. Raimundo Camps
Dr. Luis A. Giraudo
Dr. Juan C. Muiño
Dr. Marcelo Garzón Duarte
Dr. Carlos E. Baena-Cagnani
Prof. Dr. Juan C. Copioli
Dr. Luis M. Cibils
Dr. Pedro Vucovich
Dr. Ricardo Setto
Dra. María C. Minervini
Dra. Cecilia M. Patiño
Dr. Jorge S. Alvarez
Dr. Ricardo J. Saranz
Dra. Silvana Corelli
Dra. Cristina Daraio
Dr. Julio Orellana
Dra. Dora Felipoff de Arab
Dra. Susana De Barayzarra
Dra. Alejandra Vich



Secretaría AAAIC

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

COMISIÓN DIRECTIVA AAAIC 2011/2012

Presidente:

Dra. Olga Vázquez

Vicepresidente:

Dr. Fernando Gambarte

Secretaría de Actas y Biblioteca:

Dra. Marta Sancho

Secretaría Científica:

Dra. Mónica Marocco

Tesorería:

Dra. Gabriela Targi

Secretaría del Interior:

Dra. María Teresa Serra

Secretaría de Prensa y Difusión:

Dr. Julio Orellana

Vocales:

Dra. Beatriz Amuchástegui

Dr. Denis Charles

Dr. Juan Carlos Muiño

Comisión Revisora de Cuentas

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

Junta Electoral

TITULAR	Dr. Jorge Alvarez
SUPLENTE	Dra. Dora Arab

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

ARTE Y DIAGRAMACIÓN

BUNKERCREAT!VO
ESPACIO DE IDEAS

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

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

Editorial

Ser pionero...

El Dr. Benjamín Cetti, entrerriano por nacimiento y cordobés por adopción, ha sido sin duda un pionero en el estudio y la producción de antígenos de uso en Alergología en nuestro país. Egresado como Farmacéutico y Bioquímico de la U.N.C. se inicia en la Especialidad con el Dr. Baena Cagnani a fines de la década del cincuenta junto a su hermano Sergio, médico, en el entonces Instituto de Alergia e Inmunología del Hospital Italiano, que se transformaría posteriormente en Cátedra y pasaría a funcionar en el Hospital de Clínicas. Investigador, estudioso y trabajador, especializado en Micología, participó de innumerables Cursos, Congresos y trabajos de Investigación colaborando con la formación de varias generaciones de alergólogos y dando su aporte permanente y desinteresado a varios Hospitales Públicos de nuestra ciudad. Con motivo de las Jornadas Regionales de Asma, Alergia e Inmunología que llevan su nombre, queremos hacerle este humilde reconocimiento.

Y a los pioneros de la Alergología Infantil de Córdoba, quienes celebran este año los 50 años de la creación del Servicio de Alergia del Hospital de Niños, vaya nuestro especial saludo.

Mónica Marocco

Especialista en Alergia e Inmunología

Secretaria Científica de la AAAIC

Urticaria crónica y autoinmunidad tiroidea utilidad del test intradérmico de suero autólogo

Chronic urticaria and thyroid autoimmunity utility of autologous intradermal serum test

Puentes, Laura I; Chavez Otoya, Karina; Berry, Carolina; Dozo, Gloria; Copioli, Juan C; Alvarez, Jorge S.

■ Resumen

Introducción: La Urticaria Crónica (UC) es una patología de prevalencia creciente. La relación entre UC y autoinmunidad tiroidea tiene una asociación significativa. El test intradérmico de suero autólogo (TISA) es capaz de inducir un test positivo en la piel de pacientes con urticaria. La naturaleza química de los factores responsables del TISA definieron a la UC como enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes que concurren a la consulta por UC. Correlacionar en pacientes con UC y enfermedad tiroidea autoinmune la positividad de TISA. Comparar resultados del TISA en pacientes con UC y controles sanos. **Materiales y Métodos:** Se estudiaron 51 pacientes, 30 con UC y 21 pacientes sanos del grupo control. Edades: entre 22 y 77 años, desde 01/11/07 hasta el 30/04/10. Se realizó historia clínica detallada; dosaje de hormonas tiroideas: hormona estimulante de tirotrófina (TSH), tiroxina libre (T4 libre); dosaje de anticuerpos antitiroideos: anticuerpo antiperoxidasa (ATPO), anticuerpo antitiroglobulina (ATG) y test de TISA. **Resultados:** Entre los pacientes con UC el 80 % (24) correspondieron al sexo femenino, la franja etaria predominante fue de 51 a 59 años. La mayoría de los pacientes fueron eutiroideos (50%), seguidos de hipotiroideos (30%) y por último hipertiroideos (20%). La prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con UC fue de un 17%. El TISA resultó positivo en un 47% (14), de los sujetos con UC. En todos los pacientes con tiroiditis autoinmune el TISA resultó positivo. Sin embargo se encontró TISA positivo en 8 pacientes con disfunción tiroidea sin autoinmunidad y en un paciente del grupo control (sano). **Conclusiones:** Se objetivó una tendencia a la autoinmunidad en pacientes con UC. Un TISA positivo en pacientes sin autoinmunidad tiroidea, debería contemplar otros posibles autoanticuerpos y otros factores liberadores de histamina. Un TISA negativo es un marcador útil para determinar ausencia de anticuerpos funcionantes circulantes.

■ Summary

Introduction: Chronic urticaria (UC) is a disease of increasing prevalence. The relationship between UC and thyroid autoimmunity has a significant association. The autologous intradermal serum test (TISA) is capable of inducing a positive test in the skin of patients with urticaria. The chemical nature of the factors, defined UC as an antibody-mediated autoimmune disease. **Objective:** Determine the prevalence of autoimmune thyroid disease in patients attending the consultation by UC. Correlate the TISA positivity in patients with UC and autoimmune thyroid disease. Compare results of the TISA in UC patients and healthy controls. **Material and Methods:** 51 patients were studied, 21 and 30 with UC patients healthy control group. Age: between 22 and 77 years, from 01/11/07 to 04/30/10. It made detailed clinical history; dosing of thyroid hormones: thyrotrophin (TSH)- stimulating hormone, thyroxine l free thyroxine (free T4); dosing of antithyroid antibodies: antibody antiperoxidasa (ATPO), antibody antithyroglobulin (IGT) and test of TISA. **Results:** Among patients with UC 80% (24) were female, the predominant age Strip was 51 to 59 years. The majority of patients were eutiroideos (50%), followed by additive hypothyroid (30%) and finally hipertiroideos (20%). The prevalence of autoimmune thyroid disease in patients with UC was 17%. The TISA resulted positive in a 47% (14) of the subjects with UC. The TISA was positive in all patients with autoimmune thyroiditis. However found positive TISA in 8 patients with thyroid without autoimmune dysfunction and a patient of (healthy) control group. **Conclusions:** We find a tendency to Autoimmunity in patients with UC. A positive TISA in patients without thyroid Autoimmunity should consider other possible autoantibodies and other histamine releasing factors. A negative TISA is a marker that is useful to determine lack of circulating funcionantes antibodies.

Para citar este artículo:

Puentes, Laura I; Chavez Otoya, Karina; Berry, Carolina; Dozo, Gloria; Copioli, Juan C; Alvarez, Jorge S. Urticaria crónica y autoinmunidad tiroidea utilidad del test intradérmico de suero autólog.. *Alerg Inmunol Clin* 2011; 30 (3-4):34-45.

*Hospital Nacional de Clínicas - Córdoba

■ **Correspondencia:**

Dra. Laura Puentes

Tel: 156161872

E-mail: laurapuentes@hotmail.com.ar

■ **Palabras Clave:**

Urticaria crónica / Tiroiditis autoimmune / Anticuerpos antitiroideos / Test intradérmico de suero autólogo: TISA.

■ **Key words:**

Chronic urticaria / Autoimmune thyroiditis / Antithyroid antibodies / Transdermal test of autologous serum: TISA.

Introducción

La urticaria es una enfermedad frecuente caracterizada por la presencia de ronchas y/o angioedema que afecta un 15% al 20% de la población en algún momento de la vida.¹

Se caracteriza por la presencia de lesiones sobrelevadas, eritematosas y pruriginosas que desaparecen, se vuelven blancas a la presión, indicando la presencia de vasodilatación y edema en dermis superficial. Pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, mientras que el angioedema, causado por la misma o similar alteración patológica se localiza en dermis profunda y tejido subcutáneo y a menudo involucra cara, genitales mucosas del aparato respiratorio y gastrointestinal.²

En un 25% de la población afectada, la duración de la urticaria y/o angioedema es superior a las 6 semanas y se la considera como crónica. Las lesiones duran menos de 24 hs. El curso natural es autolimitado con remisiones y recidivas.¹ Predomina en el sexo femenino, en el grupo de mujeres jóvenes y de mediana edad.^{3,4}

La urticaria y el angioedema pueden ocurrir juntas en un 45%, aislada en un 45% y en el 10 o 15% de los pacientes el angioedema es la única manifestación del proceso.^{2,5}

En la urticaria crónica y/o angioedema los antígenos externos son identificados raramente, aún los expertos encuentran alrededor del 10% de los casos, a pesar de una historia clínica detallada y los exámenes de rutina que se

solicitan.^{1,2} Otros trabajos hacen referencia a la demostración del diagnóstico etiológico en un 28%, 38%, 40% hasta en un 80%.^{2,6,7,8} La mayoría de los casos de urticaria crónica en los que no es posible identificar un agente específico causal, se la considera como idiopática.³

La etiología de la urticaria crónica ha comenzado a dilucidarse en los últimos años. En 1962 Rorsman describió la reducción de basófilos circulantes en pacientes con urticaria crónica y en 1974 se descubrió un factor sérico que podría causar la degranulación de los mastocitos por vías dependientes de IgE. En 1986 Grattan y col. demostraron la presencia de ese factor en algunos pero no todos los pacientes con urticaria crónica, observando que la inyección intradérmica de suero autólogo producía una pápula en la piel, que recordaba a la lesión urticariana en un 60% de los pacientes con urticaria crónica idiopática.⁹

El primero en comunicar la capacidad del suero autólogo de inducir un test positivo en piel en el 5,5% de 956 pacientes con distintas enfermedades entre las cuales se incluía a la urticaria fue Malmros en 1946.¹⁰

La naturaleza química de los factores responsables de la prueba del suero autólogo definieron a la urticaria crónica como una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos.⁹

Gruber et al, reportó anticuerpos IgG o IgM dirigidos contra la IgE humana en suero en la urticaria crónica idiopática. Estos anticuerpos reaccionan con la región Fc de la IgE, con una incidencia aproximada de 10%, mientras que en pacientes sin urticaria o con otro tipo de urticaria excepto urticaria por frío no se observaron.^{2, 11}

Hide et al, mostró que alrededor del 60% de los pacientes con urticaria crónica tenían auto anticuerpos contra la fracción alfa del receptor de alta afinidad IgE (Fc épsilon R1 alfa) de mastocitos.¹

Kaplan y col., encontraron el mismo anticuerpo en un 40% de pacientes con urticaria crónica.¹⁰ Los subtipos de IgG son predominantemente IgG1 y de tipo IgG3.³

Los anticuerpos anti receptor de IgE y anti IgE son capaces de liberar histamina y otros mediadores que son responsables de la urticaria crónica y angioedema por activación en sangre de basófilos y cutánea de mastocitos.

La actividad funcional de estos autoanticuerpos está aumentada en presencia de componentes de la vía clásica de la cascada del complemento, con un rol principal del factor 5 activado del complemento (C5a).^{9,10}

Esta capacidad de activar a basófilos y mastocitos puede confirmarse por la prueba de suero autólogo en la piel o *in vitro*.⁹

La presencia y el rol probable de autoanticuerpos IgG dirigidos contra el epítipo expresado en la fracción alfa del receptor de IgE y en menor extensión a la IgE en un subgrupo de pacientes es desconocido.¹⁰ Evidencia reciente que respalda el concepto anterior incluye la demostración que en el suero de pacientes con urticaria crónica se induce la expresión en basófilos de CD203c, CD63, valorado por citometría de flujo y esta expresión se correlaciona con la liberación de histamina.¹⁰

También se ha reportado que algunos pacientes con urticaria crónica presentan anticuerpos tipo IgG contra el receptor de baja afinidad de eosinófilos (CD23) el cual activa eosinófilos y produce liberación de histamina por la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), por la proteína básica mayor (MBP) u otras. Sin embargo no ha sido confirmado todavía.¹⁰

El concepto de que algunos casos de urticaria crónica son manifestación de enfermedad autoinmune está también respaldado por la asociación de urticaria crónica con tiroiditis autoinmune.³

La tiroiditis autoinmune es la enfermedad autoinmune órgano específica más común, asociada frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes.¹² Su prevalencia en la población general es del 3% al 10% y la asociación de la urticaria crónica idiopática y/o angioedema con tiroiditis autoinmune ha resultado interesante para la investigación en diferentes grupos.^{6,13}

La asociación entre urticaria crónica y tiroiditis autoinmune fue primeramente descrita por Leznoff y col. y confirmada por diversos grupos.

En su primer estudio, Leznoff y col. pudo relacionar la asociación entre autoinmunidad tiroidea y urticaria crónica y/o angioedema. Con un total de 140 pacientes con urticaria crónica y angioedema, demostraron que el 12,1% de los pacientes presentaban tiroiditis autoinmune

con títulos elevados de anticuerpos antitiroideos a predominio de los anticuerpos antimicrosomales. La mayoría de los pacientes eran eutiroideos, aunque 8 de los 17 pacientes presentaban bocio o disfunción tiroidea (tiroiditis de Hashimoto).^{2,13} La distribución de edad, sexo y las características tiroideas en los 17 pacientes fue similar a la descrita para tiroiditis autoinmune, con predominio en mujeres.¹³

Seis años más tarde, en 1989 Leznoff y col., en una gran serie de pacientes con urticaria crónica idiopática y/o angioedema demostró la asociación con tiroiditis autoinmune.¹³ En dicho estudio con un total de 625 pacientes, 90 pacientes que representan el 14% presentaron anticuerpos antitiroideos, con predominio 7:1 en mujeres.

Teniendo en cuenta que lo esperado para la población general era menor al 6%, resulta una asociación significativa ($p < 0,001$), demostrando que algunas clases de urticaria crónica idiopática y/o angioedema pueden ser una enfermedad autoinmune.⁶

Kaplan y col., comunicaron una incidencia de alteraciones en la función tiroidea, definida como aumento o disminución de T4 y/o aumento o disminución de la TSH, en el 19% de los pacientes con urticaria crónica.^{10,14} Comunicaron en 282 pacientes con urticaria crónica, la presencia en el 8,5% de los casos de anticuerpos antitiroglobulina, mientras que el 17% presentó anticuerpos antimicrosomales y el 6% ambos anticuerpos juntos, es decir que aproximadamente el 22% de los pacientes presentó anticuerpos positivos. El mismo autor y col., habían informado previamente la presencia de uno o ambos anticuerpos en el 27% de los pacientes con urticaria crónica.^{10,14}

Otros autores han encontrado una mayor incidencia de anticuerpos antitiroglobulina (12%) que de anticuerpos antimicrosomales (9,5%).¹⁵

En un estudio realizado por Y Levy y col., en niños con urticaria crónica, con un rango de edad de 6 a 18 años, se demostró que deben ser evaluados periódicamente con estudios de laboratorio como TSH, T4 libre y anticuerpos antitiroideos, debido a que el hipotiroidismo y la tiroiditis autoinmune pueden aparecer años posteriores al comienzo de la urticaria.¹⁶

El mecanismo por el cual la urticaria crónica está

asociada a autoinmunidad tiroidea es comprendido pobremente. Se ha hablado sobre la presencia de autoanticuerpos IgG contra subunidad de alta afinidad del receptor de la IgE presente en mastocitos y basófilos (FcER1), que provocaría la liberación de histamina. Se piensa que los anticuerpos antitiroideos no son patogénicos sino tan solo demuestran la presencia de autoinmunidad, es posible más bien que estos anticuerpos sean responsables de la activación y reclutamiento de células inflamatorias lo que llevaría a la activación de citoquinas, las cuales no solo perpetuarían la inflamación sino harían mas susceptible a los mastocitos y basófilos al estímulo de alérgenos exógenos o péptidos endógenos (medicamentos, infección, alimentos, factores físicos).¹⁷

Por otro lado se ha reportado que ciertos pacientes tienen concentraciones bajas de autoanticuerpos antiperoxidasa de tipo IgE además de los IgG. Sin embargo se piensa que la detección de estos anticuerpos IgE específicos para la peroxidasa es un hallazgo ocasional y que estos anticuerpos no tiene un rol protagónico en la urticaria crónica.¹⁶

El concepto de autoinmunidad también está relacionado con observaciones que se hicieron en relación a urticaria crónica y la alta frecuencia de HLA DR4 y su alelo DQ8, característicos también de otra enfermedades autoinmunes y generando una predisposición genética a la enfermedad.¹⁰

Se especula que la desregulación de la proteína P21 ras, que interviene en la activación del receptor T-cell y de la IL-2, sea la causante también de la urticaria crónica autoinmune.⁸

Siguiendo líneas de trabajo realizadas en el Servicio, sobre asociación entre urticaria crónica y enfermedad tiroidea autoinmune, se planteó determinar la utilidad del Test intradérmico de suero autólogo como marcador de urticaria autoinmune.

Objetivos

1) Determinar la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes que concurren a la consulta por urticaria crónica en el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas.

2) Correlacionar en pacientes con urticaria crónica y

enfermedad tiroidea autoinmune la positividad del test de suero autólogo (TISA)

3) Comparar resultados obtenidos del TISA en pacientes con urticaria crónica y controles sanos.

Materiales y Métodos

Pacientes que consultaron al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas en el periodo de Noviembre 2007 a Abril 2010.

Criterios de inclusión:

Pacientes de ambos sexos entre 22 y 77 años de edad.
Pacientes con urticaria crónica a la que se define como lesiones papulares eritematosas con o sin angioedema, de menos de 24 horas de duración con una frecuencia de por lo menos dos veces por semana y con un periodo de por lo menos 6 semanas de evolución.

Criterios de exclusión:

Pacientes con urticaria de menos de 6 semanas de evolución.
Pacientes con urticaria física, urticaria vasculitis, asociada a alimentos o a la ingesta de medicamentos.

Se estudiaron 2 grupos:

Grupo A: 43 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para urticaria crónica. De los cuales 30 completaron sus estudios.

Grupo B: 21 pacientes sanos, sin historia de atopia (respiratoria, dérmica, alimentaria), urticaria, alergia y/o intolerancia a drogas.

Criterios clínicos y de laboratorio para pacientes con disfunción tiroidea:

Hipotiroidismo: TSH elevada y T4 normal o baja; TSH normal y T4 baja.

Hipertiroidismo: T4 elevada o Normal y TSH baja. T4 elevada y TSH normal o baja.

Dosaje hormonal: Por quimioluminiscencia (QL): TSH: 0,4-4 uUI/ml. T4 L: 0,8-1,9 ng/dl y por electroquimioluminiscencia(EQL): TSH: 0,27- 4,20 uU/ml. T4L: 0,93-1,7ng%.

Criterios para autoinmunidad tiroidea:

Anticuerpo antiperoxidasa: < 40 UI/ml (QL); <35 (EQL).
Anticuerpo antitiroglobulina: <40 UI/ml (QL); hasta 115 (EQL).

A cada paciente se le realizó:

- Historia Clínica detallada y examen físico completo.
- Dosaje de hormonas tiroideas: Hormona estimulante de Tirotrófina (TSH) y Tiroxina libre (T4 L).
- Dosaje de anticuerpos antitiroideos : Antiperoxidasa (ATPO) y Antitiroglobulina (ATG).
- Test Intradérmico de Suero Autólogo (TISA).

Test Intradérmico de Suero Autólogo:

Se suspendió toda medicación antihistamínica al menos durante 72 horas previas al estudio.

El día de la prueba se realizó una extracción de sangre venosa, en el transcurso de un período sintomático del paciente, en tubos estériles sin aceleradores ni anticoagulantes.

Se la incubó a 37° C durante 10 minutos y por centrifugación se separó el suero y se congeló a -22° C si no iba a ser usada inmediatamente.

El suero fue llevado a temperatura ambiente durante 20 a 30 minutos. Luego de la higiene con antisépticos se realizó en la cara anterior del antebrazo sobre piel sana una inyección intradérmica de 0,10 ml de líquido de dilución (Buffer Fenolado PH7) de Laboratorio Allergo Pharma como control negativo separados entre 3 a 5 cm de distancia entre ambos con agujas 27 G y skin prick test con histamina (10ng/ml) como control positivo. Se inyectan 0,10 ml de suero autónomo intradérmico. La reacción fue evaluada inmediatamente, a los 15 minutos, a los 30 minutos y a los 60 minutos. Poniendo especial énfasis en la presencia de prurito, eritema y en el tamaño de la pápula. Se midió el diámetro medio de las pápulas resultantes (D1+ D2)/2 y se considero como respuesta positiva la inducida por el suero, con un diámetro medio al menos de 2 mm mayor que la pápula de origen.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las característi-

cas observadas, cuyos resultados se exponen a través de tablas de frecuencias y/o gráficos. En las situaciones consideradas de interés, la exploración de los datos incluyó descripciones según las variables género y edad.

En los análisis para el estudio de asociación de variables categorizadas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para la correspondiente tabla de contingencia. El nivel de significación fue establecido en 0,05.

Resultados**Condición clínica y género**

La tabla 1 contiene las frecuencias absolutas y los porcentajes de pacientes clasificados según su condición clínica y género.

En el grupo de pacientes con urticaria crónica la relación entre pacientes femeninos y masculinos fue 4:1

En el grupo control la relación entre pacientes femeninos y masculinos fue 4:3

En el total de pacientes la relación entre femeninos y masculinos fue de 7:3.

La figura 1 muestra la composición de cada grupo de

Figura 1: Frecuencias relativas por género en pacientes con urticaria crónica y en pacientes control

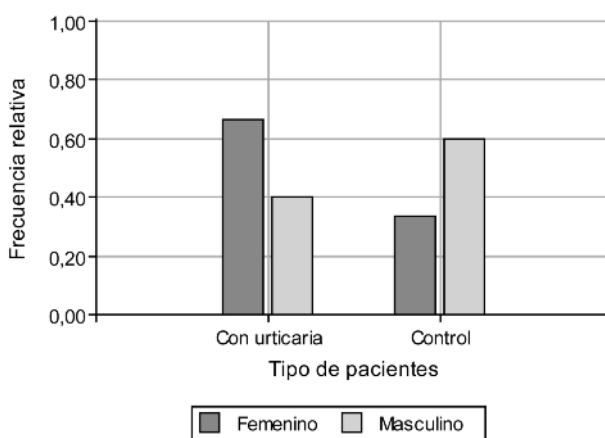


Tabla I: Frecuencias absolutas y porcentajes de pacientes según condición clínica y género

Tipo de paciente	Género		
	Femenino	Masculino	Total
Con urticaria crónica	24 (80%)	6 (20%)	30 (100%)
Control	12 (57%)	9 (43%)	21 (100%)
Total	36 (71%)	15 (29%)	51 (100%)

pacientes según las frecuencias relativas de cada género.

Condición clínica y edad

En el grupo de pacientes con urticaria crónica la edad promedio fue de 45 años con desviación estándar de 17 años. El paciente de menor edad tenía 22 años y el de mayor edad 77 años, resultando un rango de 55 años.

En el grupo de pacientes sin urticaria crónica la edad promedio fue de 36 años con desviación estándar de 13 años. El paciente de menor edad tenía 23 años y el de mayor edad 64 años, resultando un rango de 41 años.

Condición clínica y edad según género

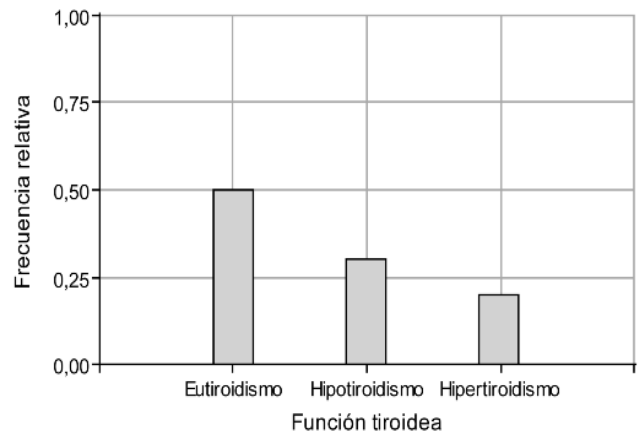
En la tabla 2 se presentan las medidas resumen de la edad de los pacientes según su condición clínica y el género.

En el grupo control se tuvieron pacientes con igual media, desvío estándar y rango de edad, en ambos géneros.

En los pacientes con urticaria crónica la edad promedio, el desvío estándar y el rango, fueron mayores en las mujeres. El 50% de las mujeres se encuentran entre 30 y 60 años. En la faja etaria de de 51 a 59 años se registró la mayor frecuencia de pacientes.

La tabla 3 contiene la distribución de frecuencias (FR=frecuencia relativa; FRA= frecuencia relativa acumulada) de las edades en cada grupo. Se observa que en el grupo de controles el 30% de los pacientes tiene edad mayor a 40 años, en tanto en los casos de urticaria crónica

Figura 2: Frecuencias relativas según la función tiroidea de pacientes con urticaria crónica



ca el 57% tiene más de 40 años.

Urticaria crónica y función tiroidea

En los pacientes con urticaria crónica se observaron 15 casos (50%) con diagnóstico de eutiroidismo, 6 (20%) con hipertiroidismo y 9 (30%) con hipotiroidismo.

Las frecuencias relativas de acuerdo a la función tiroidea y en relación al total de pacientes con urticaria crónica, se muestra en la figura 2.

Entre los pacientes con disfunción de la glándula tiroideas el 40% (6 casos) presentó hipertiroidismo y un

Tabla II: Medidas resumen de la edad (en años) según condición clínica y género

Condición clínica	Género	n	Media	Desvio Estándar	Mínimo	Máximo
Control	Femenino	12	36	13,66	23	64
	Masculino	9	36	13,90	23	64
Con urticaria crónica	Femenino	24	47	17,86	22	77
	Masculino	6	38	13,08	26	59

Tabla III: Distribución de frecuencias (FR=frecuencia relativa; FRA= frecuencia relativa acumulada) de las edades en cada grupo

Edad	Control		Con urticaria	
	FR	FRA	FR	FRA
<25	0,23	0,23	0,10	0,10
25-30	0,28	0,51	0,20	0,30
31-40	0,20	0,71	0,13	0,43
41-50	0,10	0,81	0,17	0,60
51-60	0,10	0,91	0,17	0,77
>60	0,09	1,00	0,23	1,00

60% (9 casos) hipotiroidismo.

La condición de la función tiroidea en relación al género de los pacientes con urticaria crónica, se presenta en la figura 3. Se observa mayor proporción de pacientes masculinos en los casos de hipertiroidismo.

Condición clínica y anticuerpos anti-tiroideos

En los pacientes con urticaria crónica un 27% de las determinaciones de anticuerpos anti-tiroideos resultaron positivas.

En los pacientes sanos no se registraron resultados positivos.

Los resultados se presentan en la tabla 4.

Urticaria crónica y anticuerpos

La figura 4 resume las frecuencias relativas según los resultados a las pruebas de anticuerpos.

Como se puede observar, en los pacientes con urticaria crónica se encontró un 73% de casos negativos (22 casos), 7% con anticuerpos ATPO y ATG (2 casos) y 10% (3 casos) tanto para solo anticuerpos ATG como para solo anticuerpos ATPO.

La tabla 5 expone las frecuencias absolutas (n) y los porcentajes de pacientes con urticaria crónica bajo las distintas combinaciones de anticuerpos anti-tiroideos hallados, según la condición de la función tiroidea. Se desta-

Figura 3: Frecuencias relativas del género de pacientes con urticaria crónica según la función tiroidea

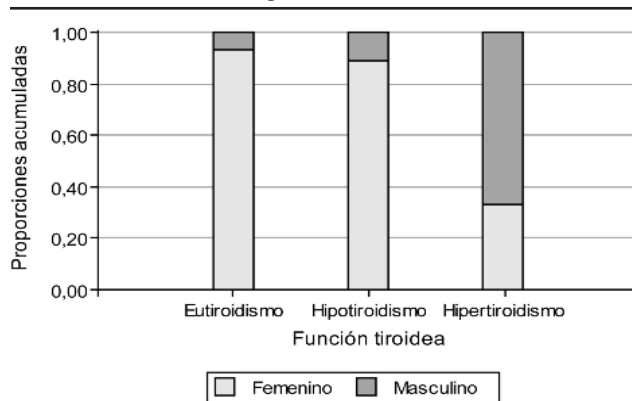


Figura 4: Frecuencias relativas según el tipo de anticuerpos anti-tiroideos (ATG= anticuerpos anti-tiroglobulina; ATPO= anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea) en pacientes con urticaria crónica y en pacientes control

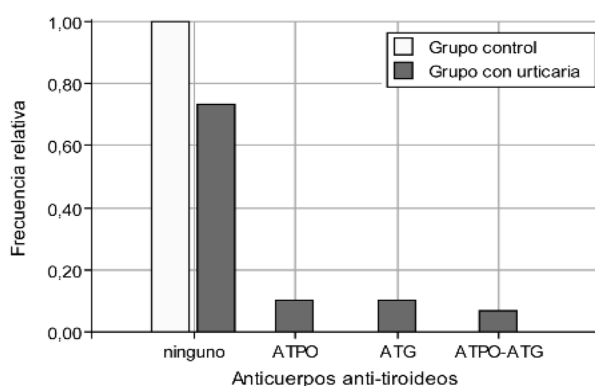


Tabla IV: Frecuencias absolutas y porcentajes de pacientes según condición clínica y el resultado de la determinación de anticuerpos

Tipo de paciente	Anticuerpos		Total
	(+)	(-)	
Con urticaria crónica	8 (27%)	22 (73%)	30 (100%)
Control	0 (0%)	21 (100%)	21 (100%)

Tabla V: Prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos (ATG= anticuerpos anti-tiroglobulina; ATPO= anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea) en pacientes con urticaria crónica y con o sin disfunción tiroidea

Anticuerpos antitiroideos (n=30)			Con disfunción tiroidea (n=15)		Sin disfunción tiroidea (n=15)	
n	ATG	ATPO	n	%	n	%
3	+	-	2	13,3	1	6,6
2	+	+	1	6,6	1	6,6
3	-	+	2	13,3	1	6,6
22	-	-	10	66,6	12	80

can en negrita los resultados positivos.

La prueba Chi-cuadrado no detectó asociación significativa entre el tipo de anticuerpo anti-tiroideo y la condición de la función tiroidea. Esto indica que las proporciones observadas para las combinaciones de anticuerpos antes referidas, no difieren en relación a la función tiroidea.

Cabe señalar que las 8 pruebas positivas a anticuerpos se presentaron solo en pacientes del género femenino, correspondiendo 3 a casos de eutiroidismo, un caso bajo hipertiroidismo y 4 a casos con hipotiroidismo.

La tabla 6 muestra la prevalencia de disfunción tiroidea y la presencia de anticuerpos anti-tiroideos según el

género de los pacientes con urticaria crónica.

A continuación se señalan los resultados en relación a la autoinmunidad, el género y la función tiroidea, en la tabla 7.

Condición clínica y TISA

En la tabla 8 se presentan las frecuencias absolutas y los porcentajes de pacientes clasificados según su condición clínica y el resultado del TISA.

La figura 5 ilustra la composición de cada grupo de pacientes según las frecuencias relativas de los resultados del TISA.

Tabla VI: Prevalencia de disfunción tiroidea y presencia de anticuerpos anti-tiroideos (ATG= anticuerpos anti-tiroglobulina; ATPO= anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea) en pacientes con urticaria crónica según el género

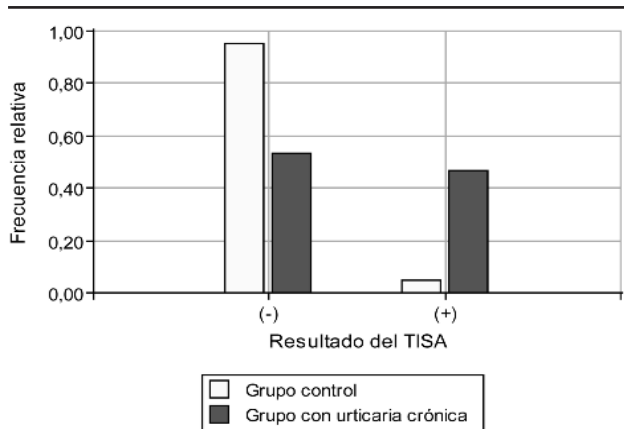
	Masculino (n=5)		Femenino (n=10)		Total (n=15)	
	n	%	n	%	n	%
<u>Disfunción tiroidea</u>						
Hipotiroidismo	1	20	8	80	9	60
Hipertiroidismo	4	80	2	20	6	40
<u>Anticuerpos anti-tiroideos</u>						
ATG	0	0	2	20	2	13,3
ATPO	0	0	2	20	1	6,6
ATG y ATPO	0	0	1	10	1	6,6
Ninguno	5	100	5	50	9	60

Tabla VII: Frecuencias absolutas de pacientes con urticaria crónica clasificados según autoinmunidad, género y función tiroidea

AUTOINMUNIDAD	GÉNERO	Eutiroidismo	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	Total
AUTOINMUNE	Femenino	3	4	1	8
	Masculino	0	0	0	0
	Total Autoimmune	3	4	1	8
NO AUTOINMUNE	Femenino	11	4	1	16
	Masculino	1	1	4	6
	Total No autoimmune	12	5	5	22
TOTAL		15	9	6	30

Tabla VIII: Frecuencias absolutas y porcentajes de pacientes según condición clínica y el resultado del TISA

Tipo de paciente	Resultado del TISA		Total
	(+)	(-)	
Con urticaria crónica	14 (47%)	16 (53%)	30 (100%)
Control	1 (5%)	20 (95%)	21 (100%)

Figura 5: Frecuencias relativas según resultados del TISA en pacientes con urticaria crónica y en pacientes control**Resultados TISA según función tiroidea y autoinmunidad**

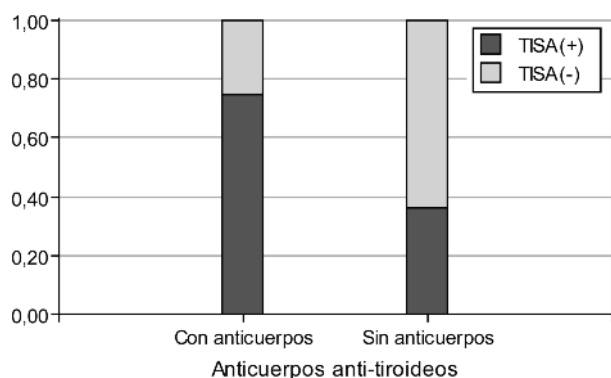
La proporción de TISA (+) en autoinmunes fue 0,75, mientras que en los no autoinmunes fue 0,36. La prueba Chi-cuadrado no resultó significativa al 0,05 ($p=0,06$); posiblemente haya falta de potencia debida al tamaño de la muestra.

En relación al total de pacientes con urticaria crónica no resultó significativa ($p=0,1091$), la diferencia entre la proporción de pacientes autoinmunes con disfunción tiroidea (5/30) y la proporción de casos eutiroideos autoinmunes (3/30).

Urticaria crónica: anticuerpos anti-tiroideos versus TISA

En los pacientes con urticaria crónica la presencia de anticuerpos anti-tiroideos no se asoció significativamente

($p=0,06$) con el resultado del TISA para el nivel de significación elegido. Sin embargo los resultados en pacientes que presentaban anticuerpos muestran una proporción de 0,75 de casos con TISA (+), mientras que en aquellos que no tenían anticuerpos dicho valor fue de 0,36. El tamaño de la muestra podría ser insuficiente para detectar la aso-

Figura 6: Frecuencias relativas de los resultados del TISA según la presencia de anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con urticaria crónica

ciación entre las condiciones.

Urticaria crónica y función tiroidea: anticuerpos anti-tiroideos versus TISA

Los resultados anteriores pueden complementarse con los obtenidos al considerar, en los pacientes con urticaria crónica, la posible asociación entre la presencia o no de anticuerpos y los resultados del TISA, según la función tiroidea.

En los pacientes con disfunción tiroidea todos los que presentaban anticuerpos tuvieron un TISA (+), mientras que en pacientes sin anticuerpos hubo igual propor-

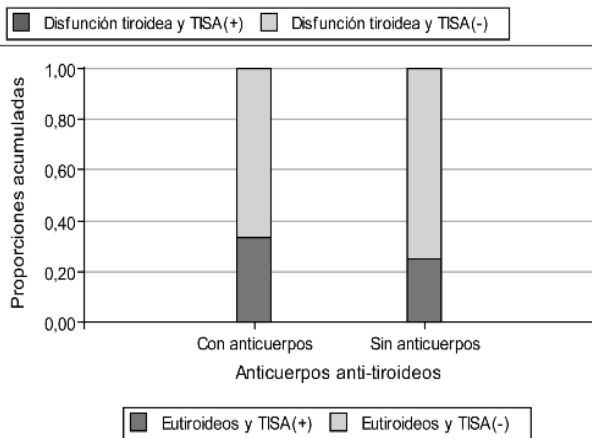
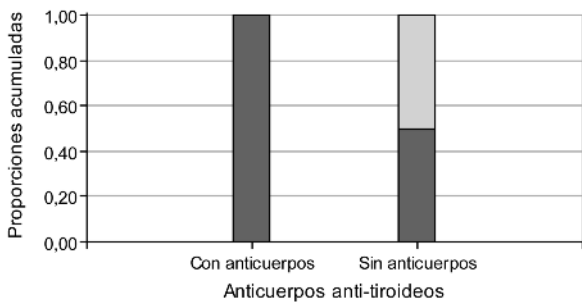
Tabla IX: Frecuencias absolutas de pacientes con urticaria crónica clasificados de acuerdo a autoinmunidad, función tiroidea y TISA (+) y TISA (-)

Autoinmunidad	Función tiroidea	TISA(+)	TISA(-)	Total
Autoinmunes	Eutiroideos	1	2	3
	Hipotiroideos	4	0	4
	Hipertiroideos	1	0	1
Total		6	2	8
No autoinmunes	Eutiroideos	3	9	12
	Hipotiroideos	3	2	5
	Hipertiroideos	2	3	5
Total		8	14	22
TOTAL		14	16	30

ción de TISA (+) que de TISA (-).

En los casos eutiroideos con anticuerpos un 33% tuvo TISA (+) y en pacientes sin anticuerpos el porcenta-

Figuras 7: Frecuencias relativas de los resultados del TISA según la presencia de anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con urticaria crónica con disfunción tiroidea y en eutiroideos



je fue de 25%.

Ninguna de las relaciones anteriores resultó significativa al 0,05

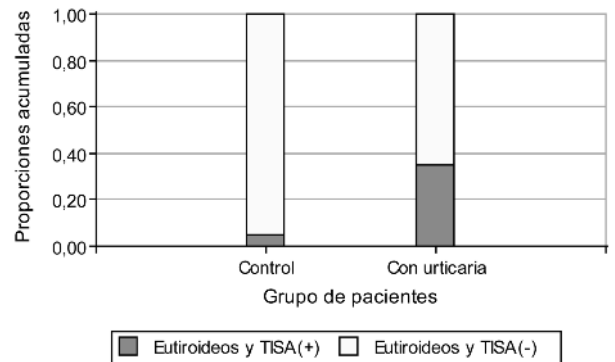
TISA y pacientes eutiroideos: urticaria crónica versus casos control

Al comparar los resultado del TISA en pacientes eutiroideos del grupo control con pacientes eutiroideos del grupo con urticaria crónica se detectó asociación significativa ($p=0,0158$). La reacción (+) al TISA presentó una proporción de 0,35 en el grupo con urticaria y de 0,05 en el grupo control.

Discusión

La urticaria crónica es una patología de prevalencia creciente en la población clínica, en el presente trabajo

Figura 8: Frecuencias relativas de los resultados de TISA en eutiroideos con urticaria crónica y eutiroideos de casos control.



encontramos predominio de la misma en mujeres adultas (80%), coincidiendo con la bibliografía consultada.³

De acuerdo a la función tiroidea, hubo predominio de pacientes eutiroideos (50%), seguidos de pacientes hipotiroideos (30%) y por último pacientes hipertiroideos (20%), como puede observarse en la figura 2.

En diferentes estudios se hace referencia de que si bien la causa de la urticaria crónica no es clara, la etiología autoinmune ocupa un 30% a un 50%.¹⁷ Los primeros reportes en 1960 describían como causa de degranulación de mastocitos la interacción antígeno- anticuerpo. La autoinmunidad depende de la presencia de anticuerpos IgG contra la subunidad α del receptor de IgE, anti IgE, asociación con HLA DRB4 clase II y test de suero autólogo.¹⁷

Fue en los años 80 con Leznoff donde se asoció a la urticaria crónica con enfermedad tiroidea autoinmune. Específicamente se mostró que un alto porcentaje de pacientes con urticaria crónica tenía anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y/o antitiroglobulina).¹⁷ En nuestro trabajo la tiroiditis autoinmune se presenta en un 17% de los pacientes con urticaria crónica.

La tiroiditis autoinmune corresponde del 3% al 6% de la población general.⁶

Observamos que en 5 de nuestros pacientes se presentó enfermedad tiroidea autoinmune (4 Hipotiroidismo de Hashimoto, 1 hipertiroidismo autoinmune, posiblemente enfermedad de Graves, al cual no se le dosaron los correspondientes anticuerpos).

Se presentaron anticuerpos antitiroideos en 3 pacientes con función tiroidea normal, lo que puede predecir una progresión a hipotiroidismo en el 2% al 4% de los pacientes por año.^{18, 19}

En cuanto a la presencia de anticuerpos, 3 pacientes tuvieron ATPO positivos, 3 pacientes ATG positivos y 2 pacientes ambos anticuerpos tiroideos. Hay datos dispares en relación al anticuerpo predominante en la bibliografía, sin embargo los ATPO suponen un mayor porcentaje.²⁰

Se piensa que los anticuerpos antitiroideos no son patogénicos sino tan solo demuestran la presencia de autoinmunidad, es posible mas bien que los anticuerpos sean responsables de la activación y del reclutamiento de células inflamatorias lo que llevaría a la activación de citoquinas las cuales no solo perpetuarían la inflamación sino harían mas susceptibles a los mastocitos y basófilos al estímulo de alérgenos exógenos o péptidos endógenos (medicamentos, infecciones, alimentos, factores físicos).⁸

La evidencia mas temprana de urticaria crónica autoinmune proviene de estudios que mostraron que la inyección intradérmica de suero del propio paciente causaba una respuesta con pápula e inflamación. Este es el test de suero autólogo, un test in vivo, usado desde los años 40 para diagnóstico de urticaria crónica autoinmune.¹⁷

Un TISA positivo sugiere que autoanticuerpos funcionantes (anti FC?RI y/o anti IgE) o factores liberadores de histamina se encuentran en el suero. Se demostró en estudios que alrededor de la mitad de pacientes con urticaria crónica autoinmune el TISA es positivo.¹⁹

Sin embargo estudios recientes mostraron una alta tasa de positividad no solo en pacientes con urticaria crónica autoinmune, sino en pacientes con asma y rinitis no alérgica, en intolerantes a anti inflamatorios no esteroideos y en pacientes con alergia a múltiples drogas.¹⁹

En nuestro estudio, de un total de 30 pacientes con urticaria crónica, un 47% (n: 14) fueron TISA positivo. De los mismos, corresponden a urticaria crónica autoinmune 8 pacientes, de los cuales 6 fueron TISA (+) y 2 TISA (-).

La proporción de TISA (+) en autoinmunes fue 0,75, mientras que en los no autoinmunes fue 0,36. La prueba Chi-cuadrado no demostró significativa al 0,05 (p: 0,06), probablemente haya falta de potencia debida al tamaño de la muestra.

Teniendo en cuenta en pacientes con urticaria crónica la presencia de disfunción tiroidea autoinmune, todos tuvieron TISA (+). En el caso de eutiroides con presencia de anticuerpos el 33% fue TISA (+).

Cabe mencionar que pacientes con disfunción tiroidea sin anticuerpos la proporción fue igual tanto para TISA (+) y TISA (-).

En el grupo control, se encontró la presencia de TISA (+) que en comparación a eutiroides en urticaria crónica la asociación fue significativa (p: 0,0158).

Si bien se encontró TISA positivo en todos los pacientes con urticaria crónica autoinmune, indicando autoinmunidad, en 2 pacientes eutiroides con anticuerpos positivos TISA fue negativo.

Así mismo su positividad en 8 pacientes sin autoanticuerpos como en un paciente del grupo de sanos, estaría indicando la presencia de otros liberadores vasoactivos de la histamina, sugiriendo que TISA es marcador de auto-reactividad. La auto-reactividad no define a la urticaria autoinmune pero puede ser un indicador en TISA (+) de autoanticuerpos que activan a mastocitos en pacientes con urticaria crónica. Los anticuerpos funcionantes necesitan ser confirmados por técnicas de activación de basófilos y su especificidad confirmada por inmunoensayo.²¹

Es interesante investigar cuando un TISA (+) en un paciente sano puede predecir la aparición de urticaria crónica.

Un TISA (-) es un marcador útil para determinar la ausencia de anticuerpos funcionantes circulantes. Igualmente se recomienda como herramienta clínica segura para excluir la presencia de anticuerpos circulantes funcionantes la prueba de activación de basófilos.²¹

En los casos donde no se puede demostrar la presencia de anticuerpos liberadores de histamina, hay evidencias de una posible participación de la cascada de la coagulación en urticaria crónica. Los niveles elevados en plasma de fragmentos de protrombina, sugieren la generación trombina en pacientes con urticaria crónica, posiblemente como resultado de la activación de la vía del factor tisular de la cascada de la coagulación.²²

La urticaria es una entidad común en la práctica diaria y la persistencia de lesiones son un desafío para el paciente y el médico. El diagnóstico oportuno y el tratamiento específico depende de una cuidadosa evolución inicial acompañada de la solicitud de exámenes apropiados.

Conclusiones

La prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con urticaria crónica fue de un 17% en la población estudiada.

El sexo femenino en la franja etaria de 51 a 59 años fue el predominante.

El TISA resultó positivo en todos los pacientes con tiroiditis autoinmune.

No se pudo establecer correlación significativa entre pacientes con urticaria crónica con o sin autoinmunidad, sin embargo se objetivó una tendencia hacia la misma.

Teniendo en cuenta la positividad del TISA en pacientes sin autoinmunidad tiroidea, dentro de las causas de su positividad se deberían contemplar otros posibles autoanticuerpos y otros factores liberadores de histamina.

Bibliografía

- Leznoff A. Chronic urticaria. *Canadian Family Physician* 1998; 44:2170-2176.
- Kaplan A. Urticaria and angioedema. Middleton E Jr, Allergy principles and practice, vol 5, ed2, St Louis, 1998, Mosby.
- Malcolm W, Graves MD. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332:1767-1771.
- Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991; 30:381-6.
- Cooper KD. Urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:166-76.
- Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(1):66-71.
- Kozel M, Bossuyt P, Mekkes J. Laboratory test and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:409-16.
- Chérrez Ojeda I, Tafur A, y col. Diagnóstico de urticaria crónica en Guayaquil. *Alerg Immunol Clin* 2007; 38(2):73-78.
- Galassi N, Riera N, Rey G, Bracco MM, Malbran A. Urticaria crónica, evolución clínica, prueba del suero autólogo, recuento y activación de basófilos. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63:15-20.
- Ferrer M, Kaplan AP. Chronic urticaria: what is new, where are we headed. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35:57-61.
- Hide M, Francis DM, Grattan CEH. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599-604.
- Inocencio RM, Romaldini JH, Rey G, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune disease. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64:227-230.
- Leznoff A, Josse RG, Denburg J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119(8):636-40.
- Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1056-62.
- Tuktas I, Gokcora N, Demirsoy S y col. The Association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997; 36(3):187-90.
- Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon Y L. Chronic urticaria: Association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*. 2003; 88:517-519.
- Heymann W. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:229-32.
- Vanderpump MP, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995; 43:55-68.
- Taskapan O, Kutlu, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clinical and experimental Dermatology*, 2008; 33:754-758.
- Kaplan AP, Graves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Et Experimental Allergy*, 2009 (39): 777-787..
- Konstatinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACA/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009 DOI: 10.1111.
- Asero R, Tedeschi A, et al. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2008;63: 176-180.

OTRA BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA:

- Alvarez Js, Bonfiglioli A, Cavallo M, y col. Guía diagnóstica y terapéutica en urticaria crónica (niños y adultos). *Alerg Immunol Clin* 2003; 20(4):134-142.
- García Ortega P. Valoración y rendimiento de los protocolos diagnósticos en la urticaria crónica. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1998; 13(52):78-82
- Malmros H. Auto serum test. *Nordisk Med* 1946; 29:150-1.
- Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(12):1599-607.
- Altrich Michelle L, Halsey John F, Altman Leonard C. Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic test for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:28-34.
- Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(5):408-12.
- Doutré Ms. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30(1):31-7.
- Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N y col. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol* 2006; 16(4):402-5.
- Zauli D, Deleonardi G, Foderado S y col. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001;22(2):93-5.
- Concha L B, Chang C, Szema A y col. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto disease and chronic urticaria. *Allergy and Asthma Proc* 2004; 25:293-296.

Dermatitis Atópica: Aspectos clínicos y asociación con alérgenos e hipersensibilidad de contacto

Atopic dermatitis: clinical aspects and its association with allergens and contact hypersensitivity

Serra Criscuolo, María Teresa (*); Campana, Ricardo(**); González, Patricia Astrid (***)

■ Resumen

La Dermatitis Atópica (DA), es una enfermedad de la piel bien definida clínicamente, con predisposición genética y de carácter crónico-recidivante, que se asocia a menudo con otros desórdenes atópicos, como rinitis y asma. Numerosos factores del medio ambiente: aeroalérgenos, alérgenos de contacto, alimentos e infecciones juegan un importante rol en la aparición y mantenimiento de los síntomas. Se estudiaron 15 niños y 41 adultos, los síntomas relevantes fueron lesiones flexurales, prurito, xerosis e infecciones dérmicas y en los niños queratosis folicular. **Niños:** 67% se asociaron con enfermedad respiratoria e iniciaron los síntomas junto o después de la DA. Los aeroalérgenos involucrados fueron polvo de casa, dermatofagoides mezcla, polen de gramíneas, aspergillus y alternaria. Entre los alimentos: tomate, chocolate, cítricos y huevo fueron relevantes. El 27% mostró infecciones dérmicas. **Adultos:** 64% tenían enfermedad respiratoria. Solo el 20% inicio los síntomas respiratorios antes de los síntomas dérmicos. El total de los pacientes testificados presentaron resultados positivos para uno o mas aeroalérgenos siendo los principales: dermatofagoides mezcla, polvo de casa, alternaria, aspergillus, cladosporium, pólenes de árboles mezcla, gramíneas, ambrosia, amarantáceas, chenopodiáceas, epitelio de perro, epitelio de gato. El 35% fue positivo a alimentos y el 37% mostró infecciones dérmicas. **Asociación con hipersensibilidad de contacto:** el 48% de esta población presentó síntomas de Dermatitis de Contacto (DC), el 80% de los mismos refirió intolerancia al níquel. Se efectuaron parches cutáneos en 12 pacientes adultos, resultando positivos en 9 de ellos, lo cual representa que un 22% de la población adulta presenta hipersensibilidad de contacto.

■ Summary

*Atopic dermatitis is a clinically well defined, chronic - intermitant, genetically predisposed skin disease, it is regularly associated with other allergic disorders such as asthma and rhinitis. Many environmental factors, aeroallergens, contact allergens, foods and infections are playing an important role in triggering and sustaining the disease. 15 children and 41 adults were studied. Classics symptoms as: flexural dermatitis, itching, dry skin, and follicle queratoses were relevant, **In children:** 67% associated with respiratory disease, and started their respiratory symptoms together or right after the onset of atopic dermatitis. Aeroallergens involved were: house dust mite, Dermatophagoides mix, Aspergillus spp, grass pollen, and Alternaria. In addition these patients had sensitivity to foods allergens such as tomato, cocoa, citric fruits, and egg. 27% also showed skin infections. **In adults:** 64% had respiratory disease. Only 20% presents respiratory disease previous to atopic dermatitis. All patients had positive to at least one of the aeroallergens tested. The most important allergens were: Dermatophagoides mix, house dust mite, Alternaria, Aspergillus spp, Cladosporium, tree pollen, grass pollen, ragweed, amaranthus spp, chenopodium, dog dander and cat dander. 35% of the patients had positive prick tests to food allergens, and 37% of them also showed skin infections. **Association with contact hypersensitivity:** 48% of the study population had symptoms of contact dermatitis, Patch Test was performed in 12 adults patients, only 9 patients of them had positive test, which represent 22 % of the adult population with contact hypersensitivity.*

Para citar este artículo:

Serra Criscuolo, María Teresa; Campana, Ricardo; Astrid González, Patricia Dermatitis Atópica: Aspectos clínicos y asociación con alérgenos e hipersensibilidad de contacto. *Alerg Immunol Clin* 2011; 30 (3-4):46-51.

(^o) Docente Universitaria Cátedra de Alergia e Inmunología Universidad Nacional de Córdoba, Servicio de Alergia e Inmunología Instituto Médico Privado Humana.

(^{*)} Médico Especialista en Dermatología Clínica Universitaria Reina Fabiola.

(^{**)} Médica Especialista Cátedra de Alergia e Inmunología Universidad Nacional de Córdoba.

■ Correspondencia:

Dra. María Teresa Serra de Criscuolo

Prof. Auxiliar de la Cátedra de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba; Servicio de Alergia e Inmunología Instituto Médico Privado Humana

E-Mail: mtsserra@hotmail.com.

■ Palabras Clave:

Dermatitis atópica, aeroalergenos, hipersensibilidad de contacto, test de parche.

■ Key words:

Atopic dermatitis, Aeroallergens, contact hypersensitivity, patch test

Introducción

La Dermatitis Atópica (DA); es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, pruriginosa, recidivante, de curso y pronóstico variable; con las características de eczema. Comienza en edad pediátrica observándose en un tercio de los casos persistencia en la adultez (1). Afecta del 2-5 % de la población general, en los niños en un 10-20% o más, y en adultos entre el 1-3%. Existe una amplia variación de la prevalencia de la DA en diferentes poblaciones del mundo y la misma parece estar en aumento (2). La DA, es la manifestación cutánea de un síndrome genético conocido como Atopia, integrado además por rinitis alérgica, asma extrínseco, conjuntivitis alérgica y alergia por alimentos. La respuesta Ig E mediada a los aeroalergenos del medio ambiente y antígenos de proteínas alimentarias se ha mostrado fuertemente asociada con una incidencia en niños aproximada al 80%. A pesar de que esta enfermedad es predominantemente de la infancia, puede persistir en el 60% de los adultos y la aparición tardía de los síntomas, aunque inusual, también ha sido reportada(3). Los aeroalergenos, en especial los ácaros del polvo domestico se correlacionan, en niños pequeños, con una mayor prevalencia de la enfermedad (4,5). La seve-

ridad se asocia al número de Prick Test positivos y a los niveles de Ig E sérica, siendo la sensibilización alérgeno específica, un marcador pronóstico de la aparición y severidad de la enfermedad de la vía aérea. El eczema asociado a la condición atópica es de peor pronóstico que el no asociado (6).

El eczema no atópico ha mostrado sensibilidad Ig E específica para antígenos microbianos no rutinariamente testeados (7), el parche atópico positivo con aeroalergenos sugiere un mecanismo de hipersensibilidad retardada (8).

La DA resulta de una compleja interacción entre factores genéticos y mediambientales. Cuatro mecanismos se han propuestos para el desarrollo de la misma 1-defectos en la barrera cutánea, 2- autoinmunidad (Ig E contra proteínas de keratinocitos y células endoteliales) 3- alteraciones inmunológicas 4- colonización microbiana (9,10).

Recientes estudios han hallado mutaciones en el gen que codifica la filagrina, particularmente el R501X y 2282de14, asociados al desarrollo de DA. La alteración de la estructura epidérmica causada por mutaciones de la filagrina induce una importante reducción en el componente lipídico de los niveles de ceramidas, lo que lleva a un fenómeno conocido como pérdida transepidérmica de agua, resultando en sequedad de la piel y prurito; por lo tanto la alteración de la barrera epidérmica asociada con deficiencia de filagrina favorece la penetración de noxas foráneas, especialmente alérgenos y microbios (11). Todos estos factores favorecen la sensibilización epicutánea a aeroalergenos lo cual explicaría la observación de que la DA a menudo precede al desarrollo de asma y otros desordenes alérgicos: concepto de "marcha atópica" (12,13).

Barnes evaluó 81 genes reportados como asociados a DA; más de la mitad de estos genes se relacionaron con la desregulación inmune de: presentación antigénica, respuesta inmune celular o humoral y las vías asociadas a la señalización e interacción celular (14).

La deficiencia de péptidos antimicrobianos contribuye a una mayor susceptibilidad a infecciones dérmicas, especialmente por *Staphylococcus Aureus* (15).

La manganeso superóxido dismutasa humana y de origen micótico (MnSOD) podría actuar como un autoalérgeno (16).

Los alérgenos de contacto son también factores agravantes de la DA. La hipersensibilidad de contacto se presenta en pacientes con DA, tan frecuentemente como en los individuos no atópicos (17, 18).

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la presentación clínica de la DA en nuestro medio, la secuencia de aparición de síntomas dérmicos y respiratorios (marcha atópica) y los alérgenos más frecuentemente involucrados.

Materiales y Métodos

La población estudiada fue integrada por pacientes adultos y niños que concurrieron al Servicio Cátedra de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas y servicios privados de dermatología y alergoinmunología de la ciudad de Córdoba, con especial atención en la alergia dermatológica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se seleccionaron pacientes de ambos sexos cuyo diagnóstico era compatible con dermatitis atópica asociada o no a dermatitis por contacto y que presentaban lesiones al momento de la consulta con características de eczema en cualquier etapa evolutiva o en período de remisión.

CRITERIOS PARA LA DETERMINACIÓN DE DERMATITIS ATÓPICA

Basados en los Criterios propuestos por Hanifin y Rajka (19)

I - CRITERIOS MAYORES

- Prurito
- Curso crónico o recidivante
- Distribución típica de la dermatitis (Afectación facial y de zonas de extensión en niños menores de 1 año, afectación de flexuras en niños mayores de 1 año y en adultos
- Historia personal o familiar de atopía.

II - CRITERIOS MENORES

- Edad de inicio precoz
- Curso influenciado por factores ambientales o emocionales
- Prurito con la transpiración
- Intolerancia a la lana u otros irritantes
- Xerosis
- Dermografismo blanco
- Oscurecimiento orbitario
- Palidez o eritema facial
- Dermatitis de manos y pies
- Hiperlinealidad palmar
- Infecciones cutáneas frecuentes especialmente por *Staphylococcus aureus*

- Sensibilidad de contacto
- Relación con alérgenos

En todos los casos se confeccionó historia clínica, detallando las manifestaciones clínicas, edad, sexo, edad de inicio de los síntomas respiratorios y dermatológicos, severidad de las lesiones, antecedentes familiares y personales de alergia como así también la asociación con aeroalérgenos, alérgenos de contacto, alimentos e infecciones. La severidad fue graduada usando SCORAD index (19)

Para la evaluación de la sensibilización con aeroalérgenos se realizaron pruebas cutáneas de lectura inmediata con batería estándar de aeroalérgenos y alimentos glicerinados de laboratorio ALERGO - PHARMA, método de prick test desarrollado e interpretado según normas de la "Task Force Guidelines For Standardizing Old and New Technologies Used for Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases" y el "Position Paper on Skin Test of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology").

En los pacientes adultos con DA en quienes se sospecho asociación con eczema de contacto se aplicaron parches cutáneos con antígenos contactantes. Se utilizó batería estándar de alérgenos MARTI-TOR (Barcelona-España). Recomendados por el grupo español de investigación de dermatitis de contacto (GEIDC). Método de aplicación Finn Chamber, lectura a las 48, 96 hs y 7 días e interpretación según los criterios de ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group).

Resultados

Se estudiaron 56 pacientes con DA, 15 niños y 41 adultos. La tabla n° 2 muestra la distribución por edad y sexo separados en 2 grupos poblacionales (niños y adultos).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas relevantes encontrados en el grupo de los niños fueron: prurito, eczema flexural y liquenificación. La xerosis fue el síntoma predominante en el 60% de los niños y las infecciones dérmicas se presentaron en el 27% de los casos. En todos se observó queratosis folicular. El 40 % de los niños manifestó relación de los brotes de dermatitis con la ingesta de ciertos alimentos.

Tabla I: Alergenos del GEIDC

Nº de Bateria	ALERGENO	Concentración
ST.01	Alcoholes de lana	30%
ST.02	Balsamo del Peru	25%
ST.03	Cainas Mix	7%
ST.04	Carbas mix (2)	3%
ST.05	Cobalto Cloruro	1%
ST.06	Colofonia	20%
ST.07	Dicromo Potasico	0.5%
ST.08	Epoxi Resina	1%
ST.09	Etilendiamida	1%
ST.10	Formaldehido	1%
ST.11	Fragancias Mix	8%
ST.12	Kathon CG	0.5%
ST.13	Mercato Mix	2%
ST.14	M.B.T (Mercaptobenzotiazol)	2%
ST.15	Mercurio	0.5%
ST.16	Neomicina Sulfato	20%
ST.17	Niquel Sulfato	2.5%
ST.18	PTBP Formol (P-Terc-butifenolformaldehido)	1%
ST.19	Parabenos (5)	15%
ST.20	PPDA (p-fenilenodiamina)	1%
ST.21	PPD mix (6)	0.6%
ST.22	Quaternium 15	1%
ST.23	Quinoleina Mix (7)	6%
ST.24	Thimerosal	0.1%
ST.25	Thiuram mix (8)	1%

En cuanto a la población adulta un 75% presentó eczemas flexurales y prurito, el 25% presentó eczemas en otras localizaciones (zona retroauricular, cuero cabelludo, pies, manos, tronco). La xerosis y las infecciones dérmicas se encontraron en el 34% de los adultos estudiados y el 17% relacionó la aparición y/o exacerbación de los síntomas con los alimentos.

ASOCIACION CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA E HISTORIA FAMILIAR DE ATOPIA

Del total de la población estudiada solo se relevaron datos confiables en 12 niños y 36 adultos. La siguiente tabla muestra la asociación de dermatitis atópica con enfermedad respiratoria y antecedentes familiares de atopia. (Tabla 3).

EVALUACION DE LA MARCHA ATOPICA

(Ver tabla 4 y 5).

Tabla II: Distribución según edad y sexo.

Grupos poblacionales	Edad (años)	Sexo	
		Fem.	Masc.
Niños (n=15)	2-12	54%	46%
Adultos (n=41)	15-70	75%	25%

Tabla III: Dermatitis atópica: asociación con enfermedad respiratoria alérgica y antecedentes atópicos

Población	Enfermedad Alérgica Respiratoria asociada			Historia familiar de atopia
	Rinitis	Asma	Rinitis + Asma	
Niños (n=12)	20%	7%	40%	80%
Adultos (n=36)	34%		30%	61%

Tabla IV: Edad de comienzo de la DA.

Población	Síntomas dérmicos (edad de comienzo)				
	< 2 años	2-5 años	Niños en edad escolar	adolescentes	Adultos
Niños	53%	47%			
Adultos	18%	39%	11%	13%	19%

Tabla V: Marcha atópica, secuencia de aparición de los síntomas

	Síntomas dérmicos ↓ Sint. Respiratorios	Síntomas dérmicos junto a síntomatología respiratoria	Sint. Respiratorios ↓ Síntomas dérmicos	Sin Síntomas Respiratorios
Niños	30%	37%		33%
Adultos	20%	13%	20%	47%

PRICK TEST CON ALERGENOS INHALANTES Y ALIMENTARIOS

Solo se realizaron testificaciones cutáneas de lectura inmediata a 28 pacientes adultos y 9 niños. Todos los pacientes mostraron positividad a 1 o más antígenos. En la tabla 6 se muestran los antígenos inhalantes que dieron resultados positivos, tanto en niños como en adultos. En cuanto a los alérgenos alimentarios el 35% de toda la población testada presentó pruebas cutáneas positivas para uno o más alimentos. El 7% de los adultos mostró sensibilidad a antígenos de *Candida*.

Tabla VI: Testificaciones cutáneas positivas. Aeroalérgenos prevalentes en niños y adultos

Niños (n=9)	Adultos (n=28)
Polvo de casa: 9 (100%)	Dermatophagoides mezcla: 22 (78%) *
Dermatophagoides mezcla: 5 (55%)	Polvo de casa: 18 (64%)
Gramíneas: 2 (22%)	Gramíneas: 13 (46%) **
Aspergillus sp: 2 (22%)	Ambrosia: 13 (46%)
Alternaria: 1 (11%)	Alternaria: 9 (32%)
	Epitelio de gato: 7 (24%)
	Epitelio de perro: 7 (24%)
	Amaranthus: 6 (21%)
	Polen de árboles: 5 (17%)***
	Chenopodiaceas: 5 (17%)****
	Aspergillus: 4 (14%)
	Cladosporium: 3 (10%)

* *dermatophagoides pteronissimus, farinae*.

** *sinodon dactylis, poa pratensis, lolium perenne*.

*** *tala spp, platano spp, privet, fresno*.

**** *chenopodium spp. Salsola kali, chenopodium album, kochia*

ASOCIACION CON DERMATITIS DE CONTACTO

El 48% del total de la población estudiada presentó síntomas de dermatitis de contacto, el 80% de los mismos refirió antecedentes de intolerancia al níquel. Se efectuaron parches cutáneos en 12 pacientes adultos, resultando positivos a 1 o más antígenos en 9 pacientes (75%), lo cual representa el 22% o más del total de la población adulta estudiada. (Tabla 7).

Discusión

En ambas poblaciones estudiadas, los síntomas clínicos relevantes fueron prurito, xerosis, eczema flexural, querato-

Tabla VII: Alérgenos de contacto en pacientes con dermatitis atópica

ALERGENOS DE CONTACTO	TEST DE PARCHES POSITIVO (%)
SULFATO DE NIQUEL	66% (6)
DICROMATO DE POTASIO	33% (3)
CLORURO DE BENZALCONIO	22% (2)
MEZCLA DE FRAGANCIAS	22% (2)
COLOFONIA	11% (1)

sis folicular y enfermedad respiratoria. El sexo femenino predominó sobre el masculino, siendo más evidente en los adultos. Las infecciones cutáneas se presentaron en el 27% de los niños y el 34% de los adultos, coincidiendo con agravación de la DA. La asociación con enfermedad respiratoria se observó en el 67% de los niños y el 64% de los adultos. La rinitis alérgica fue la manifestación respiratoria más frecuente en ambas poblaciones. El 80% de los niños y el 61% de los adultos tienen antecedentes familiares alérgicos.

En cuanto a la edad de inicio de los síntomas dérmicos el 53% de los niños estudiados comienzan sus manifestaciones antes de los dos años de edad y el 47% entre los 2 y los 5 años. No obstante cuando observamos la población adulta, el 17% comienza antes de los dos años, el 38% antes de los cinco años, 11% antes de los nueve años y el 13% en la adolescencia, lo cual nos permite decir que el 81% desarrolla la enfermedad hasta la adolescencia y solo 19% en la edad adulta.

Con respecto a la secuencia de aparición de la DA y enfermedad respiratoria, en el total de los niños observamos que la afectación de la piel aparece antes o lo hace junto a los síntomas respiratorios. En los adultos solo un 20% desarrolla la enfermedad respiratoria alérgica antes de la DA. Todos estos datos apoyarían la hipótesis que propone que la sensibilización a alérgenos podría tendría lugar inicialmente en la piel.

Un 40% de la población infantil relaciona la enfermedad con los alimentos y en los adultos un 17%. No obstante el 35% de la población adulta mostró prik test positivo a uno o más alérgenos alimentarios.

Con relación a la sensibilización a aeroalérgenos los ácaros del polvo doméstico se sitúan como antígenos relevantes. En adultos, como es de esperar, se observó también sensibilización a pólenes y hongos anemófilos.

Destacamos que casi el 50% de los pacientes adultos con DA mostraron síntomas de dermatitis de contacto. La hipersensibilidad de contacto se verificó en el 22% de la población, siendo el níquel el antígeno prevalente, también se encontró sensibilidad a perfumes y colofonia, contactatos relacionados a productos de dermofarmacias, cosméticos o de limpieza. El Cromo se asoció, en un paciente, a eczema por calzado. También encontramos sensibilidad al cloruro de benzalconio, conservante ampliamente distribuido.

Conclusiones

Los resultados confirman la asociación de DA con alérgenos del medio ambiente, incluyendo infecciones cutáneas y el riesgo incrementado de desarrollar enfermedad respiratoria.

Destacamos que en un 19% de la población la DA comenzó en la edad adulta. En estas poblaciones los síntomas dérmicos precedieron en su mayoría a los síntomas respiratorios: concepto de marcha atópica.

El correcto diagnóstico, prevención y tratamiento dependerán de una prolija historia clínica y la metodología adecuada para la detección de alérgenos asociados.

Los estudios se han efectuado con financiación propia.

Bibliografía

1. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113: 651-657.
2. Schultz Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:1-24.
3. Bannister MJ, Freeman A. Adult onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2000;41:225-8.
4. Felix R y col: Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol immunopathol* 2007; 35 (1): 15-20.
5. Kanny G: Atopic Dermatitis in children and food allergy: combinations or causality. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132 :90-103.
6. Brussee JE, Smit HA, Strien V: Prevention and incidence of asthma and mite allergy study. *J Allergy and Clin Immunol* 2005; 115: 5.
7. Yang JM y col: Characteristics of extrinsic vs intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables. *J Dermatol*. 2006 155 (4): 778-83.
8. Fuiano N, Incorvaia. The atopic patch test: in time to redefine its significance? *C,Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:278 -282.
9. Marenholz I, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:911-916.
10. De Benedetto A, Qualia CM, Baroody FM, Beck LA. Filaggrin expression in oral, nasal, and esophageal mucosa. *J Invest Dermatol* 2008;128:1594-1597.
11. Jungersted JM, Scheer M, Baurecht H, et al. Stratum corneum, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*. 2010;65:911-918.
12. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological Reviews* 2011 Vol. 242: 233-246.
13. Tareb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999;41:177- 180.
14. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:16-29.
15. Maintz L, Novak N. Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol* 2007; 17 (4): 267-83.
16. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347: 1151-1160.
17. Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T-cell mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1068 -1075.
18. Gotthard C, Lauritsen J; Bindsley C; Andersen K. Contact Allergy and Allergic Contact Dermatitis in Adolescents: Prevalence Measures and Associations *Acta Derm Venereol* 2002;82: 352-358.
19. Y.-S Dai Allergens in Atopic Dermatitis. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2007) 3357-56.
20. Kunz B and colab. Clinical validation and guideline for SCORAD index consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis. *Dermatology* 1997; 195:10-19.

Síndrome de DRESS por carbamazepina

Martínez, Estefanía ⁽¹⁾; González, Anahí ⁽²⁾; Soto, Vanina ⁽³⁾; Bornancini, Miriam ⁽⁴⁾; Felipoff, Dora ⁽⁵⁾

■ Resumen

El síndrome de DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) es una reacción severa de hipersensibilidad a drogas. Se caracteriza por presentar la tríada de fiebre, rash y compromiso de órganos internos. Su presentación es rara y potencialmente fatal. Fenitoína, fenobarbital y carbamazepina son los anticonvulsivantes aromáticos que con más frecuencia causan esta reacción. La eliminación inmediata de la droga es esencial para el manejo de estos pacientes. Presentamos dos casos clínicos de pacientes medicados con carbamazepina que presentaron síndrome de DRESS.

■ Summary

DRESS (drug rash with Eosinophilia and systemic symptoms) is a severe hypersensitivity reaction to drugs. It is characterized by the triad of fever, rash and internal organ involvement. Its presentation is rare and potentially fatal. Phenytoin, phenobarbital and carbamazepine are aromatic anticonvulsants most often cause this reaction. The immediate elimination of the drug is essential for the management of these patients. We present two clinical cases of patients taking carbamazepine presenting DRESS

■ Para citar este artículo:

Martínez, Estefanía; González, Anahí; Soto, Vanina; Bornancini, Miriam; Felipoff, Dora. Síndrome de DRESS por carbamazepina *Alerg Immunol Clin* 2011; 30 (3-4):52-55.

^{(1), (4), (5)} Departamento de Alergia e Inmunología. Hospital Córdoba

^{(2), (3)} Servicio de Dermatología. Hospital Pediátrico del Niño Jesús

■ Correspondencia:

Dra. Dora Felipoff

E-Mail: dorarab@hotmail.com

■ Palabras Clave:

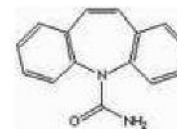
DRESS, hipersensibilidad, anticonvulsivante

■ Key words:

DRESS, hypersensitivity, anticonvulsant

La carbamazepina (CBZ) es un iminoestilbeno relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos de tipo imipramina (1) (2). En cuya estructura se aprecia una subunidad de urea o carbamida, del cual deriva su nombre (Fig.1). Se utiliza como antiepiléptico, analgésico, anti-

maníaco y para tratamiento de neuropatías (3). Es eficaz frente a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales (4).



Su mecanismo de acción es bloquear los canales de sodio dependientes de potencial (2). Como anticonvulsivo, realiza una depresión del núcleo ventral anterior del tálamo. Su efecto antimaníaco está relacionado con la disminución del AMPc, el cual aumenta con este trastorno. Su acción antineurálgica la ejerce sobre el SNC, disminuyendo la transmisión sináptica, la cual da lugar a la descarga neuronal.

Desde los años sesenta se ha empleado con éxito la CBZ en pacientes con neuralgia del trigémino, siendo la droga de elección para su tratamiento (5) (6). En otros estudios se demostró que la carbamazepina ha sido útil para el tratamiento de neuropatía diabética comparada con placebo, sin embargo se demostró que en gran número de pacientes se producían

reacciones adversas (7), por lo cual actualmente se utilizan cuando han fracasado otros fármacos de primera línea (5).

Su absorción oral es lenta e incompleta, especialmente a dosis altas, y en pocas tomas de dosis elevadas. Se elimina casi exclusivamente por metabolización hepática (>95%) (1) (2). Su forma de metabolizarse es a 10,11-epoxicarbamazepina, que tiene efectos terapéuticos y tóxicos similares a los de la carbamazepina (1). Atraviesa la barrera placentaria, acumulándose en tejidos fetales.

Las reacciones adversas que suelen observarse son vértigo, ataxia, diplopía, somnolencia, náuseas, vómitos, astenia, secreción inadecuada de hormona antidiurética e hiponatremia. También puede observarse exantemas, leucopenia asintomática y en un porcentaje más alto de pacientes, alteraciones de las transaminasas hepáticas que no requieren la supresión de la medicación. Otras reacciones adversas pueden ser hepatitis y reacciones cutáneas graves, como dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, que obligan a suspender la administración de la droga (3).

En caso de intoxicación no suele haber riesgo de muerte, pero pueden observarse rubor facial, temblor, ataxia, hipotonía, midriasis, coma y convulsiones. Su tratamiento se basa en soporte vital y el uso de carbón activado (2).

Dentro de las interacciones de esta droga, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona pueden reducir a la mitad los niveles de carbamazepina y aumentar los de 10,11epoxi-carbamazepina con riesgo de efectos tóxicos. Otros fármacos, como los antagonistas del calcio, la cimetidina, la isoniazida y los macrólidos aumentan el nivel de carbamazepina.

Casos Clínicos

Caso 1:

Paciente de sexo masculino, de 65 años de edad, con antecedentes personales patológicos de diabetes Mellitus tipo II, hernia de disco entre segunda y tercera vértebra lumbar. En diciembre de 2010 comienza con dolor lumbar irradiado a miembro inferior derecho hasta el dorso del pie, acompañado de parestesias. En febrero de 2011 es medicado con carbamazepina 200mg cada 24 horas. A los 45 días, al no presentar mejoría de los síntomas, se agrega al tratamiento pregabalina 75mg cada 24 horas. En mayo del mismo año consulta por erupción de tipo maculopapular, eritematosa, pruriginosa,

generalizada, acompañada de astenia y pérdida de peso. Sin fiebre ni adenopatías.

En los análisis clínicos presenta leucocitosis (27.200/mm³), eosinofilia (5.440/mm³) niveles elevados de GOT (40 UI/l), GPT (83UI/l), FAL (294UI/l), GGT (812UI/l).



Se indica suspender carbamazepina y pregabalina. Se medica con metilprednisona 40mg/ día y fexofenadina 180mg/ día. Presenta buena evolución clínica y normalización de los parámetros de laboratorio.

Caso 2:

Paciente de sexo femenino de 24 años de edad con diagnóstico de síndrome depresivo tratada desde hace 3 meses con carbamazepina 200mg/día, paroxetina 20mg/día y clonazepan 1,5 mg/día.

Consulta por erupción cutánea generalizada, pruriginosa, acompañada de disnea. Refiere que 15 días antes presentó un cuadro de angina pultácea tratada con Azitromicina, al no mejorar los síntomas y comenzar con fiebre (38,5°C) se auto-medica con Amoxicilina, al tercer comprimido del antibiótico comienza con erupción cutánea generalizada, pruriginosa. A pesar de que la paciente suspende el tratamiento con antibiótico, la sintomatología empeora, presentando además disnea, vómitos, sudoración profusa.

Se realiza laboratorio encontrándose niveles elevados de: AST (90UI/l) - ALT: (96UI/l) - FAL: (503UI/l) -(GGT: 202UI/l) - Bilirubina total: (0,29mg/dl).

Se suspende carbamazepina y se medica con dexametasona, ranitidina intramuscular, y loratadina vía oral. Presenta buena evolución clínica y normalización de los parámetros de laboratorio.

Síndrome DRESS

El síndrome de DRESS, es un tipo de farmacodermia idiosincrática de presentación rara y potencialmente fatal (8). Su incidencia es de 1/1000 y 1/10000 (9) (10). Los factores de riesgo más importantes para su desarrollo son los antecedentes personales o familiares de este síndrome, infecciones por virus herpes tipo 6, HIV, CMV (8) (9), neoplasias y origen afroamericano o raza negra (9).

Los fármacos más frecuentemente involucrados, son los antibióticos como penicilinas y sulfonamidas, antiinflamatorios no esteroideos, y los anticonvulsivantes (9). Dentro de éstos últimos, los más vinculados son los anticonvulsivantes aromáticos como la carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona y lamotrigina (8) (9) (10). Sin embargo los anticonvulsivantes no aromáticos como el Ácido Valproico también pueden producir síndrome de DRESS aunque en menor medida (8).

La fisiopatogenia del síndrome es la incapacidad de los individuos de detoxificar los metabolitos oxidados (óxidos de areno) de estos fármacos (12) (10) (11). Se cree que individuos genéticamente susceptibles pueden tener menor actividad de la enzima epóxido hidrolasa, responsable de la metabolización de los agentes anticonvulsivantes (8). Se produce de ésta manera una acumulación de intermediarios reactivos actuando como antígenos productores de la reacción adversa.

La clínica se manifiesta después de 1-8 semanas de la exposición a la droga (6), pudiendo persistir hasta 6 semanas después de su aparición (9). El cuadro clínico es caracterizado por el primer signo clínico que es la fiebre (12). Presenta manifestaciones cutáneas en el 90% de los casos (13), caracterizada por un exantema maculopapular, confluyente, pruriginoso, con posterior descamación, que comienza en la parte superior del cuerpo extendiéndose en su curso hacia la zona caudal (15). Puede acompañarse de faringitis, adenopatías laterocervicales o generalizadas, alteraciones hematológicas caracterizada por leucocitosis con linfocitos atípicos y eosinofilia (>1500/mm³) (13) y compromiso de órganos internos, principalmente hepático, con elevación de las transaminasas, o producir hepatitis aguda tóxica pudiendo evolucionar a necrosis hepática (8), siendo ésta una de las principales causas de muerte (13). Otros órganos afectados pueden ser riñón, aparato digestivo y respiratorio, sistema nervioso (vértigos, diplopía, somnolencia) (9) (13). (Cuadro 1)

Criterios diagnósticos de Síndrome de DRESS

- 1- Presencia de erupción cutánea.
- 2- Alteraciones Hematológicas > 1500/mm³ y linfocitos atípicos.
- 3- Compromiso sistémico: Adenopatías (> 2cm de diámetro) o hepatitis (elevación de las transaminasas 2 veces los valores normales) y/o nefritis, neumonitis intersticial, carditis.
- 4- Fiebre.

Deben estar presentes tres criterios.

El diagnóstico diferencial se realiza con otras manifestaciones por drogas como síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (8), y con procesos infecciosos virales, como hepatitis A y B (9), síndrome de shock tóxico, linfomas, vasculitis, síndrome de Kawasaki, enfermedad de Still (14) (15) (16).

La principal medida terapéutica es la suspensión del fármaco para evitar la evolución del síndrome (16). El uso de corticoides sistémicos aún es discutido, pero se utiliza para los casos en los cuales existe compromiso sistémico en una dosis de 0,5- 1mg/Kg/día. El efecto beneficioso de los corticoides es la inhibición de IL-5 para producir una disminución de la eosino-

nofilia (17). En pacientes que presentan prurito se utilizan antihistamínicos de primera generación. La inmunoglobulina EV también ha sido descrita como medida terapéutica en una dosis de 1g/Kg/día (8). Se deben realizar medidas de soporte, control de balance hidroelectrolítico, valoración de funciones hepáticas y hematológicas.

La desensibilización farmacológica no ha sido probada por la gravedad que presenta el síndrome (12). Resulta difi-

cultoso reinstalar un tratamiento con anticonvulsivantes por la frecuencia de presentación de reacciones cruzadas entre los fármacos. En general la carbamazepina, difenilhidantoína y fenobarbital presentan esta reacción y el ácido valproico en menor medida. El topiramato y el levetiracetam presentan estructuras químicas diferentes a los anticonvulsivantes aromáticos, pueden ser utilizadas en su reemplazo al igual que benzodiazepinas y gabapentina (8) (18).

Bibliografía

1. ORTEGA GARCÍA M. P., GUEVARA SERRANO J., Revisión de los casos de intoxicación por carbamazepina en un hospital general en un periodo de 5 años FARMACIA HOSP (Madrid) Vol. 25. N.º 6, pp. 332-337. 2001.
2. PIRMOHAMED M., GRAHAM A., ROBERTS P., Carbamazepine-hypersensitivity: assessment of clinical and in vitro chemical cross-reactivity with phenytoin and oxcarbazepine, Br. J. clin. Pharmac. 32, 741-749. 1991
3. Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Terapia única con carbamazepina versus fenitoina para la epilepsia. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, N.º 2. 2008.
4. PROTASIO L, PIZZORNO E, BELLO O. Intoxicación por carbamazepina DRES. LAURA 3Arch Pediatr Urug 2005; 76(1): 43-45.
5. GómezPérez FJ, Choza R, Ríos JM, Reza A, Huerta E, Aguilar CA., Nortriptylinefluphenazine vs carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. Arch Med Res 27: 5259.1996.
6. Misra U. K., Kalita J., Rathore C. Phenytoin and carbamazepine cross reactivity: report of a case and review of literature Postgrad Med; 79:703-704. 2003.
7. Caviedes B., Herranz J. Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático REV NEURO; 35: 1037-48. 2002
8. Magliano J, Álvarez M. Síndrome de DRESS por Carbamazepina. Archivos de Pediatría Uruguay. Vol 4, 291- 295, 2009.
9. Baroni E, Estrella V, Leroux MB. Síndrome de Hipersensibilidad a Anticonvulsivantes. Revisión Argentina Dermatología. Vol 88, 46- 54, 2007.
10. Durán E, Mir J, Morales M.D. Síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos con repercusión cutánea y renal grave por carbamazepina. Vol 38, 1136- 1138. 2004.
11. Pirmohamed M, Graham A. Carbamazepine hypersensitivity: assessment of clinical and in vitro chemical cross_ reactivity with phenytoin and oxcarbazepine. Vol 32, 741- 749. 1991.
12. Cervigón I, Sandin S, Pérez C. Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por sulfonamidas. Vol 34, 120- 126, 2006.
13. Cuellar L, Sehtman A. Síndrome de DRESS desencadenado por psicofármacos. Act. Terap. Dermatol 30: 304, 2007.
14. Fernández-Chico N, Bielsa Marsol I. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. Piel 2003;18:252-8.
15. Bouquet H, Bagot M, Roujeau JC. Druginduced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Semin Cutan Med Surg 1996;1: 250-7.
16. Tas S, Simonart T. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update. Dermatology 2003;206:353-6.
17. Hellman C, Lonnkvist K, Hedlin G. Down-regulated IL-5 receptor expression on peripheral blood eosinophils from butesonide-treated children with asthma. Allergy 2002;54:323-28.
18. Suzette M, La Roche MD. The New Antiepileptic Drugs. Vol 291, N.º5. 2004.

ADVERTENCIAS

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

1º Medicamentos con ergotamina deben consumirse bajo prescripción médica

Teniendo en cuenta que se han recibido algunos reportes de efectos adversos graves relacionados con el principio activo ergotamina, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) de Argentina, recuerda a la población y a los profesionales de la salud, que los medicamentos que contienen dicha droga se encuentran autorizados como de venta bajo receta, por lo que su administración debe producirse bajo exclusiva prescripción médica.

En efecto, entre los años 2007 y 2010, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia recibió ocho notificaciones de reacciones adversas ocasionadas por especialidades medicinales que contienen ergotamina, utilizadas para el tratamiento de cefaleas y migrañas. En varios casos, los pacientes debieron ser hospitalizados.

Algunos de los reportes recibidos daban cuenta de la interacción de la droga mencionada con el principio activo ritonavir, el cual es uno de los fármacos indicados en pacientes con el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Adquirida).

En tal sentido, cabe destacar que el consumo crónico de ergotamina, o su administración junto con antirretrovirales inhibidores de las enzimas del complejo citocromo P450, como ritonavir, puede provocar una reacción adversa grave denominada ergotismo. Ésta se caracteriza por una vasoconstricción periférica cuyos síntomas son ausencia de pulso, frialdad, parestesias y dolor intenso de miembros inferiores y/o manos.

Por lo expuesto, se desaconseja el uso de la ergotamina en forma prolongada o asociado a antirretrovirales.

2º Seguridad de los Agonistas Beta 2 de Acción Prolongada (LABA)

La Food and Drug Administration de EEUU (FDA) está exigiendo pruebas de seguridad post comercialización para los medicamentos beta agonistas de acción prolongada (LABA).

Con el fin de evaluar mejor la seguridad de los beta agonistas de acción prolongada (LABA) cuando se utilizan en combinación con corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma, en los EE.UU, la (FDA) requiere a los fabricantes que lleven a cabo cinco estudios aleatorizados, doble ciego, controlados que comparen la adición de los LABA a los corticosteroides inhalados versus corticosteroides inhalados solos.

Se llevarán a cabo cuatro ensayos clínicos en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores. Incluirán 11.700 pacientes en cada ensayo con un total de 46.800 pacientes. Cada estudio evaluará los siguientes fármacos: 1) budesonida y formoterol, 2) fluticasona y salmeterol, 3) mometasona y formoterol, y 4) formoterol y fluticasona pero administrados por separado.

Además se realizará otro estudio en pacientes pediátricos de 4 a 11 años con 6.200 pacientes.

Todos los ensayos durarán seis meses, y se evaluarán: muerte

relacionada con asma, intubación u hospitalización. En el ensayo pediátrico también se evaluará calidad de vida por medio de variables como días de escuela perdidos y visitas a la sala de emergencia, debido a enfermedades relacionadas con el asma.

Los ensayos clínicos se iniciarán en 2011 y la FDA espera recibir los resultados en 2017.

3º Propionato de fluticasona, osteonecrosis

Desde hace tiempo se asocia el uso de corticoides orales y parenterales con osteonecrosis. Ésta se caracteriza por la muerte de células óseas por una alteración en el flujo sanguíneo.

Actualmente se sugiere que las dosis elevadas utilizadas en asma persistente grave o esofagitis eosinofílica de corticoides por vía inhalatoria podrían asociarse a dicho síndrome.

Desde el 31 de octubre 2010 a la fecha, el servicio de salud de Canadá recibió cinco informes por sospecha de osteonecrosis asociada a propionato de fluticasona.

En uno de ellos, un hombre de 33 años presentaba necrosis avascular de ambas caderas y requirió cirugía después de usar fluticasona inhalada 3 veces al día durante varios años. En su historia clínica el único factor de riesgo identificado fue el uso de tratamientos previos con esteroides (sin especificación del tipo).

En otro, se reporta el caso de un hombre de 46 años, que había usado corticoides inhalados durante cuatro meses.

Otro caso, recibió beclometasona cerca de ocho años, además de fluticasona spray nasal ocasionalmente por aproximadamente tres años, sin registro de uso previo de corticoides sistémicos.

Los otros tres informes contienen información insuficiente.

Comentario:

Esta reacción adversa, hasta ahora propia de los corticoides sistémicos, puede ocurrir con el uso intranasal e inhalatorio de los mismos. Es importante su identificación temprana.

Puntos claves

- El servicio de salud de Canadá recibió cinco informes de osteonecrosis sospechosos.
- La potencial osteonecrosis con altas dosis de corticoides inhalados aparece sugerida en la literatura.
- Tiende a ocurrir en pacientes más jóvenes y las opciones de tratamiento para la enfermedad avanzada son limitadas.
- Se considera importante la identificación temprana.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n2-eng.pdf

Dr. Jorge S. Alvarez - Doctor en Medicina
Dra. Claudia Roitter - Mgter. En Farmacovigilancia



Alergo-Pharma S.R.L



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

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

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

E-mail: alergo@fibertel.com.ar

REUNIONES CIENTÍFICAS 2011

CUARTA REUNIÓN CIENTÍFICA ORDINARIA

La misma se realizó el día Martes 14 junio, a las 20:30 hrs., en la Sede del Círculo Médico de Córdoba (Ambrosio Olmos 820)

Tema:

■ "COMPROMISO PULMONAR DE LAS DROGAS ILÍCITAS"

Relator: Dr. Jose Perez - Especialista en Neumonología

Coordinadora: Dra. Nilda Gait - Directora de la Unidad Tóxicoambiental de la Provincia de Córdoba

QUINTA REUNIÓN CIENTÍFICA ORDINARIA

Se realizó el día Martes 16 de Agosto, a las 20:30 horas, en la Sede del Círculo Médico de Córdoba (Ambrosio Olmos 820)

Tema:

■ "ALTERACIÓN DEL OLFATO EN LA RINITIS ALÉRGICA"

División Alergia e Inmunología Nuevo Hospital San Roque

Introducción: Dra Susana de Barayzarra

Relatoras: Dra. Eugenia Herrera y Dra. Andréa Zancachi

Coordinadoras: Dra. Silvana Corelli y Dra Silvia Cornaglia

SEXTA REUNIÓN CIENTÍFICA ORDINARIA

La misma fue realizada el día martes 13 de septiembre, a las 20.30 horas, en la Sede del Círculo Médico de Córdoba (Ambrosio Olmos 820)

Tema:

■ "PRESENTACIÓN TRABAJOS CIENTÍFICOS FINALES DE NUEVOS ESPECIALISTAS"

Relatores: Dra. Lina Navarro / Dra. Carolina Berry /

Dr. Diego Majul / Dr. Nicolás Cali / Dr. Gustavo Fabro

Coordinador: Prof. Dr Juan Carlos Muñio

SEPTIMA REUNIÓN CIENTÍFICA ORDINARIA

La misma fue realizada el día martes 11 de octubre, a las 20.30 horas, en la Sede del Círculo Médico de Córdoba.

Tema:

■ "DERMATOSIS DE LA EMBARAZADA"

Relatora: Dra. María José Irastorza

Coordinador: Dr. Adrian Kahn

XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Recientemente, y como Asociación adherente, participamos del último Congreso realizado en Buenos Aires, presentando el día 11 de agosto en salón Quinquela del Hotel Inter Continental, una Sesión simultánea, llamada: Inmunoterapia del niño al adulto

Autoridades de mesa:

Presidente: Dra. Mónica Marocco.

Coordinadora: Dra. Olga Vazquez.

Secretarias: Dra. Beatriz Amuchástegui. Dra. Alejandra Vich

Los temas presentados fueron los siguientes:

-Inmunoterapia en el niño: revisión de las últimas evidencias.

Relator: Dr. Victor Skrie

-Efecto de la inmunoterapia específica en la hiperreactividad bronquial. Relatora: Dra. Nelly Barrera

-Administración de inmunoterapia: de las guías a la realidad.

Relator: Prof. Dr. Juan Carlos Copioli

-Mecanismos moleculares de la inmunoterapia sublingual. Relator: Dr. en Bioquímica Horacio M. Serra

Quiero destacar y felicitar a los Doctores que con la calidad y seriedad de sus relatos, atrajo a un gran número de concurrentes, colmando la sala, permaneciendo éstos en la misma hasta su final.

Mi agradecimiento personal, como Presidente y de los integrantes de la Comisión Directiva, a todos lo que hicieron posible (Autoridades de mesa, Relatores, Concurrentes, etc.), para que la participación de nuestra Asociación estuviera coronada por el éxito; y a la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, por habernos invitado a participar de tan importante Evento de nuestra Especialidad.

Dra. Olga T. Vazquez
Presidente de la AAAIC

EVENTOS DE INTERÉS

I JORNADA DE EVIDENCIAS en ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

50 aniversario

División de Alergia e Inmunología

25 Y 26 DE NOVIEMBRE DE 2011

Hotel Sheraton – Córdoba - Argentina

Informes:

Teléfono: 0351-4586465 (de 8:00 a 13:00 h.)

E-mail: pokerore@yahoo.com.ar

Web: www.hospitaldeninos.com.ar

RELADORES INVITADOS:

Dr. Ricardo Sorensen (EEUU)

Dr. Martin Bozzola (BsAs)

Dr. Gustavo Marino (BsAs)

Dr. Roque Arnolt (Rosario)

Dr. Jorge Máspero (BsAs)

Dr. Claudio Parissi (BsAs)

Dr. Hugo Neffen (Sta Fé)

Dr. Miguel Galicchio (Rosario)

PREGUNTAS CLÍNICAS SOBRE:

Anafilaxia

Asma

Inmunodeficiencias Primarias

Inmunoterapia

Rinitis Alérgica

Alergia Alimentaria

Actualización en Diagnostico y tratamientos en Alergia e Inmunología Pediátricas