

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 39 - Número 2 - Año 2008



EDITORIAL

Anafilaxia. Problemas y necesidades

REVISIÓN

Alergia al veneno de himenópteros

ORIGINALES

Caracterización física y matemática de péptidos de alta unión de MSP-I mediante la aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía

Anafilaxia: diagnóstico etiológico

COMUNICACIÓN RÁPIDA

Estudio de la relación entre los niveles de deposición atmosférica total y algunos indicadores de salud respiratoria en la ciudad de **rd**

Publicación Oficial de

AAeIC

Asociación Argentina
de Alergia e Inmunología Clínica



Sociedad Chilena
de Alergia e Inmunología



Sociedad Paraguaya
de Alergia, Asma e Inmunología



Sociedad Peruana
de Inmunología y Alergia



Sociedad Uruguaya
de Alergia, Asma e Inmunología



Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología



AAIC

Editores

Dr. C. Martín Bozzola, Dr. Juan C. Ivancevich

Editores Asociados

Dra. Mirna Biglione, Dr. Ledit R. F. Arduoso

Secretaría de Redacción

Dra. Débora Seigelshifer, Dra. Gabriela Rosenberg, Dr. Gabriel Gattolin,
Dr. Marcelo Strass, Dr. Jorge S. Álvarez, Dr. Jorge Molinas

Comité de Redacción

Dra. Marylin Valentín Rostán (Uruguay), Dr. Jaime A. Guggiare (h) (Paraguay),
Dra. María Antonieta Guzmán (Chile), Dr. José Mori San Román (Perú),
Dra. Sara E. Fantin (Argentina), Dr. Fernán Caballero Fonseca (Venezuela)

Comité Consultivo

Presidente: Prof. Dr. Carlos E. Baena-Cagnani (Córdoba, Argentina)

Oscar Bottasso (Rosario, Argentina)

Carlos D. Crisci (Rosario, Argentina)

Víctor Hugo Croce (Córdoba, Argentina)

Rubén Cuttica (Buenos Aires, Argentina)

Alicia De Falco (La Plata, Argentina)

Kumiko Eiguchi (Buenos Aires, Argentina)

Ramón Fernández Bussy (Rosario, Argentina)

Carlos Alberto Fossati (La Plata, Argentina)

Alfredo Gandur (Mendoza, Argentina)

Edgardo Jares (Buenos Aires, Argentina)

Adriana Marcipar (Rosario, Argentina)

Jorge F. Máspero (Buenos Aires, Argentina)

Juan Carlos Muiño (Córdoba, Argentina)

Hugo E. Neffen (Santa Fe, Argentina)

Marcelo Ocampo (La Plata, Argentina)

Luisa Beatriz Rey (Buenos Aires, Argentina)

Ricardo Saranz (Córdoba, Argentina)

Anahí Yáñez (Buenos Aires, Argentina)

Gustavo Zabbert (Neuquén, Argentina)

Mario Zernotti (Córdoba, Argentina)

Magda Carneiro Sampaio (San Pablo, Brasil)

Charles Naspitz (San Pablo, Brasil)

Cándida Rizzo (San Pablo, Brasil)

Nelson Rosario (Curitiba, Brasil)

Dirceu Solé (San Pablo, Brasil)

Mario Calvo Gil (Chile)

Rubén Guarda (Santiago, Chile)

Luis Caraballo (Cartagena, Colombia)

Ignacio Ansotegui (España)

Consuelo Martínez-Cóccera (Madrid, España)

José M. Negro-Álvarez (Murcia, España)

Santiago Quirce Gancedo (Madrid, España)

María Luisa Sanz Larruga (Pamplona, España)

Ricardo Sorensen (Nueva Orleans, EE.UU.)

Sergio Bonini (Nápoles, Italia)

Clara Gorodezki (México DF, México)

Juan Rodríguez Tafur (Lima, Perú)

José Rosado Pinto (Portugal)

Federico Montealegre (San Juan, Puerto Rico)

Gustavo Rodrigo (Montevideo, Uruguay)

Juan F. Schuhl (Montevideo, Uruguay)

Mario Sánchez Borges (Caracas, Venezuela)

Esta publicación es propiedad de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.
Director: Carlos Crisci.

Publicación indexada en LILACS y LATINDEX

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Fundada el 11 de mayo de 1949.
Personería Jurídica Insp. de Justicia N° C.594*

Afiliada a la International Association of Allergy and Clinical Immunology, a la Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología y a la European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

Moreno 909 - C1091AAS - Buenos Aires
Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356 - Fax: +54-11-4334-7680
archivos@alergia.org.ar - <http://www.archivos.alergia.org.ar>

La Revista "Archivos de Alergia e Inmunología Clínica" tiene frecuencia trimestral y publica trabajos relacionados con la alergia y la inmunología en su más amplio sentido. El contenido de los artículos es responsabilidad directa de sus autores y no necesariamente refleja la opinión del Consejo Editorial. En la elección del material publicado se provee información correcta y actualizada, pero la continua evolución de la medicina hace que el médico en última instancia sea quien evalúe si ella es válida y adecuada para un paciente.

Tampoco se asume ningún tipo de responsabilidad científica o jurídica de los productos o servicios publicitados ni se responderá a quejas realizadas por los responsables de los mismos.

Producción editorial, comercial y gráfica PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.
Dr. Ramón Carrillo 294 | C1275AHF Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina | Tel/fax (5411) 4305-3310 | E-mail: info@publat.com.ar | <http://www.publat.com.ar>

Sumario

EDITORIAL

- Anafilaxia. Problemas y necesidades** 62
Anaphylaxis. Problems and needs
César Martín Bozzola

REVISIÓN

- Alergia al veneno de himenópteros** 64
Hymenoptera Venom Allergy
Carolina Díaz Gallardo, María Angélica Marinovic Mayorga, Jessica Salinas Luypaert

ORIGINALES

- Caracterización física y matemática de péptidos de alta unión de MSP-I mediante la aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía** 74
Physical and mathematical characterization of peptides of high binding of MSP-I by means of the application probability and the entropy theory
Javier Rodríguez Velásquez
- Anafilaxia: diagnóstico etiológico** 83
Anaphylaxis: etiological diagnosis
Francisco J. Ruiz-Hornillos, Patricia Rojas Pérez-Ezquerro, Galicia Davila Fernández, Francisco J. De Castro Martínez, María Rubio Sotés

COMUNICACIÓN RÁPIDA

- Estudio de la relación entre los niveles de deposición atmosférica total y algunos indicadores de salud respiratoria en la ciudad de Córdoba** 90
Relationship between atmospheric deposition levels and some respiratory health indicators in the city of Córdoba
Hebe A. Carreras, María L. Pignata, Paulo H. N. Saldiva

DOCUMENTO WORLD ALLERGY ORGANIZATION

Requisitos para las competencias médicas en alergia: competencias clínicas clave apropiadas para la atención de pacientes con enfermedades alérgicas o inmunológicas 93

Toma de posición de la Organización Mundial de Alergia

Michael A. Kaliner, Sergio Del Giacco, Carlos D. Crisci, Anthony J. Frew, Guanghui Liu, Jorge Máspero, Hee-Bom Moon, Takemasa Nakagawa, Paul C. Potter, Lanny J. Rosenwasser, Anand B. Singh, Erkka Valovirta, Paul Van Cauwenberge, John O. Warner y el Consejo de Especialidad y Formación de WAO

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Asma infantil posterior a colonización de vía aérea en neonatos 98

Childhood asthma after bacterial colonization of airway in neonates

Comentario del Dr. Miguel Ángel Páez y la Dra. Ángela Gallardo (Comité de Pediatría)

REGLAMENTO

Reglamento y normas para la presentación de artículos 100

Anafilaxia. Problemas y necesidades

Anaphylaxis. Problems and needs

El choque anafiláctico es una de las pocas patologías que involucran exclusivamente al especialista en alergia para su evaluación y tratamiento preventivo. Sin embargo, es el médico de guardia quien se enfrenta con los cuadros agudos con riesgo de vida. La literatura demuestra largamente tanto el desconocimiento sobre el uso de la medicación de rescate como su utilización de manera tardía frente a los cuadros atendidos por los servicios de emergencias.

En Australia, Braganza y cols. [1] han demostrado que sólo el 39,3% de los pacientes pediátricos con anafilaxia reciben adrenalina pre-hospital o en el hospital. Brown [2] sostiene que el 57% de los pacientes adultos con anafilaxia en Australia es tratado con adrenalina. Por otra parte, en Inglaterra, se calcula que, en 142 casos fatales de anafilaxia, sólo el 14% de los pacientes recibieron adrenalina antes del paro cardiorrespiratorio [3]. En Argentina, Lucini y cols. [4] han mostrado, en 2006, que el 51% de los médicos de emergencia no conoce la dosis de adrenalina a ser utilizada frente a un caso de anafilaxia.

Estos datos indican que el problema sobre el tratamiento de urgencia de la anafilaxia es de dimensiones mundiales. Los motivos son variados, pero el que debería ser de valor fundamental para el alergista es su misión en la educación sobre el tema y las recomendaciones que deberían realizar acerca del tratamiento de la anafilaxia.

En Argentina, la Sociedad Argentina de Pediatría publicó en 1998 una recomendación para el tratamiento de la anafilaxia en Pediatría [5]. Esta recomendación no ha sido actualizada desde esa fecha, aun cuando se ha modificado la forma de administración de adrenalina. La AAAeIC ha realizado un algoritmo de tratamiento que ha sido presentado al Ministerio de Salud y ha sido distribuido a manera de poster entre los centros de atención médica.

Desde hace poco más de un año, se dispone en Argentina del dispositivo de autoinyección de adrenalina. Sin embargo, la venta ha sido notablemente baja desde su aparición en el mercado.

Las indicaciones de los autoinyectores son precisas y están bien definidas (**Tabla 1**). Sin embargo, en la población pediátrica, la indicación es más dificultosa debido a que los autoinyectores tienen dos dosis fijas: 0,15 y 0,30 mg. Esto trae aparejado que la elección del dispositivo correcto para los niños depende del peso de éstos. El principal problema surge con aquellos de peso inferior a 10 kg, en quienes la única opción es la combinación ampolla-jeringa, lo cual hace muy complicado el tratamiento pre-hospital por parte de los padres. Teniendo en cuenta que son estos niños los que mayor riesgo de vida tienen frente a un episodio de anafilaxia, su panorama es complejo y aún no tiene una solución práctica posible. Pese

Tabla 1. Indicación de adrenalina autoinyectable.

Factor	
Tipo de reacción	Reacción con trazas del alérgeno Posibilidad de exposiciones repetidas Reacciones severas con alimentos específicos Urticaria generalizada por picadura de insectos
Comorbilidades	Asma Uso de bloqueantes beta
Factores adicionales	Detalles de reacción previa poco claros Vivienda lejos de sitios de atención

Tabla 2. Opciones de autoinyector en edad pediátrica.

Peso (kg)	Dosis óptima (0,01 mg/kg)	Disponibilidad de autoinyector	Alternativas
≤ 10	≤ 0,10	No	AI 0,15 ≥ 1,5 x dosis. Se debe considerar ampolla/jeringa/aguja
15	0,15	Sí	AI provee la dosis adecuada
20	0,20	No	AI 0,15 ofrece una subdosis de 1,3x AI 0,30 ofrece una sobredosis de 1,5x
25	0,25	No	AI 0,15 ofrece una subdosis de 1,7x AI 0,30 ofrece una sobredosis de 1,2x
≥ 30	0,30	Sí	AI provee la dosis adecuada

AI: Autoinyector

a todo, se puede realizar un tratamiento en los niños teniendo en cuenta rangos de peso [6], lo que permite optar por alguna de las dos presentaciones para realizar un tratamiento adecuado con adrenalina (**Tabla 2**).

En este número de *Archivos*, FJ Ruiz Hornillos presenta un artículo realizado en Madrid sobre la etiología de anafilaxia en uno de los hospitales más importantes de esa ciudad. Aunque la etiología puede variar según las poblaciones, es un gran aporte para Iberoamérica [7].

En conclusión, quedan aún muchos temas a resolver, particularmente en nuestra región. Entre éstos está la definición correcta del problema, conociendo nuestra prevalencia y determinando exactamente qué se considera choque anafiláctico. Se deben realizar parámetros de atención actualizados y éstos deben ser difundidos adecuadamente por la mayor cantidad de vías posibles. En estas guías de atención se deberá contemplar la educación del paciente y la de su familia para ofrecer pautas de alarma y tratamientos seguros, efectivos y aplicables en cualquier situación. Para esto, se deberá considerar la diseminación del uso de la adrenalina autoinyectable definiendo exactamente cuál es el paciente que la necesita y la disponibilidad para niños menores.

César Martín Bozzola

Editor - AAIC

Bibliografía

1. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DRL, Peake JE, Brown AFT. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults Arch Dis Child 2006;91:159-163.
2. Brown AF. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2004;114:371-376.
3. Brown AFT, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:861-866.
4. Lucini C, Máspero JF, Parisi C, Bustamante L, Serrano G. Tratamiento de anafilaxia en médicos relacionados con emergencias. Arch Alergia Inmunol Clin 2006;37(Supl 2):48-49.
5. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Alergia e Inmunología. Normativa para el tratamiento del choque anafiláctico. Arch Argent Pediatría 1998;96:272-8.
6. Sicherer SH, Simon FER. Self-injectable Epinephrine for First-Aid Management of Anaphylaxis. Pediatrics 2007;119:638-646.
7. Ruiz-Hornillos FJ, Rojas Pérez-Ezquerria P, Davila Fernández G, De Castro Martínez FJ, Rubio Sotés M. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. Arch Alergia Inmunol Clin 2008;39:83-88.

Alergia al veneno de himenópteros

Hymenoptera Venom Allergy

Carolina Díaz Gallardo¹, María Angélica Marinovic Mayorga², Jessica Salinas Luybaert²

1. Médico residente Inmunología Clínica, sección de Inmunología, Hospital Clínico Universidad de Chile. 2. Centro de Alergias, Sección Inmunología y Alergología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Autor para correspondencia: María Angélica Marinovic. Avenida La Plaza 560 casa 13, Las Condes, Santiago, Chile. Tel: 562-2144166

E-mail: mamarinovic@gmail.com

Conflicto de intereses: no existen.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2008;39(2):64-73

Resumen

La alergia al veneno de himenópteros es un hecho epidemiológicamente significativo. Alrededor del 0,15% al 3% de la población general tiene historia de reacciones sistémicas causada por picaduras de insectos. Entre los himenópteros más comunes que provocan este tipo de reacciones se encuentran: abejas, abejorros, avispas y hormigas. Las manifestaciones clínicas varían desde reacciones locales (eritema, edema, prurito o dolor) hasta reacciones sistémicas, e incluso shock anafiláctico con riesgo vital. El manejo inmediato depende de la intensidad de la reacción y abarca desde la aplicación de frío local y el uso de antihistamínicos orales y corticoides tópicos u orales hasta, en los casos más severos, la administración de adrenalina inyectable. En relación con el tratamiento a largo plazo, la inmunoterapia específica ha demostrado ser muy efectiva en la reducción del riesgo de reacción severa frente a la posterior picadura de insecto.

Palabras clave: alergia, veneno, himenópteros, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

The diagnosis of Hymenoptera venom allergy is a significant epidemiological issue. Among 0.15% to 3% of the general population has a history of systemic allergic reactions caused by an insect sting. Hymenoptera that cause this type of reactions are bees, bumblebees, wasps and ants. The clinical manifestations vary from local reactions (redness, swelling, pruritus and/or pain) to systemic reactions, and even anaphylactic shock. The immediate management depends on the intensity of the reaction. It includes the application of local cold, antihistamines, oral or topical glucocorticosteroids and, in severe cases, an intramuscular or subcutaneous injection of epinephrine. The specific immunotherapy has demonstrated to be very effective in reducing the risk of severe reaction following a new Hymenoptera sting.

Keywords: allergy, venom, hymenoptera, clinical manifestations, diagnosis

Introducción

Las primeras referencias del ataque de himenópteros a humanos se encuentran en pinturas rupestres que datan de unos 3.000 años aC [1]. Sin embargo, el primer informe de muerte secundaria a anafilaxia por picadura de avispa se asocia a la muerte del faraón Menes de Egipto en el año 2.641 aC [2].

En Estados Unidos se producen aproximadamente 45 muertes anuales atribuidas a picaduras de insectos. De éstas, entre el 40 y el 85% ocurre en individuos sin historia de reacción alérgica a picadura de himenópteros [3,5,6], y el 80% se produce en hombres mayores de 40 años [3].

La prevalencia de reacciones locales extensas fluctúa entre el 2,4 y el 26,4% en adultos [7-9], el 17 y el 19% en niños [10] y el 38% en los apicultores [11,12]; las reacciones sistémicas varían entre el 0,4 y el 7,5% [7-10], con una tasa muy inferior en infantes (0,1-0,3%) [10]. La relación hombre/mujer es de 2:1 y solamente un tercio de los individuos son atópicos [13].

Taxonomía

Los artrópodos son invertebrados que tienen un exoesqueleto articulado de quitina; dentro de éstos, los insectos son una de las clases más numerosas. Específicamente, dentro de esta clase

se encuentra el orden de los himenópteros, caracterizados por poseer alas membranosas y una organización social compleja. Para lograr uniformar criterios, la mayoría de los autores utilizan la clasificación de Chinery [14], a pesar de que en los últimos años han sido introducidos cambios menores. Este orden se subdividen en 3 familias principales: *Apidae*, *Vespidae* y *Formicidae*. Los véspidos y los ápidos poseen el mayor interés en nuestro medio [9,15,16].

Familia *Apidae*

Conformada por las llamadas abejas y abejorros. Se caracterizan por ser pilosos, lo que les confiere la posibilidad de transportar el polen, y herbívoros, aprovechando el néctar y el polen de las flores. Su aguijón presenta dientes, los cuales impiden su salida una vez clavado, por lo que el insecto muere secundariamente a la evisceración. Dentro de esta familia se distinguen dos géneros principales:

- **Apis melífera.** Corresponde a la abeja de la miel y es el himenóptero más frecuente en nuestro medio. Cada insecto tiene un gran instinto defensivo, por lo que pican cuando se sienten mínimamente agredidas.
- **Bombus o abejorro.** Son más voluminosos que las abejas y poseen varias rayas horizontales de color amarillo o blanco.

Familia *Vespidae*

Son de color negro, con rayas transversales amarillas y escaso vello, de hábito carnívoro. El aguijón es liso, por lo que pueden picar más de una vez. La mayoría de las picaduras se producen entre comienzos del verano y fines de otoño. Los tres géneros más importantes son:

- **Vespa o avispones.** Poseen un tamaño superior a la media, con tonos naranjos característicos. Tienen mayor tendencia a morder más que a picar, y pueden comportarse como depredadoras de otras avispas.
- **Véspula.** Conocidas como avispa chaqueta amarilla. Es característico su abdomen aguzado en el extremo caudal, siendo el extremo cefálico recto. Se alimentan de carnes y pescados, por lo que son atraídas extraordinariamente por las basuras.
- **Polistes o avispas papeleras.** Confeccionan sus nidos con dicho material, siendo siempre de ubicación aérea. Es la especie más abundante y se caracteriza por tener un abdomen aguzado por los dos extremos.

Familia *Formicidae*

Involucra a hormigas de color negro o rojo. Poseen un verdadero aparato venenoso, por lo que cuando muerden abren sus mandíbulas y giran en torno a ellas, administrando múltiples picaduras. Tienen un hábito dietético diversificado (vegetariano-carnívoro) y optan por la vida subterránea. Están ampliamente distribuidas en EE.UU.

Alergenos del veneno

El conocimiento de la composición del veneno y la estructura de los alergenos es un prerrequisito para lograr un diagnóstico certero y un tratamiento eficaz.

En relación con la cantidad de veneno inyectado, ésta varía según las distintas especies e incluso dentro de una misma especie; es así como las abejas son capaces de liberar entre 50-140 µg de proteína durante cada picadura [4]. En contraposición a lo anterior y, dado que las avispas pueden picar en más de una oportunidad, éstas inyectan una cantidad menor en cada ocasión: las véspulas liberan 1,7-3,1 µg de veneno, mientras que las polistes inyectan entre 4,2-17 µg de veneno [4].

Grosso modo, podemos mencionar que los distintos venenos de himenópteros están compuestos por aminas vasoactivas, péptidos, proteínas de alto peso molecular y enzimas. Las primeras son responsables del dolor, de la vasodilatación y la alteración de la permeabilidad vascular, mientras que los efectos citotóxicos, hematotóxicos y neurotóxicos son producto de la acción de los péptidos y enzimas [17-19].

Composición del veneno de abejas

Aminas vasoactivas. La **histamina** representa el 1% del peso seco del veneno, con bajas cantidades (<1%) de **noradrenalina** y **dopamina** [20].

Péptidos. La **melitina** (Api m 4) es el componente más abundante (50-60% del peso seco del veneno). Es poco alergénica, sólo el 28% de los pacientes presentan IgE específica contra este péptido [21]. Altera la permeabilidad de las membranas plasmáticas, además de tener actividad citolítica. Otros péptidos activos son la **apamina** y la **proteína degranuladora de mastocitos**.

Enzimas. La **fosfolipasa A2 (PLA2)** (Api m 1) hidroliza los ácidos grasos de los fosfolípidos, originando lipofosfolípidos, los cuales son sumamente tóxicos para el organismo. Es decir, son capaces de actuar directamente como citotoxina e indirectamente como citolisina [22]. Representa el 5-20% del peso seco del veneno de abeja y es considerado el principal alérgeno (más del 90% de los pacientes sensibles al veneno de abeja poseen IgE específica para ésta) [23]. Otra enzima muy alergénica es la **hialuronidasa** (Api m 2), la que posee una actividad sinérgica con el resto de los componentes, dado que rompe los mucopolisacáridos del tejido conectivo y favorece la penetración de éstos a las capas más profundas de la piel. Posee especial relevancia, ya que comparte una similitud del 50% con las secuencias génicas de la hialuronidasa contenida en el veneno de avispas [24]. Otros componentes de este grupo son la **fosfatasa ácida** y **distintas proteasas**.

Composición del veneno de avispas

Aminas vasoactivas. Éstas son las mismas que se explican en el grupo anterior.

Péptidos. Las **quininas** son responsables de la contracción de la musculatura, de la alteración de la permeabilidad vascular y de los cambios de la presión arterial.

Enzimas. La **fosfolipasa A1** hidroliza los grupos acilos, liberando lipofosfolípidos que son capaces de alterar las funciones de las membranas plasmáticas. Representa entre el 6-14% del peso

seco del veneno y corresponde a uno de los alérgenos mayores [25]. La **hialuronidasa** también cumple con las características de alérgeno mayor, tiene la misma actividad que en las abejas, y es responsable de la débil reactividad cruzada existente entre los vespídeos y las abejas [4]. El **antígeno 5** (función biológica aún desconocida), es un alérgeno mayor presente en los diferentes venenos de esta familia [26].

Composición del veneno de hormigas

Dentro de los alérgenos encontramos la **fosfatasa** y la **hialuronidasa**, con características biológicas similares a las mencionadas previamente [27,28].

Reactividad cruzada entre los venenos de las distintas especies

La presencia de prick test positivos a múltiples venenos tiene al menos dos posibles explicaciones: 1) Que los pacientes tengan una sensibilización verdadera a cada uno de los extractos testeados o 2) la existencia de anticuerpos IgE con reactividad cruzada, los cuales reconocen alérgenos comunes así como epítopos similares en diferentes venenos, especialmente aquéllos que contienen hidratos de carbono [29]. La distinción entre estos dos fenómenos es de suma importancia al momento de decidir una inmunoterapia con veneno de himenóptero (VIT).

Reactividad cruzada entre la familia *Apidae*

Los datos existentes sugieren que tanto los venenos en su conjunto como los alérgenos mayores de los diferentes tipos de abejas son mundialmente similares y que la estructura del alérgeno mayor, PLA2, es altamente idéntica [30,31].

En contraposición, la variabilidad de los alérgenos dentro del grupo de los abejorros es mayor [32]. La PLA2 de este grupo comparte una similitud de sólo 53% con la PLA2 de las abejas. Sin embargo, a pesar de lo anterior, puede existir reactividad cruzada entre abejas y abejorros y la sensibilización puede ocurrir en algunos individuos [33,34].

Reactividad cruzada entre la familia *Vespidae*

La reactividad cruzada entre los integrantes de este grupo es mucho mayor, debido a las grandes similitudes existentes tanto en la composición como en la estructura de los alérgenos [35,36]. La semejanza entre los alérgenos de las diferentes especies de vespúlas es superior al 95% [35,36], lo que explica la gran reactividad cruzada existente entre las vespúlas, vespas y las dolichovespúlas (subfamilia *Vespinae*).

Sin embargo, la reactividad cruzada entre esta subfamilia y los polistes es generalmente de menor cuantía [38].

Reactividad cruzada entre el veneno de las *Apidae* y las *Vespidae*

Existe aproximadamente un 50% de secuencias idénticas entre la hialuronidasa del veneno de las abejas y la de las avispas [36];

se la reconoce como el componente de mayor relevancia en la reactividad cruzada existente entre las distintas especies.

Presentación clínica

Como ya es conocido, las reacciones de hipersensibilidad pueden ser mediadas tanto por mecanismos inmunológicos (ya sean IgE o no IgE mediados) como no inmunológicos [40] y éstas determinan las diferentes manifestaciones clínicas, las cuales se clasifican en:

Reacción local normal

Presentación más frecuente; caracterizada por aumento de volumen localizado, eritema circundante, prurito y dolor, de un diámetro menor a 10 cm, que se inicia al momento de la picadura, es de carácter transitorio, con una duración promedio de 2-3 horas [3]. Corresponde a una reacción no mediada inmunológicamente, sino de tipo tóxica, inducida por la melitina; cuando el número de picaduras es elevado puede desencadenar una reacción sistémica similar a la anafilaxia [41].

Las reacciones locales, secundarias a la mordedura de hormigas, son muy dolorosas (el dolor persiste aproximadamente por 72 horas), el sello es la presencia de pseudopústulas estériles, que aparecen 24 horas posteriores a la mordedura. El contenido de las vesículas corresponde a material necrótico y deben mantenerse de manera intacta para prevenir la sobreinfección [42].

Reacción local extensa

Se caracterizan por aumento de volumen mayor de 10 cm, con eritema circundante, que incluso puede llegar a comprometer la totalidad de la extremidad. A menudo continúa creciendo hasta las 48 horas, disminuyendo lentamente con el paso de los días. Es una reacción dolorosa y/o pruriginosa. Frecuentemente existe un error diagnóstico al ser confundida con una celulitis, especialmente si existe un trayecto linfático hacia la región axilar o inguinal. Entre el 10 y el 15% de la población adulta presenta este tipo de manifestación clínica [41].

El mecanismo inmunopatogénico es desconocido. En algunos pacientes tanto el curso clínico, el prick test como los estudios in vitro sugieren que correspondería a la fase tardía de una reacción de hipersensibilidad IgE mediada [43]. Sin embargo, los pacientes que manifiestan este tipo de reacción no presentan mayor riesgo para futuras reacciones sistémicas [41] ($\approx 10\%$), lo que ha llevado a proponer mecanismos mediados por células [44] o la combinación de ambos como base de esta reacción.

Reacción sistémica

Ésta puede ser leve, manifestándose como una respuesta cutánea generalizada, con urticaria y/o angioedema asociado, o severa, con síntomas potencialmente letales. La escala de severidad más utilizada es la de Mueller [45]. Se presenta de forma menos severa en niños: de las 45 muertes anuales que ocurren en Estados Unidos, sólo 2 corresponden a niños [3]; el 85% de los adultos atacados que presentan reacciones sistémicas ten-

drán riesgo vital, en contraste con sólo el 40% de los niños [3]. Las variantes descritas son el inicio tardío, el curso prolongado y la anafilaxis bifásica [49]. Esta última ha sido bien documentada en el marco de la hipersensibilidad a la picadura de insectos [50], por lo que no debe ser menospreciada la estrategia de observación intrahospitalaria postratamiento [41].

Reacción sistémica tóxica

Muchas veces resulta indistinguible de una reacción alérgica. Se desarrolla luego de múltiples picaduras simultáneas, variando el número de picaduras requeridas entre individuos, pero la mayoría de las comunicaciones refieren pacientes que han recibido más de 50 picaduras [41]. Corresponde a una reacción de tipo anafilactoidea.

Reacción inusual

Forma de presentación muy poco frecuente, descrita solo como informes de casos aislados. Difiere de la sintomatología típica de una reacción alérgica y, dado que la relación temporal no es tan directa (desde algunas horas hasta una semana postpicadura), muchas veces la relación causal no es sospechada [51]. Clínicamente posee una amplia gama de presentaciones, dependiendo del órgano afectado, de la existencia de compromiso sistémico y del tiempo transcurrido desde la picadura [51]. Son ejemplos:

- **Sistema nervioso.** Encefalomiелitis aguda diseminada, neuritis periférica, miastenia gravis, enfermedad desmielinizante e infarto cerebral.
- **Renal.** Falla renal aguda, nefritis aguda intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico.
- **Cardíaco.** Infarto miocárdico (silente), arritmias.
- **Pulmonar.** Hemorragia alveolar.
- **Ocular.** Catarata, conjuntivitis, infiltración corneal, neuropatía óptica.
- **Otros.** Púrpura trombocitopénica, púrpura de Schönlein Henoch, vasculitis.

Numerosos mecanismos fisiopatológicos han sido postulados y es así como cada una de estas formas de presentación posee una patogenia diferente. La encefalomiелitis aguda diseminada sería consecuencia de la reactividad cruzada existente entre constituyentes del veneno y la mielina del sistema nervioso central [51]. En cambio, la falla renal primaria se explicaría por los efectos tóxicos directos sobre el tejido renal de la hialuronidasa, PLA2, melitina y apamina [51]. En varias entidades el mecanismo es aún desconocido.

Factores de riesgo

Los diferentes factores de riesgo [4] asociados a una reacción alérgica se subdividen en los que están asociados a un mayor riesgo de picadura y los que se relacionan a un incremento de las reacciones severas. Se destacan:

- **Intervalo del tiempo entre picaduras y número de éstas.** Un corto intervalo entre picaduras incrementa el riesgo de una reacción sistémica posterior [52]; el incremento de este período determina que el riesgo decline gra-

dualmente, permaneciendo en el rango de 20-30% a los 10 años [53]. En contraposición, ser picado muy frecuentemente pareciese inducir tolerancia: los apicultores atacados menos de 25 veces/año tienen un historial de reacciones sistémicas, en comparación con aquéllos que fueron picados más de 200 veces/año [11].

- **Sensibilización.** Individuos sin historia previa de reacción anafiláctica sistémica secundaria a picadura de insectos, pero con prick test positivo, presentan un riesgo de reacción anafiláctica posterior de 17% vs 0% en comparación con individuos con prick test negativo [53].
- **Severidad de la reacción previa.** Con posterioridad a una reacción local extensa, entre el 5 y el 15% de los individuos desarrollarán una reacción de tipo sistémica en la próxima oportunidad; en aquéllos con historia de reacción sistémica leve el riesgo de una subsecuente reacción sistémica bordea el 18% en niños [55] y el 14-20% en adultos [56] alcanzando hasta el 79% si la reacción inicial fue severa [57] (**Tabla 1**).
- **Edad.** Cerca del 60% de las reacciones sistémicas en niños son de carácter leve [58], mientras que en adultos los síntomas respiratorios y/o cardíacos ocurren en alrededor del 70% [59]. Los adultos mayores desarrollan aún más frecuentemente reacciones severas, y la tasa de mortalidad es superior a la de los adultos jóvenes y niños [44].
- **Enfermedades cardiovasculares, uso de β -bloqueadores.** Los β -bloqueadores no incrementan el riesgo global de una reacción sistémica; sin embargo, las reacciones severas son de más difícil manejo [60].
- **Tipo de insecto involucrado.** Los individuos alérgicos al veneno de abejas presentan un riesgo superior de reacción sistémica durante el próximo episodio que aquellos pacientes alérgicos al veneno de avispas [61].
- **Triptasa sérica elevada, mastocitosis.** La mastocitosis sistémica ha sido asociada a un riesgo aumentado de reacciones severas secundarias a picadura natural o provocada, a baja sensibilización a veneno en prick test o estudios *in vitro*, a una tasa incrementada de reacciones adversas durante la VIT, con reducción de la efectividad de ésta y fallas del tratamiento. Una forma simple de diagnóstico consiste en la medición de la triptasa sérica total basal, la que se encuentra elevada (> 20 ng/ml) a expensas de la α -triptasa, a diferencia de lo que ocurre durante las reacciones anafilácticas en las cuales hay una elevación transitoria a expensas de la β -triptasa [62].

Un reciente estudio australiano [48] reportó, contrario a lo previamente descrito, que las picaduras en la región de cabeza y cuello no se asocian a mayor número de reacciones con riesgo vital ni determinan necesariamente cuadros más severos en el futuro. Un segundo hecho relevante se refiere a que el asma preexistente debe ser considerada como factor de riesgo para el desarrollo de una respuesta asmática severa [21]. Sin embargo, no existen aún estudios concluyentes que relacionen la atopia como factor de riesgo para alergia a veneno de himenópteros.

Métodos de estudio diagnóstico

Si bien en la gran mayoría de los casos es suficiente con la anamnesis, resulta relevante utilizar siempre un algoritmo diagnóstico, con el objetivo de llegar a un diagnóstico de certeza y así poder ofrecerle al paciente un tratamiento adecuado.

Anamnesis

Los datos de mayor relevancia son el número y fecha de las reacciones, tipo y severidad de éstas, intervalo de tiempo transcurrido entre la picadura y el inicio de los síntomas y el tratamiento requerido, junto a los factores de riesgo para reacciones severas y para picaduras reiteradas. También se debe indagar sobre las características del insecto, con el objetivo de identificar el agente causal.

Test cutáneos

Incluye el prick test y la intradermorreacción (IDR). Es recomendable realizarlos 2-3 semanas posteriores a la reacción, para así evitar la posibilidad de resultados falsamente negativos durante el período refractario (secundario a la depleción de mediadores mastocitarios) [44].

La IDR se debe realizar después del prick test y sólo si éste resultó previamente negativo. La sensibilidad de la IDR se ha estimado cercana al 90%, siendo aún mayor a una concentración de 1 mg/ml [4]. Sin embargo, ante una IDR negativa en un paciente con historia clínica sugerente de reacción sistémica a picadura de insectos, resulta indispensable repetir el examen uno a dos meses posteriores al evento, dado que el período refractario puede ser de mayor duración [4].

Las concentraciones utilizadas para el prick test fluctúan entre 0,01-100 mg/ml, mientras que en las IDR varían entre 0,001-1 mg/ml. La sensibilidad del prick test es definitivamente menor, incluso a los 100 mg/ml [4].

Test *in vitro*

Incluye la medición de IgE e IgG alérgeno-específicas y la medición de la triptasa basal sérica.

- **IgE alérgeno-específica.** En los primeros días posteriores a la picadura, los niveles de IgE específica pueden ser bajos e incluso no demostrables, incrementándose con el paso de los días y semanas. Ante un cuadro clínico sugerente de reacción sistémica con niveles de IgE específica bajos o indetectables, el examen debe repetirse unas cuantas semanas después [63]. Luego de esta fase inicial, se evidencia un descenso gradual de los títulos de anticuerpos [63]. En pacientes con historia de reacción sistémica esta medición posee una sensibilidad algo menor que los test cutáneos (*in vivo*), especialmente cuando ha transcurrido más de un año desde el último episodio [44]. Aproximadamente el 15 al 20% de los pacientes con prick test positivo tienen IgE específica negativa (<http://www.theallergyreport.com/>).

La doble positividad, es decir, que tanto la IgE contra el veneno de abejas como de avispas sean positivas, no es infre-

Tabla 1. Riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica secundaria a una picadura de himenópteros luego de una determinada reacción inicial.

Historia del paciente	Riesgo de anafilaxis (%)
Desconocida	3
Local extensa	5-15
Anafilaxis cutánea en niños	10-18
Anafilaxis cutánea en adultos	14-20
Anafilaxis sistémica en niños	30-40
Anafilaxis sistémica en adultos	50-60
En tratamiento con VIT	2

Tabla 2. Algoritmo diagnóstico para alergia a veneno de himenóptero, modificado en 2003 por el Comité de la Academia Americana de Alergias, Asma e Inmunología.

Historia de reacción sistémica postpicadura de himenóptero	No	Sí	Sí
Prick test/ IDR con veneno de himenóptero	No recomendada	Positiva	Negativa
Conclusión del test cutáneo	No aplicable	Se demuestra la presencia de IgE específicas	Puede no excluir la presencia de IgE específicas; repetir IDR
IgE específica	No considerado en algoritmo diagnóstico	Si IDR es (+), no es necesario. Complementar con otros tests en paciente con dermatografismo o reacción severa.	Realizar sólo si IDR se mantiene negativa. Complementar con otros tests diagnósticos.
Candidato a VIT	No indicada	Indicada	Requiere juicio clínico e investigación en curso

cuenta y, como fue mencionado, puede deberse a doble sensibilización o a la reactividad cruzada entre los epitopos de la hialuronidasa, presente en ambos venenos [36].

- **IgG alérgeno-específica.** Los niveles de éstas reflejan sólo exposición, incrementándose luego de la picadura, pero sin correlacionarse con la presencia o ausencia de alergia [44] y decreciendo más rápidamente que las IgE [63]. La evaluación rutinaria del nivel de IgG alérgeno-específica antes, durante o posterior a la VIT no es recomendada.
- **Triptasa basal sérica.** Su concentración debería ser evaluada en todo paciente con historia de reacciones sistémicas severas, con el objetivo de descartar una mastocitosis y evitar las complicaciones que estos pacientes presentan durante la VIT [66].

En la **Tabla 2** se presenta un algoritmo diagnóstico que engloba todo lo anterior y nos otorga una mirada práctica a lo previamente descrito.

Métodos diagnósticos alternativos

Existen diferentes métodos diagnósticos alternativos, tanto *in vivo*, *in vitro* como celulares, que se utilizan de manera complementaria.

Provocación *in vivo*

Es considerada en algunos países europeos como el método confirmatorio definitivo de alergia a veneno de himenóptero [67,68]. Sin embargo, desde hace algunos años estos test han sido puestos en tela de juicio por su baja reproducibilidad y porque el resultado de una provocación única debe ser interpretado con cautela, ya que muchos pacientes con una prueba de provocación negativa sí refieren síntomas durante picaduras “en el campo” [43,69].

Provocación *in vitro*

Involucra la activación de basófilos y la medición de los mediadores o marcadores de activación ubicados en la superficie celular [68]. Tanto la medición de histamina como del leucotrieno C4 neoformado liberado pertenecen a este grupo.

Medición de CD63 por citometría de flujo

CD63 es una molécula normalmente expresada en la cara interna de las membranas vesiculares, donde la histamina es almacenada en los basófilos. Una vez producido el entrecruzamiento de dos moléculas de IgE contiguas, las vesículas se fusionan con la membrana plasmática, permitiendo la expresión de este marcador en la superficie celular externa. La expresión de CD63 en la superficie del basófilo se usa para cuantificar la presencia y extensión del basófilo activado por la unión del veneno de abeja u otro alergeno a la molécula de IgE, lo cual puede o no corresponderse con liberación de histamina. La magnitud de esta expresión en la membrana celular de los basófilos puede ser cuantificada utilizando citometría de flujo [68]. Lambert y cols. [70] determinaron que este método es al menos tan sensible y específico como el ensayo de liberación de histamina para la detección de anticuerpos IgE alergeno-específicos en basófilos.

Medición de CD203c por citometría de flujo

CD203c actúa como una ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa y corresponde a otro marcador de activación basofílica. Se expresa selectivamente en la superficie de basófilos, mastocitos y sus progenitores CD34+ [71]. Una vez activada la célula, el CD203c incrementa su expresión entre 2 a 11 veces, y puede cuantificarse mediante citometría de flujo [72]. Eberlein-König y cols. [73] lograron demostrar la confiabilidad de los tests de activación celular, utilizando ya sea el CD63 o el CD203c como marcador de alergia a veneno de abeja o avispa. Encontraron que la sensibilidad del protocolo con CD203c es levemente superior.

Estrategias futuras

Gracias a las nuevas tecnologías de biología molecular, un considerable número de alergenitos mayores de veneno de abeja y avispa están

disponibles en forma recombinante [21]. Diversos estudios han evidenciado la existencia de una estrecha correlación con su capacidad de unir IgE (en comparación con las respectivas preparaciones naturales purificadas). Algunas disparidades, sin embargo, se han encontrado en investigaciones que utilizan Western blot, las que revelan que las preparaciones naturales están contaminadas con trazas de otros alergenitos. Dado lo anterior, los alergenitos recombinantes deberían ser superiores en el diagnóstico y determinación de la relevancia clínica de un alergeno en particular [4,21].

Manejo terapéutico

El tratamiento debe ser abordado por dos frentes: el manejo del cuadro agudo y aquel dirigido a evitar nuevos episodios sistémicos, con riesgo vital.

Terapia aguda

Si el individuo sólo presenta aumento de volumen local leve y prurito, se prefiere el uso de compresas frías, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antihistamínicos orales [3,19]. También pueden ser utilizados corticoides tópicos y/o antihistamínicos locales [19]. Schumacher y cols. [3] demostraron que el contenido total del saco se inyecta en menos de 20 segundos, por lo cual, si el aguijón está presente aún, éste debe ser retirado inmediatamente para evitar la entrada de una mayor cantidad de veneno.

El tratamiento óptimo para una reacción local extensa incluye las medidas nombradas y corticoides por vía sistémica (prednisona 40-60 mg/d) [3].

Si ocurre una reacción de tipo anafiláctica, la epinefrina es la piedra angular del tratamiento, ya que detiene la liberación de mediadores. Además, la acción de ésta sobre los receptores α -1-adrenérgicos induce vasoconstricción arteriolar, sobre los receptores β -1 induce una respuesta cronótropa e inótropa positiva y la estimulación de los receptores β -2 induce vasodilatación arteriolar, relajación de la musculatura lisa bronquial y aumento de la glicogenólisis.

La indicación de hospitalización está supeditada a las características de la reacción y se sugiere en los pacientes que presentaron una reacción severa o comorbilidades complicadas [3].

Profilaxis y tratamiento de largo plazo

Tres son las medidas aquí incluidas: la prevención de picaduras, el uso de epinefrina auto-inyectable y la VIT.

- **Prevención de picaduras.** Pueden ser evitadas con medidas básicas, de sentido común y que disminuyen significativamente la exposición. Entre éstas destacan: evitar el uso de ropa de colores brillantes, perfumes, cremas o champú de olores intensos; ser cuidadoso durante los picnics al aire libre; no caminar descalzos en el pasto; en los paseos en bicicleta o moto, llevar casco, guantes y chaqueta. Resulta importante llevar siempre a mano un kit de emergencia en salidas al campo, con adrenalina, corticoides y antihistamínicos [3,19].

- **Uso de epinefrina de emergencia.** Con el objetivo de lograr un tratamiento de instauración rápida, se encuentra disponible epinefrina en kits de emergencia autoadministrables. Ésta debe aplicarse inmediatamente después de la picadura, con el propósito de “ganar tiempo” para llegar a un centro asistencial. El uso de un brazalete con el diagnóstico es recomendable.
- **Inmunoterapia.** La VIT es un método seguro y efectivo para prevenir futuras reacciones a picadura de himenópteros en pacientes alérgicos. Fue la primera IT en lograr una estandarización universal y mundialmente aceptada como el modelo de IT más eficaz, que proporcionando un nivel de protección de entre el 92 y el 98% [1,28]. Se ha demostrado que la protección clínica puede lograrse en menos de dos meses, con un perfil de seguridad similar al de otras IT [39]. La selección de pacientes está determinada por la probabilidad (sobre la base de la historia clínica y los resultados de los test cutáneos) de que una nueva picadura pueda causar una reacción alérgica sistémica. En la **Tabla 3** se esquematizan las indicaciones de VIT, tanto en niños como en adultos.

Los niños que presentan reacciones cutáneas generalizadas tienen riesgo bajo de desarrollar una reacción sistémica que involucre el sistema respiratorio y/o cardiovascular posteriormente ($\approx 10\%$) [3]. Si han experimentado una reacción moderada o severa deben comenzar con VIT, ya que poseen el riesgo de reacción es similar a los adultos ($\approx 30\%$) (**Tabla 1**) [3].

En contraposición, algunos médicos recomiendan iniciar VIT en todo paciente adulto que haya experimentado cualquier grado de reacción sistémica. Sin embargo, la mayoría de los individuos presentan respuestas estereotipadas en las reacciones siguientes, con características similares a las presentadas durante el primer episodio [3]. Por lo tanto, cuando ocurre una reacción leve, el médico en conjunto con el paciente debe decidir si es necesario embarcarse en una VIT. Cuando las reacciones son severas, la recomendación de inicio de VIT es perentoria.

Todos los pacientes, independientemente de la edad de éstos, que presenten reacciones locales extensas o test cutáneos negativos no tienen indicación de iniciar terapia, ya que el riesgo de una futura anafilaxia es cercano al 5-10% [3]. Resulta importante destacar que el grado de reactividad cutánea y los niveles de IgE plasmática están pobremente correlacionados con el riesgo de desarrollar reacciones sistémicas graves [74]. Del mismo modo, un test cutáneo o *in vitro* positivo no debe ser considerado como indicación de VIT, tomando en cuenta que aproximadamente el 25% de la población general está sensibilizada a estos antígenos, aparentemente como resultado de antiguas picaduras; esta sensibilización sería de carácter transitorio y desaparecería 1-3 años postpicadura [13].

Características generales de la VIT

Tipo de extracto

Actualmente, con excepción de la IT de hormigas, se utilizan extractos de veneno puro. De éstos existen 2 tipos: los acuosos

Tabla 3. Selección de pacientes para VIT, de acuerdo a la presentación clínica y el resultado de los test cutáneos y/o IgE.

Tipo de reacción	Resultado del test cutáneo o IgE	¿Requiere VIT?
Niños		
Sistémica, sin riesgo vital, inmediata, urticaria generalizada, angioedema, eritema, prurito	+ o -	No
Sistémica, con riesgo vital, posibles síntomas cutáneos, pero con síntomas respiratorios (edema laríngeo o broncoespasmo) o cardiovasculares (hipotensión, shock)	+ -	Sí No
Adultos		
Sistémico	+ -	Sí No
Niños o adultos		
Local extensa (> 10cm. diámetro, > 24 hs. de duración)	+ o -	No
Local normal	+ o -	No
Reacción tóxica		NO

y los de depósito (depot) (extractos modificados físicamente). Comparaciones efectuadas entre ambos determinaron que estos últimos presentan menor frecuencia de manifestaciones locales extensas (7% *vs.* 20%) y reacciones sistémicas severas, además de requerir una menor frecuencia de inyección y tienen un mayor efecto adyuvante (logra mayores niveles de IgG).

Dosis y eficacia

La dosis de mantención es 100 μg de cada veneno, tanto en niños como en adultos. Dosis menores no son completamente efectivas ni confiables en adultos; no existen datos específicos en menores. Sin embargo, la VIT con dosis de 300 μg de mezclas de venenos de vespídos posee una eficacia cercana al 98% (se incluyen 2 venenos cuando se trata de pacientes sensibilizados a integrantes de la subfamilia *Vespinae* y a polistes, ya que la reactividad cruzada entre ellos es limitada) [28]. La efectividad de las terapias con 100 μg de cualquier veneno es menor [52-54]; se logra protección completa en el 85-90% de los casos de VIT con veneno de avispas y en el 75-85% de los de VIT con veneno de abejas. En pacientes que no logran una protección completa, la respuesta puede ser incrementada administrando 150-250 μg de cada veneno [54,55].

Regímenes

Las diferencias entre los diversos regímenes se basan en la fase de ascenso de VIT. Las 2 terapias tradicionales tienen como objetivo alcanzar los 100 μg en 8 o 15 semanas. El régimen usado en estudios iniciales se describió como “régimen rush modificado” y la dosis de mantención se alcanzaba en 7-10 semanas, con inyecciones semanales. Éste es considerado como un esquema intermedio entre el régimen rush (logra la dosis de mantención en 2-3 días) y el tradicional (la alcanza en 15-20 semanas). A dife-

rencia de los informes existentes de IT con alérgenos inhalatorios, los regímenes más rápidos (ultra-rush) parecen tener la misma e incluso –según algunas comunicaciones– mayor seguridad y eficacia que los esquemas tradicionales (7% vs. 28%) [82,83]. Sin embargo, han surgido algunas evidencias de que la terapia rush podría afectar la respuesta a largo plazo [79].

Intervalo entre inyecciones

Una vez finalizada la fase de ascenso, se inicia la de mantención, en la cual la VIT se coloca cada cuatro semanas durante todo el primer año de tratamiento, que puede prolongarse hasta 6 semanas durante el segundo año y hasta 8 semanas desde el tercero [39,85]. Sin embargo, en algunos pacientes este período debe reducirse a 2-3 semanas con el objetivo de disminuir las reacciones adversas [39].

Duración

Inicialmente se pensó que sería por un tiempo indefinido, ya que la discontinuación luego de uno o dos años de tratamiento se asociaba a un 25% de recaídas [39]. Estudios ulteriores demostraron que el 80-90% de los pacientes no presentaban reacciones sistémicas luego de 3 a 5 años de tratamiento, a pesar de que los prick test persistiesen positivos [39,84,85].

Existe un grupo de pacientes que presentan una mayor tasa de recaídas y en los cuales la duración del tratamiento debería ser indefinida o al menos más prolongada: son aquellos que presentan reacciones sistémicas durante la VIT, alergia al veneno de abejas, historia de reacciones severas y los que se mantuvieron en VIT por un tiempo menor a 5 años [85]. Estas características han demostrado ser más predictivas que cualquier parámetro inmunológico.

Las recomendaciones propuestas por la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología [39] para discontinuar la VIT son:

- La negativización del test cutáneo es uno de los criterios de suspensión.
- Pacientes con cuadros leves o moderados antes del inicio de la VIT pueden discontinuarla luego de 3-5 años de tratamiento.
- En pacientes con reacciones severas (hipotensión, edema laríngeo, broncoespasmo) puede aconsejarse una prolongación de la terapia e incluso que ésta sea de duración indefinida.

Uso de antihistamínicos pretratamiento

Se ha informado que el uso de antihistamínicos pretratamiento juega un rol importante en el incremento de la eficacia clínica de la VIT [79], con reducción tanto de la frecuencia como de la severidad de las reacciones locales y disminución del número de fallas de tratamiento asociadas a las reacciones inducidas por la VIT [86]; pero estos beneficios se registraron exclusivamente durante la fase de inducción de la VIT [86].

Muller y cols. [87] comunicaron los resultados del seguimiento a largo plazo de 47 pacientes sometidos a VIT incluidos en un estudio doble ciego, controlado por placebo, en el cual habían sido asignados a recibir, previo a la VIT, antihistamínicos o placebo. Cuarenta y un pacientes fueron picados durante la fase de mantención de la VIT (21 en el grupo placebo y 20 en el grupo activo).

Seis (29%) de los 21 pacientes pertenecientes al grupo placebo presentaron reacciones sistémicas, frente a la ausencia de manifestaciones en el grupo tratado con antihistamínicos. Aunque las reacciones fueron generalmente leves (urticaria y angioedema), esos 6 pacientes del grupo placebo estaban incompletamente protegidos.

La asociación de reacciones sistémicas y uso de antihistamínicos pre-VIT es controversial; la mayoría de los estudios no han logrado demostrar una reducción en la incidencia de este tipo de reacción.

Las investigaciones sugieren que la histamina tendría un rol inmunomodulador. Específicamente, la histamina induce la producción de IL-10 por las células dendríticas y por las células Th2 e incrementa la acción supresora del TGF- β en los LT. Todos estos efectos son mediados vía receptores de histamina tipo 2 (HR2), los cuales se expresan en alto grado en las células Th2 y suprimen la producción de IL-4 e IL-13 y la proliferación de LT. Además, es capaz de disminuir la proliferación linfocítica-mitógeno y antígeno-inducida, efecto que también sería mediado por los HR2, ya que se bloquea con el uso de antagonistas H2.

El valor de usar antagonistas H2 (ranitidina, famotidina) administrados solos o en combinación con los bloqueadores H1 no ha logrado ser corroborado [86].

Seguridad

Es generalmente bien tolerada; aproximadamente el 20% de los pacientes presentará algún tipo de reacción adversa, pero éstas son mayoritariamente leves y sólo un tercio requiere tratamiento médico [43].

La frecuencia de reacciones sistémicas durante la terapia es similar a la observada con los aeroalérgenos (3-12%), habitualmente de leve cuantía (96%), y ocurren durante la fase de ascenso [43]. Sin embargo, las reacciones locales resultan un problema de mayor frecuencia. Lo que explicaría ambos fenómenos mencionados es el consenso existente en la dosis final que se debe alcanzar; en contraposición, una reacción local similar durante una IT para inhalantes obliga muchas veces a disminuir la dosis. Las reacciones locales extensas se presentan en alrededor del 25% de los niños y el 50% de los adultos, usualmente con dosis entre 20 y 30 μ g, pero éstas no se asocian a un mayor riesgo de reacciones sistémicas posteriores [3]. Como se mencionó, el pretratamiento con antihistamínicos reduce las reacciones locales a VIT, con mantención del número de reacciones sistémicas severas [15] e incremento de su eficacia [87].

En cuanto a la VIT durante el embarazo, se han publicado algunos informes. Si bien es cierto que no se sugiere iniciar VIT durante el embarazo, Schwartz y cols. (88) publicaron un estudio de pacientes que se embarazaron durante la VIT. Un total de 22 embarazos (en 15 mujeres) fueron reportados, de los cuales 19 no presentaron problemas, hubo un aborto de primer trimestre, uno de segundo trimestre (placenta previa) y un niño con múltiples malformaciones congénitas de causa desconocida. Esta tasa no fue más alta que la encontrada en embarazos de la población normal.

Un problema creciente son los pacientes usuarios de β -bloqueadores, lo que se considera una contraindicación relativa de iniciar VIT [39]. Hasta el momento no existen datos que acrediten un mayor riesgo de reacciones sistémicas en estos pacientes, pero si éstas ocurren, los síntomas son severos y de difícil manejo [39]. Existen informes aislados de reacciones sistémicas en pacientes en tratamiento con inhibidores de la angiotensina II (IECA), sin que hasta el momento exista una evidencia convincente de esta asociación [39].

Conclusiones

La alergia al veneno de himenópteros ha servido como un excelente modelo para el estudio de los procesos alérgicos en los siglos pasados. Particularmente, durante los últimos 30 años, se han creado nuevos test diagnósticos y el tratamiento con extracto de veneno puro ha sido uno de las más exitosas en el campo de la alergia.

La VIT reduce el riesgo de reacción sistémica con compromiso vital desde el 60% a menos del 2%.

Sin embargo, aún quedan preguntas por resolver y en las cuales se sigue trabajando arduamente, entre ellas el desarrollo de test diagnósticos más sensibles, que puedan predecir el riesgo de futuras reacciones sistémicas, así como definir cuándo y en quiénes es posible cesar la VIT y en quiénes lo anterior no es recomendable.

Bibliografía

- Peláez A, Alonso E. Alergia a venenos de himenópteros. En: Roberto Pelta y Mar Gandolfo, Guía de alergia para residentes y atención primaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos S.A.; 2001. Capítulo 14, pp. 207-223.
- Gruchalla R. Immunotherapy in allergy to insect sting in children. *N Engl J Med* 2004;351:707-709.
- Graft D. Insect sting allergy. *Med Clin N Am* 2006;90:211-232.
- Biló B, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberlink J. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-1349.
- Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. *Allergy* 1983;38:195-200.
- Sasvari T, Muller U. Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1887-1894.
- Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy* 1997;52:680-681.
- Grigoreas Ch, Galatas ID, Kiamouris Ch, Papaioannou D. Insect venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997;52:51-57.
- Fernández J, Blanca M, Soriano J, Sánchez J, Juárez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1069-1074.
- Novembre E, Cianferoni A, Bernardini RA, Ingargiola A, Lombardi E, Vierucci A. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998;28:834-838.
- de la Torre-Morin F, García-Robaina JC, Vázquez-Moncholi C, Fierro J, Bonnet-Moreno C. Epidemiology of allergic reactions in beekeepers: a lower prevalence in subjects with more than 5 years exposure. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995;23:127-132.
- Annila IT, Karjalainen ES, Annila PA, et al. Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:423-427.
- Lockey R, Turkelstaub P, Baird- Warren I, et al. The hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history data. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:370-381.
- Chinery M. A field guide to the insects of Britain and Northern Europe. London, UK: William Collins Sons & Co. Ltd.; 1984.
- Schwartz HJ, Sutheimer C, Gauerke MB, Yunginger JW. Hymenoptera venom-specific IgE antibodies in post-mortem sera from victims of sudden, unexpected death. *Clin Allergy* 1988;18:461-468.
- Armisen M, Vidal C, López-Carballoa C, Purriñosa M, Fernández-Ovide E, Piñeiro J. Alergia a veneno de himenópteros: epidemiología del área sanitaria de Santiago de Compostela. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16:213-216.
- King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:99-106.
- Kettner A, Hughes GJ, Frutiger S, Astori M, Roggero M, Spertini F, et al. Api m 6: a new bee venom allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:914-920.
- Freeman T. Hypersensitivity to hymenoptera stings. *NEJM* 2004;351:1978-1984.
- Birnbaum J, Vervloet D. Allergie aux piqûres d'hyménoptères. En: Vervloet D, Magnan A. *Traité d'allergologie*. Paris: Edit Flammarion; 2003. Cap 60, pp. 867-884.
- Muller U. Recombinant venom allergens. *Allergy* 2002;57:570-576.
- Owen MD, Pfaff LA, Reisman RE, Wypych J. Phospholipase A2 in venom extracts from honey bees (*Apis mellifera* L.) of different ages. *Toxicol* 1990;28:813-820.
- Habermann E. Bee and wasp venoms. *Science* 1972;177:314-322.
- Markovic-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L, Rizkallah PJ, Muller U, Schirmer T. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure Fold Des* 2000;15:1025-1035.
- King TP, Alagon AC, Kuan J, Sobotka AF, Lichtenstein LM. Immunological studies of yellow jacket venom proteins. *Mol Immunol* 1983;20:297-308.
- Henriksen A, King TP, Mirza O, Monsalve RI, Meno K, Ipsen H, et al. Major venom allergen of yellow jackets, Ves v 5: structural characterization of a pathogenesis-related protein superfamily. *Proteins* 2001;45:438-448.
- Venegas O. Hipersensibilidad a venenos de himenópteros. En: M Antonieta Guzmán. *Alergias, Guía clínica*. Editorial Mediterráneo; 2004. Cap 9, pp. 165-174.
- Jorro Martínez G, Brasó Aznar JV. Alergia al veneno de himenópteros. En: *Manual de Alergia Clínica*. Editorial Masson; 2003. Cap 32, pp. 521-531.
- Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wohrl S, et al. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1045-1052.
- Nelson DR, Collins AM, Hellmich RL, Jones RT, Helm RM, Squillace DL, et al. Biochemical and immunochemical comparison of Africanized and European honeybee venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:80-85.
- Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Lowry JE. Quantity, analysis, and lethality of European and Africanized honey bee venoms. *Am J Trop Med Hyg* 1990;43:79-86.
- Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom: XXVII. Bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:812-821.
- Stapel SO, Waanders-Lijster Raadt de J, van Toorenenbergen AW, de Groot H. Allergy to bumblebee venom: II. IgE cross-reactivity between bumblebee and honeybee venom. *Allergy* 1998;53:769-777.
- Bucher C, Korner P, Wüthrich B. Allergy to bumblebee venom. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:361-365.
- Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom: XXV. The amino acid sequences of antigen 5 molecules and the structural basis of antigenic cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:707-716.
- King TP, Lu G, Gonzales M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase. Sequence similarity and antigenic cross-reactivity with hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:588-600.
- Panzani R, Blanca M, Sanchez F, Juarez C. Sensitivity to European wasps in a group of allergic patients in Marseille: preliminary results. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4:42-46.
- Pantera B, Hoffman DR, Carresi L, Cappugi G, Turillazzi S, Manao G, et al. Characterization of the major allergens purified from the venom of the paper wasp *Polistes gallicus*. *Biochim Biophys Acta* 2003;1623:72-81.
- Golden D. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *JACI* 2005;115:439-447.

40. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-824.
41. Ellis A, Day J. Clinical reactivity to insect stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:349-354.
42. Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-886.
43. Rueff F, Przybilla B. Venom immunotherapy: adverse reactions and treatment failure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 307-11.
44. Muller UR. Insect sting allergy. Stuttgart, Germany: Gustav Fischer, 1990.
45. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3:331-333.
46. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1(8009):466-469.
47. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003;169:307-312.
48. Solley GO. Stinging and biting insect allergy: an Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:532-537.
49. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:76-83.
50. Ellis AK, Day JH. A prospective evaluation of 103 patients with biphasic anaphylaxis [abstract 935]. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:S259.
51. Reisman R. Unusual reactions to insect stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:355-358.
52. Pucci S, Antonicelli L, Bilo MB, Garritani MS, Bonifazi F. The short interval between two stings as a risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994;49:894-896.
53. Golden DBK, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwitrovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:760-766.
54. Annala IT, Annala PA, Morsky P. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:473-477.
55. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwitrovich KA, Szklo M, Lichtenstein LM. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990;323:1601.
56. Engel T, Heinig JH, Weeke ER. Prognosis of patients reacting with urticaria to insect sting. Results of an in-hospital sting challenge. *Allergy* 1988; 43:289-293.
57. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:335-339.
58. Chippes BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Schuberth KC, Lichtenstein LM. Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 1980;97:177-184.
59. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:370-381.
60. Lantner R, Reisman RE. Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:900-906.
61. Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JG. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:431-436.
62. Dubois A. Mastocytosis and hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Immunol* 2004;4:291-295.
63. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:182-184.
64. Rueff F, Werfel S, Przybilla B. Change of the serum concentration of Hymenoptera venom-specific IgE antibodies after a systemic sting reaction – a possible diagnostic tool? *Allergy* 2003;58(Suppl. 74):99 [abstract].
65. Annala I, Hurme M, Miettinen A, Kuusisto P, Nieminen MM. Lymphocyte subpopulations, cytokine release and specific immunoglobulin G in reactive and nonreactive beekeepers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:109-114.
66. Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, Schopf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361-362.
67. Dubois AE. Investigational and clinical use of the sting challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:283-285.
68. Hamilton R. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:297-306.
69. Golden D, Kagey-Sobotka A, Norman P, Hamilton R, Lichtenstein L. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:897-901.
70. Lambert C, Guilloux L, Dzvinga C, et al. Flow cytometry versus histamine release analysis of in vitro basophil degranulation in allergy to Hymenoptera venom. *Cytometry* 2003;52B:13-19.
71. Binder M, Fierlbeck G, King TP, et al. Individual hymenoptera venom components induce up regulation of the basophil activation marker ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3 (CD203c) in sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:160-168.
72. Platz IJ, Binder M, Marxer A, et al. Hymenoptera venom induced upregulation of the basophil activation marker ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3 in sensitized individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:335-342.
73. Eberlein-Konig B, Varga R, Mempel M, Darsow U, Behrendt H, Ring J. Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expression in patients with insect venom allergy. *Allergy* 2006;61:1084-1085.
74. Hunt V, Sobotka A. Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with hymenoptera venoms. *Ann Intern Med* 1976;85:56-59.
75. Graft D. Never say never: exchange of comments on negative VST responses. *JACI* 2001;108:875-876.
76. Ewan P. Mew insight into immunological mechanism of venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:367-374.
77. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis C. Are regulatory T cells the target of venom immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:365-369.
78. Amsen D, Blander JM, Lee GR, et al. Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells. *Cell* 2004; 117:515-526.
79. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, et al. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98-106.
80. McHugh SM, Deighton J, Stewart AG, et al. Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1995;25:828-838.
81. Smits HH, van Rietschoten JGI, Hilken CMU, et al. IL-12 induced reversal of human TH2 cells is accompanied by full restoration of IL-12 responsiveness and loss of GATA-3 expression. *Eur J Immunol* 2001; 31:1055-1065.
82. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993;23:226-230.
83. Bernstein JA, Kagan SL, Bernstein DI, Bernstein IL. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994;73:423-428.
84. Graft DF, Golden DBK, Reisman RE, Valentine MD, Yunginger JW. The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. Report from the Committee on Insects of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:573-575.
85. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 385-390.
86. Scribner T, Bernstein D. Rapid venom immunotherapy update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:295-298.
87. Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:81-86.
88. Schwartz H, Golden D, Lockey R. Venom immunotherapy in the hymenoptera-allergic pregnant patient. *JACI* 1990;85:709-712.
89. Graft D. Immunotherapy during pregnancy. *Allergy Proc* 1988; 9: 563-565.

Caracterización física y matemática de péptidos de alta unión de MSP-1 mediante la aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía

Physical and mathematical characterization of peptides of high binding of MSP-1 by means of the application probability and the entropy theory

Javier R. Rodríguez Velásquez

Director Grupo de Investigación Insight, Investigador Centro de Investigaciones Clínicas del Country.

Correspondencia: Javier Rodríguez Velásquez. Dirección: Cra 84b # 51-16 Sur, Apartamento 102, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 057-31 33803274. E-mail: grupoinsight2025@yahoo.es

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2008;39(2):74-82

Resumen

Introducción. MSP-1, proteína de superficie del merozoíto, es una proteína sintetizada durante el desarrollo del esquizonte e interactúa con el receptor de membrana del glóbulo rojo, por lo cual es una proteína implicada en el reconocimiento del merozoíto al eritrocito.

Métodos. Se construyó un espacio de probabilidad no equiprobable que cuantifica la probabilidad de aparición de cada aminoácido en cada una de las veinte posiciones para 79 péptidos no superpuestos de MSP-1. Con éste se calcularon los valores de probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía para estas secuencias, con el objetivo de diferenciar física y matemáticamente los péptidos de alta unión y no unión.

Resultados. Se encontró que los valores de sumatoria de probabilidad, de probabilidad y los de entropía para las secuencias específicas comprobadas experimentalmente de alta unión varían entre los rangos asociados al macroestado unión, mientras que todos los valores (sumatoria de probabilidad, probabilidad o entropía) para todos los péptidos comprobados de no unión se encuentran fuera de los rangos asociados al macroestado de unión. Todos los péptidos de alta unión y baja unión fueron diferenciados acertadamente según estudios experimentales. La probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía diferencian las secuencias que se unen de las que no, acertando en el 100% de los casos estudiados.

Conclusión. Esta metodología es útil para caracterizar péptidos de alta unión en la proteína MSP-1 de una forma objetiva y reproducible, evidenciando que el fenómeno de unión de MSP-1 al merozoíto presenta un orden físico y matemático subyacente.

Palabras Claves: probabilidad, entropía, eritrocito, MSP-1, alta unión.

Abstract

Introduction. MSP-1, merozoite surface protein, is a protein synthesized during the development of the schizont and interacts with the receptor of membrane of the red globule being a protein implied in the recognition from the merozoite to the erythrocyte.

Methods. A space of probability non equiprobability was built that quantifies the probability of appearance of each amino acid in each one of the twenty positions for 79 peptides non overlapped of MSP-1, with this the values of probability, probability summation and entropy were calculated for these sequences, with the objective of differing physical and mathematically the peptides of high binding and non binders.

Results. It was found that the values of Probability summation, of Probability and those of Entropy for the specific sequences checked experimentally of high binding vary among the ranges associated to the binding macrostate, while all the values (probability summation, probability and entropy) for all the non binder peptides proven are outside of the ranges associated to the binding macrostate. All the peptides of high binding and non binders were differentiated wisely according to experimental studies. The probability, probability summation and entropy differentiate the binding sequences of those that not, guessing right in 100% of the studied cases.

Conclusions. This methodology is useful to characterize Peptides of high binding in the protein MSP-1 in an objective and reproducible way, evidencing that the phenomenon of binding of MSP-1 to the merozoite presents a physical and mathematical underlying order.

Key words: probability, entropy, erythrocyte, MSP-1, high binding.

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
MSP-1	proteína de superficie del merozoíto 1
kDa	kilodalton
SPf66	péptidos sintéticos contra la malaria
W	triptófano
F	fenilalanina
Y	tirosina
I	isoleucina
L	leucina
M	metionina
V	valina
A	alanina
D	ácido aspártico
E	ácido glutámico
R	arginina
H	histidina
K	lisina
P	prolina
G	glicina
Q	glutamina
S	serina
T	treonina
C	cisteína
N	asparagina

Introducción

La probabilidad es una medida matemática que carece de dimensión y que cuantifica la posibilidad de ocurrencia de un evento [1].

La probabilidad fue usada en este trabajo para: (a) cuantificar la posibilidad de existencia de los aminoácidos que conforman las secuencias de la MSP-1 en cada una de las 20 posiciones, y así cuantificar la posibilidad de existencia de un péptido de alta unión con tamaño de 20 residuos, y (b) a través de la suma de las probabilidades de los aminoácidos que conforman las secuencias, diferenciar el comportamiento de los péptidos de alta unión de los demás péptidos de la MSP-1.

Determinar el estado dinámico de la totalidad de un sistema, como el gaseoso, que está compuesto por un número de moléculas de orden del número de Avogadro (10^{23}) a partir del análisis individual de cada partícula es imposible: para ello sería necesario integrar 10^{23} ecuaciones diferenciales [2]. Para resolver este problema surgieron dos nuevas teorías: la termodinámica y la mecánica estadística. Inicialmente, la entropía fue definida como una medida proporcional

al logaritmo del número de microestados que posee un sistema en estado de equilibrio para que éste siga siendo el mismo desde el punto de vista macroscópico. Esta definición fue dada por Boltzmann en el contexto de la teoría cinética de los gases. Posteriormente, cuando sobre la base de la termodinámica se desarrolló la mecánica estadística, la definición fue generalizada para los sistemas fuera del equilibrio partiendo de las probabilidades de sus posibles distribuciones microscópicas como una medida proporcional a la suma de los productos de la probabilidad de cada microestado por su logaritmo, en la que la constante de proporcionalidad es la constante de Boltzmann [3].

Para caracterizar el estado de sistemas como el gaseoso se han enunciado los conceptos de macroestado, que indica una distribución general del sistema, y microestado, que indica las múltiples configuraciones que puede tener cada una de estas distribuciones. Si en un volumen fijo de gas hay cierto número de partículas, diferentes configuraciones de velocidades de las partículas en el volumen, que son los posibles microestados asociados al macroestado, pueden caracterizar un mismo valor para la presión, que es una característica macroscópica del sistema [4].

En la teoría de la información, Shannon encontró la misma expresión asociada a la entropía de la mecánica estadística cuando buscaba la forma de cuantificar la cantidad de información que contiene cualquier mensaje, y es interpretada como una medida objetiva de la cantidad de información que posee un sistema [5].

La malaria es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo entero [6]. Por sus características, la enfermedad se presenta principalmente en zonas tropicales, tomando allí la forma de epidemia. Un gran número de los individuos que sufren de malaria son infectados por *Plasmodium falciparum*; el ciclo eritrocítico de la malaria es caracterizado por la invasión periódica de merozoítos del *Plasmodium* a los eritrocitos. Esta invasión es un proceso que requiere el reconocimiento, unión, orientación e internalización del merozoíto dentro del eritrocito, todas ellas acciones mediadas por interacciones receptor ligando [7,8].

La MSP-1, proteína de superficie 1 del merozoíto, también conocida como MSA-1, es una proteína sintetizada durante el desarrollo del esquizonte y está presente como un complejo de fragmentos proteolíticos en la superficie del merozoíto [9,10]. Aunque algunos fragmentos están cubiertos, el fragmento de 19 kDa (MSP-119) de esta proteína se conserva durante la invasión del eritrocito y está presente dentro de la célula recién invadida. Anticuerpos monoclonales al *P. falciparum* y *P. yoelii* MSP-119 pueden reducir la eficiencia de la invasión eritrocitaria [9,11]. Una proteína homóloga está también presente en los merozoítos del *P. vivax* [12]. La inmunización con *P. falciparum* MSP-1 protege simios saimiri [13,14] y aotus [15] de la infección y provee protección parcial o completa en el modelo reto de *P. yoelii* [16,17]. Una

subunidad recombinante de 15 kDa del *P. yoelii* MSP-1 protegió con éxito ratones de un desafío letal [18], los péptidos sintéticos contra la malaria (SPf66) contienen una secuencia conservada del fragmento de 83 kDa [19].

En un trabajo previo, se estudiaron los aminoácidos de las secuencias de la MSP-1 involucrados en la unión e invasión a las células rojas de sangre en humanos [20]; se escogieron 79 péptidos no superpuestos con tamaño de 20 aminoácidos, que fueron sintetizados químicamente usando la técnica de síntesis de fase sólida para múltiples péptidos [21], y se encontró que 9 de ellos presentan alta unión al receptor del glóbulo rojo.

El propósito de la presente investigación es construir una metodología basada en la teoría de la probabilidad y la ley de la entropía que permita caracterizar matemáticamente la unión de péptidos del MSP-1 al receptor del glóbulo rojo.

Definiciones

Macroestado. Se definen dos macroestados: el *macroestado de unión*, que representa las secuencias que presentan alta unión al receptor del glóbulo rojo, y el *de no unión*, que representa las secuencias que no presentan alta unión.

Microestado. Cualquier secuencia específica de veinte aminoácidos.

Tipo de secuencia. Microestados que presentan el mismo valor en la entropía, suma de las probabilidades y/o probabilidad.

Probabilidad laplaciana [P(A_i)]. La probabilidad de un aminoácido A en una posición específica i se define como el cociente entre la frecuencia de aparición de este aminoácido en dicha posición y el total de aminoácidos [1].

Ecuación 1

$$P(A_i) = \frac{\text{Frecuencia de aparición del aminoácido A en la posición } i}{\text{Total de aminoácidos}}$$

Sumatoria de probabilidad (SumP). La sumatoria de la probabilidad de una secuencia específica se define como la sumatoria de la probabilidad de sus aminoácidos componentes, esto es la cuantificación matemática de las probabilidades de aparición de cada aminoácido por posición, para lograr diferenciar cada secuencia.

Ecuación 2

$$\text{SumP} = \sum_{i=1}^{20} P(A_i)$$

Probabilidad de una secuencia [P(S)]. La probabilidad de una secuencia se define como la multiplicación de las probabi-

lidades asociadas a los aminoácidos que la componen por posición específica i [1].

Ecuación 3

$$P(S) = \prod_{i=1}^{20} P(A_i)$$

Entropía (S). En un sistema cuyos microestados no son equiprobables, la entropía de un péptido está dada por:

Ecuación 4

$$S = -k \sum_{i=1}^{20} P(A_i) \times \ln P(A_i)$$

Donde k es la constante de Boltzmann [$1,38 \times 10^{-23}$ (J/K)], S el valor de la entropía [3,4] y P(A_i) el valor de la probabilidad del aminoácido A en la posición i.

Materiales y métodos

Se estudiaron las 79 secuencias no superpuestas de la proteína MSP-1, cada una con tamaño de 20 residuos, de las que se comprobó experimentalmente que 9 de ellas eran de alta unión [20]. Se escogió la proteína completa con el fin de caracterizar matemáticamente los dos macroestados completamente (véanse las definiciones) y construir un espacio de probabilidad no equiprobable que cuantifique las secuencias de alta unión.

Para esto se calculó la frecuencia de aparición de cada uno de los 20 aminoácidos en cada una de las 20 posiciones para los péptidos comprobados experimentalmente de alta unión en la proteína. Partiendo de la frecuencia de aparición de cada aminoácido en cada posición, se construyó el espacio total de probabilidad que cuantifica la posibilidad de cada aminoácido en cada posición para estas 9 secuencias con la **Ecuación 1**, obteniendo así el espacio de probabilidad total para el macroestado unión, el cual cuantifica la posibilidad de aparición de cada uno de los 20 aminoácidos en cada una de las 20 posiciones para una secuencia asociada al macroestado unión.

Simultáneamente se calculó la frecuencia de aparición de cada uno de los 20 aminoácidos en cada una de las 20 posiciones para los péptidos comprobados experimentalmente que no son de alta unión en la proteína. Partiendo de la frecuencia de aparición de cada aminoácido en cada posición, se construyó el espacio total de probabilidad que cuantifica la posibilidad de cada aminoácido en cada posición para estas 70 secuencias con la **Ecuación 1**, obteniendo así el espacio de probabilidad total para el macroestado no unión, el cual cuantifica la posibilidad de aparición de cada uno de los 20 aminoácidos en cada una de las 20 posiciones para una secuencia asociada al macroestado de no unión.

Ahora, para calcular la probabilidad de pertenencia al macroestado unión para cada secuencia específica y debido a que cada una de las 79 secuencias tiene asociados 20 aminoácidos en 20 posiciones, los cuales están cuantificados en el espacio de probabilidad de unión construido previamente, se sumaron cada una de estas probabilidades para cada aminoácido en cada posición para cada secuencia, obteniendo así la sumatoria de probabilidad para cada secuencia específica (**Ecuación 2**), luego se realizó el cálculo de la probabilidad para cada secuencia específica, multiplicando los 20 valores asociados a sus 20 aminoácidos por posición (**Ecuación 3**) y finalmente se evaluó la entropía de cada secuencia específica, multiplicando la constante de Boltzmann negativa por la sumatoria de la multiplicación de la probabilidad de cada aminoácido en cada posición por su logaritmo para cada secuencia específica (**Ecuación 4**) por medio de la fórmula de Boltzmann Gibbs. Para un ejemplo de un cálculo específico, véase el Anexo 1.

Aclaración: todos los cálculos se realizaron con las 9 primeras cifras después de la coma de cada número, pero los resultados se muestran solamente con 3 cifras para simplificar la presentación de los mismos.

Resultados

Para las secuencias asociadas al macroestado de unión, se encontró que las frecuencias de aparición para los veinte aminoácidos por posición variaron entre 0 (aminoácidos W y C) y 25 (aminoácido K), mientras que para las secuencias asociadas al macroestado de no unión variaron entre 1 (aminoácido W) y 186 (aminoácido K). Para el macroestado de unión, las posiciones con mayor número de repeticiones de un mismo aminoácido fueron la 4 y la 6, correspondientes a los aminoácidos Y y K respectivamente y con valor de 4, mientras que para el macroestado de no unión fue la 5, correspondiente al aminoácido K (**Tablas 1 y 2**).

Los resultados relativos a las frecuencias de aparición evidencian que la distribución de los aminoácidos por posición, tanto para las secuencias de unión como de no unión, es no equiprobable, lo cual da un fuerte sustento a los cálculos de probabilidad, sumatoria de probabilidad y de entropía realizados en este trabajo, y que son su fundamento. Para las secuencias asociadas al macroestado de unión, los valores de la probabilidad laplaciana por posición para los veinte aminoácidos variaron en un rango de 0 a 0,022; se encontró que el valor máximo correspondió al aminoácido

Tabla 1. Frecuencias de aparición de los 20 aminoácidos por posición del macroestado de unión para la MSP-1. Los espacios en blanco corresponden a frecuencias de aparición igual a cero, las columnas corresponden a cada aminoácido y las filas a las 20 posiciones en los 9 péptidos sintéticos de la MSP-1, con alta unión. Los valores en negrita corresponden a los aminoácidos de la secuencia tomada como ejemplo en el Anexo 1.

	W	F	Y	I	L	M	V	D	E	R	H	K	P	G	Q	S	T	C	N	A	
1		1			1		1		1			1		1	1					2	
2			2	1	1		1		1	1		1				1					
3			1	1	1		1						1	1		3					
4			4		2		1													2	
5		1	1		1			1				1				1	1			2	
6			1	1	1						1	4			1						
7		1		2	1							2	1		1		1				
8				1	2				2			1		1			2				
9								1	1	1		1		1		2	1			1	
10						1			1			1	1	1	1	1			1	1	
11				1	1	1	2		1			1								2	
12			2		1		1	1	1	1		2									
13			1		1			2		1		2					1			1	
14					1			3	1			1				2				1	
15				1	2		1	1	1				1	1			1				
16		1			2	1	1					1					1			2	
17		1		1	2			2				2					1				
18								1	1			1		1	2	1			1	1	
19				1	2		1					1			1		1			2	
20			1	1			1	1	1			2				1				1	
Total	0	5	13	11	22	3	11	13	12	4	1	25	4	7	7	13	9	0	14	6	180

Tabla 2. Frecuencias de aparición de los 20 aminoácidos por posición del macroestado de no unión para la MSP-1. Los espacios en blanco corresponden a frecuencias de aparición igual a cero, las columnas corresponden a cada aminoácido y las filas a las 20 posiciones en los 70 péptidos sintéticos de la MSP-1, con baja unión.

	W	F	Y	I	L	M	V	D	E	R	H	K	P	G	Q	S	T	C	N	A	
1		3	2	5	6		6	1	7	1	2	1	12	4	4	5	1	1	8	1	
2		2	5	5	1	11	2	4	1	0		8	2	5		3	2		8	2	
3		1	6	3	1	0	3	4	2			9	2	2		9	6	1	9	3	
4		5	6	6	7	2	3	4	1	2	1	1	13	1		7	5		6		
5		4	5	3	5		4	4	5	1	1	1	4	4	3	5	5		4	3	
6		3	3	5	8		2	3	6	1	2	1	24	4	1	3	6	1	6		
7		2	6	4	7		5	7	9	1	1	5	1	2		5	5	3	7		
8		2	3	5	8		5	5	5	3	1	7	3	1	2	7	2		7	4	
9		3	1	3	7	2	1	3	1	21	2	1	14	2	1	5	4		6	2	
10		1	3	4	5		3	3	6	2	2	1	31	3	6	6	2		6	4	
11		3	1	5	7	2	4	7	5		1	8	4	2	1	8	1		9	2	
12		3	6	3	7	1	3	6	1	21	1	9	2	1	1	6	2		4	2	
13			3	1	14	2	2	5	9		1	8	1	3		4	6	1	8	3	
14		1	4	3	1	1	8	3	4	1	1	8	2		5	5	1	1	8	4	
15			3	3	6	1	2	2	1	22	2	1	12	3		3	6	2	9	2	
16		1	3	6	1	0	1	4	5	2		1	12	5	3	5	5		6	2	
17		1	3	4	9	2	2	2	7	2	2	6	1	2	3	1	15	1	6	2	
18	1	3	7	2	7	3	5	5	6		1	9	3	1	3	4	1	1	6	2	
19		2	2	2	5		8	4	5	1		8	1	2	5	9	5	1	8	2	
20		2	2	3	7		5	3	8			9	4	4	2	2	6	2	6	5	
Total	1	42	74	84	147	16	74	79	136	21	21	186	44	51	40	111	76	15	137	45	1400

Y en la posición 4 y al K en la posición 6, y que 258 posiciones de las 400 totales tenían un valor igual a cero (Tabla 3). Para las secuencias asociadas al macroestado de no unión, los valores de la probabilidad laplaciana por posición para los veinte aminoácidos variaron en un rango de 0 a 0,010; el valor máximo correspondió al aminoácido K en la posición 5, y se encontró que 63 posiciones (de las 400 totales) tenían un valor igual a cero (Tabla 4).

Se halló que, para la proteína MSP-1, los valores de probabilidad para las secuencias específicas asociadas al macroestado de unión variaron entre $6,43 \times 10^{-42}$ y $1,26 \times 10^{-44}$, los de sumatoria de probabilidad para las secuencias específicas asociadas al macroestado de unión entre 0,194 y 0,133 y los de entropía para las secuencias específicas asociadas al macroestado de unión entre $1,21 \times 10^{-23}$ y $9,13 \times 10^{-24}$; para las secuencias específicas asociadas al macroestado de no unión, los valores de probabilidad variaron entre $1,19 \times 10^{-58}$ y $3,43 \times 10^{-92}$, los de sumatoria de probabilidad entre 0,122 y 0,022 y los de entropía entre $7,81 \times 10^{-24}$ y $1,51 \times 10^{-24}$ (Tabla 5).

Se encontró que los valores de probabilidad, sumatoria

Tabla 5. Valores máximos y mínimos de probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía para los macroestados de unión y de no unión, para cada proteína estudiada.

	Máximo	Mínimo	
Probabilidad	$6,43 \times 10^{-42}$	$1,26 \times 10^{-44}$	Macroestado de unión
Sumatoria	0,194	0,133	
Entropía	$1,21 \times 10^{-23}$	$9,13 \times 10^{-24}$	
Probabilidad	$1,19 \times 10^{-58}$	$3,43 \times 10^{-92}$	Macroestado de no unión
Sumatoria	0,122	0,022	
Entropía	$7,81 \times 10^{-24}$	$1,51 \times 10^{-24}$	

de probabilidad y entropía para las secuencias específicas comprobadas experimentalmente como de alta unión varían entre los rangos asociados al macroestado de unión, mientras que todos los valores (sumatoria de probabilidad, probabilidad y entropía) para los péptidos comprobados de no unión se encuentran fuera de los rangos asociados al macroestado de unión para todas las secuencias no sobrelapadas de la proteína.

Discusión

Éste es el primer trabajo en el que, a partir de una caracterización físico-matemática basada en dos leyes, se caracteriza el fenómeno de unión de una proteína asociada a la invasión del glóbulo rojo; siendo este proceso fundamental en el estudio y análisis de la malaria. Esta caracterización revela un orden físico y matemático en el fenómeno de unión de péptidos a los receptores del eritrocito. El hecho que aparezcan 258 posiciones con un valor igual a cero muestra que la probabilidad no está distribuida de forma equiprobable para todos los aminoácidos en todas las posiciones.

El espacio finito que contiene la totalidad de los péptidos junto con los rangos que diferencian las secuencias de alta unión, y que están asociados a las leyes enunciadas, permite caracterizar con argumentos físicos y matemáticos cuáles son las secuencias asociadas al macroestado de unión. Dando una comprensión físico matemática que si logra generar predicciones físico matemáticas, que es el siguiente paso, podría mejorar las metodologías de ensayo error o como lo llama Berzofsky el método de fuerza bruta [22] que consiste en sintetizar una secuencia de péptidos sobrelapados de una misma proteína para luego probar *in vitro* su capacidad de estimular respuestas proliferativas o citotóxicas en los linfocitos T.

Las metodologías de predicción de unión de péptidos usadas varían en sus resultados, convirtiéndose en medidas dependientes del análisis usado y de la muestra de estudio y prueba. Éstos métodos en general buscan patrones de unión caracterizando las posiciones y sus respectivos motivos de forma empírica [23-26]. La construcción de un espacio de probabilidad y la pos-

Tabla 3. Cálculo de la probabilidad laplaciana para los 20 aminoácidos por posición del macroestado de unión para la proteína estudiada. Los espacios en blanco corresponden a probabilidad igual a cero. Los valores en negrita corresponden a los aminoácidos de la secuencia tomada como ejemplo en el Anexo 1.

	W	F	Y	I	L	M	V	D	E	R	H	K	P	G	Q	S	T	C	N	A
1	0,006			0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006			0,006		0,006	0,006	0,006				0,011
2		0,011	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006			0,006				0,006				
3		0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006					0,006	0,006		0,017					
4		0,022		0,011		0,006														0,011
5	0,006	0,006		0,006	0,006	0,006					0,006				0,006	0,006	0,006			0,011
6		0,006	0,006	0,006	0,006			0,006			0,006	0,022			0,006					0,011
7	0,006		0,011	0,006								0,011	0,006		0,006	0,006	0,006			
8			0,006	0,011					0,011			0,006		0,006		0,011	0,011			
9							0,006	0,006	0,006	0,006		0,006		0,006	0,011	0,006	0,006			0,006
10						0,006		0,006	0,006			0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006			0,006
11		0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,011	0,006	0,006	0,006	0,006									0,011
12		0,011		0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,011					0,006	0,006			0,006
13		0,006	0,006	0,006	0,011	0,006	0,011	0,006	0,006	0,006	0,011					0,006	0,006			0,006
14				0,006	0,006		0,017	0,006			0,006					0,011	0,011			0,006
15				0,006	0,011		0,006	0,006	0,006			0,006		0,006		0,006	0,006			
16	0,006			0,011	0,006	0,006	0,006				0,006					0,006	0,006			0,011
17	0,006			0,006	0,011		0,011				0,011					0,006				0,011
18				0,006	0,011		0,006	0,006	0,006	0,006	0,006			0,006	0,011	0,006	0,006	0,006		0,006
19				0,006	0,011		0,006				0,006				0,006	0,006	0,006			0,011
20		0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,011				0,006	0,006	0,006			0,006
Total	0	0,03	0,07	0,06	0,12	0,02	0,06	0,07	0,07	0,02	0,01	0,14	0,02	0,04	0,04	0,07	0,05	0	0,08	0,03

Tabla 4. Cálculos de la probabilidad Laplaciana para los 20 aminoácidos por posición del macroestado no unión para la proteína estudiada. Los espacios en blanco corresponden a probabilidad igual a cero.

	W	F	Y	I	L	M	V	D	E	R	H	K	P	G	Q	S	T	C	N	A
1		0,002	0,001	0,004	0,004	0,004	0,004	0,001	0,005	0,001	0,001	0,008	0,001	0,003	0,003	0,004	0,001	0,001	0,006	0,001
2		0,001	0,004	0,004	0,008	0,001	0,001	0,003	0,007			0,006	0,001	0,004		0,002	0,001		0,006	0,001
3		0,001	0,004	0,002	0,007	0,001	0,002	0,003	0,001			0,006	0,001	0,001		0,006	0,004	0,001	0,006	0,002
4		0,004	0,004	0,004	0,005	0,001	0,002	0,003	0,001	0,001	0,001	0,008	0,002	0,001		0,005	0,004		0,004	
5		0,003	0,004	0,002	0,004	0,004	0,003	0,003	0,004	0,001	0,001	0,010		0,003	0,002	0,004	0,004		0,003	0,002
6		0,002	0,002	0,004	0,006	0,001	0,001	0,002	0,004	0,001	0,001	0,009	0,003	0,003	0,001	0,002	0,004	0,001	0,004	
7		0,001	0,004	0,003	0,005	0,004	0,004	0,005	0,006	0,001	0,001	0,004	0,001	0,001		0,004	0,004	0,002	0,005	
8		0,001	0,002	0,004	0,006	0,001	0,004	0,004	0,004	0,002	0,001	0,005	0,002	0,001	0,001	0,005	0,001		0,005	0,003
9		0,002	0,001	0,002	0,005	0,001	0,001	0,002	0,009	0,001	0,001	0,008	0,003	0,001	0,001	0,004	0,003		0,004	0,001
10		0,001	0,002	0,003	0,004	0,001	0,002	0,002	0,004	0,001	0,001	0,009	0,001	0,002	0,004	0,004	0,001		0,004	0,003
11		0,002	0,001	0,004	0,005	0,001	0,003	0,005	0,004			0,006	0,003	0,001	0,001	0,006	0,001		0,006	0,001
12		0,002	0,004	0,002	0,005	0,001	0,002	0,004	0,009	0,001	0,001	0,006	0,001	0,001	0,001	0,004	0,001		0,003	0,001
13		0,002	0,007	0,003	0,003	0,001	0,001	0,004	0,006			0,006	0,001	0,002		0,003	0,004	0,001	0,006	0,002
14		0,001	0,003	0,002	0,008	0,006	0,006	0,002	0,003	0,001	0,001	0,006	0,001	0,001	0,004	0,004	0,001	0,001	0,006	0,003
15		0,002	0,002	0,002	0,004	0,001	0,001	0,001	0,009	0,001	0,001	0,007	0,001	0,002		0,002	0,004	0,001	0,006	0,001
16		0,001	0,002	0,004	0,007	0,001	0,001	0,003	0,004	0,001	0,007	0,007	0,001	0,004	0,002	0,004	0,004		0,004	0,001
17		0,001	0,002	0,003	0,006	0,001	0,001	0,001	0,005	0,001	0,001	0,004	0,001	0,001	0,002	0,007	0,004	0,001	0,004	0,001
18	0,001	0,002	0,005	0,001	0,005	0,002	0,004	0,004	0,004			0,006	0,002	0,001	0,002	0,003	0,001	0,001	0,004	0,001
19		0,001	0,001	0,001	0,004	0,006	0,006	0,003	0,004	0,001		0,006	0,001	0,001	0,004	0,006	0,004	0,001	0,006	0,001
20		0,001	0,001	0,002	0,005	0,004	0,004	0,002	0,006			0,006	0,003	0,003	0,001	0,001	0,004	0,001	0,004	0,004
Total	0,001	0,030	0,053	0,060	0,105	0,011	0,053	0,056	0,097	0,015	0,015	0,133	0,031	0,036	0,029	0,079	0,054	0,011	0,098	0,032

terior comparación con los péptidos de los dos macroestados para la proteína MSP-1 permite llegar a un entendimiento físico y matemático en donde no existen motivos o causas que permitan distinguir si un péptido es de alta unión o no lo es, sino un orden físico y matemático subyacente a este fenómeno, donde se evalúa la totalidad del péptido respecto a una cuantificación matemática de todos los aminoácidos para todas las posiciones. La caracterización lograda simplifica este fenómeno tan complejo, partiendo del cálculo del espacio de probabilidad con el que se construye la abstracción que obvia la composición de las secuencias en términos de aminoácidos, pues el péptido es caracterizado por valores numéricos de probabilidad y no de aminoácidos específicos. Al igual que en las teorías fundamentales actuales de la física [27], no hay causas para la descripción y comprensión de los fenómenos sino órdenes físicos y matemáticos acausales. Y por conformar una caracterización física y matemática, no requiere análisis estadísticos ni el uso de grandes cantidades de datos experimentales.

Conclusiones

La distribución de los aminoácidos es diferente para las 20 posiciones y se presentan aminoácidos y lugares más probables que otros en péptidos de alta unión comparados con los péptidos que no se unen. Se desarrolló una caracterización física y matemática de las secuencias de alta unión de la MSP-1 a los receptores del eritrocito basada en la probabilidad y la entropía. Las leyes y cálculos aplicados diferencian claramente los péptidos de alta unión de los otros péptidos de la proteína, revelando un orden físico y matemático subyacente respecto al fenómeno estudiado.

Bibliografía

1. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: Física. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. Primera edición. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México; 1998. p. 6-1, 6-16.
2. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Leyes de la Termodinámica. En: Física. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. Primera edición Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México 1998. p. 44-1, 44-19.
3. Matvéev A. Física molecular. Primera edición, Moscú: MIR; 1987.
4. Tolman R. Principles of statistical mechanics. Primera edición. New York: Dover Publications; 1979.
5. Frodden E, Royo J, Entropía e Información, Seminario Final del curso de Termodinámica, Depto. de Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, 2004. Disponible en http://fisica.ciencias.uchile.cl/~gonzalo/cursos/termo_II-04/ seminarios/seminarios1.htm
6. World malaria report 2005. Geneva, World Health Organization, United Nations Children's Fund, 2005.
7. Aikawa M, Miller LH, Johnson J, Rabbage. Erythrocyte entry by malarial parasites. A Moving junction between erythrocyte and parasite. *J Cell Biol* 1978;77:72-82.
8. Hadley TJ, Klotz FW, Miller LH. Invasion of erythrocytes by malaria parasites: a cellular and molecular overview. *Ann Rev Microbiol* 1986; 40:451-477.
9. Blackman MJ, Heidrich HG, Donachie S, McBride JS, Holder AA. A single fragment of a malaria merozoite surface protein remains on the parasite during red cell invasion and is the target of invasion-inhibiting antibodies. *J Exp Med* 1990;172:379-382.
10. Holder AA, Freeman RR. Biosynthesis and processing of a Plasmodium falciparum schizont antigen recognized by immune serum and a monoclonal antibody. *J Exp Med* 1982;156:1528-1538.
11. Burns JM, Majarian WR, Young JF, Daly TM, Long CA. A protective monoclonal antibody recognizes an epitope in the carboxyl-terminal cysteine-rich domain in the precursor of the major merozoite surface antigen of the rodent malarial parasite, Plasmodium yoelii. *J Immunol* 1989; 143:2670-2676.
12. Del Portillo HA, Longacre S, Khouri E, David PH. Primary structure of the merozoite surface antigen 1 of Plasmodium vivax reveals sequences conserved between different Plasmodium species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4030-4034.
13. Etlinger HM, Caspers P, Matile H, Schoenfeld HJ, Stueber D, Takacs B. Ability of recombinant or native proteins to protect monkeys against heterologous challenge with Plasmodium falciparum. *Infect Immun* 1991; 59:3498-3503.
14. Perrin LH, Loche M, Dedet JP, Roussilhon C, Fandeur T. Immunization against Plasmodium falciparum asexual blood stages using soluble antigens. *Clin Exp Immunol* 1984;56:67-72.
15. Siddiqui WA, Tam LQ, Kramer KJ, et al. Merozoite surface coat precursor protein completely protects Aotus monkeys against Plasmodium falciparum malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3014-3018.
16. Freeman RR, Holder AA. Characteristics of the protective response of BALB/c mice immunized with a purified Plasmodium yoelii schizont antigen. *Clin Exp Immunol* 1983;54:609-616.
17. Holder AA, Freeman RR. Immunization against blood-stage rodent malaria using purified parasite antigens. *Nature (London)* 1981;294:361-364.
18. Daly TM, Long CA. A recombinant 15-kilodalton carboxyl-terminal fragment of Plasmodium yoelii yoelii 17XL merozoite surface protein 1 induces a protective immune response in mice. *Infect Immun* 1993;61:2462-2467.
19. Patarroyo ME, Amador R, Clavijo P, et al. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of Plasmodium falciparum malaria. *Nature* 1988;332:158-161.
20. Urquiza M, Rodríguez LE, Suarez JE, et al. Identification of Plasmodium Falciparum MSP-1 peptides able to bind to human red blood cells. 1996. Blackwell Science Ltd. *Parasite Immunol* 1996;18:515-526.
21. Houghten RA. General method for the rapid solid phase synthesis of large numbers of peptides: specificity of antigen antibody interaction at level of individual amino acids. *Proc Natl Acad Sci* 1985;82:5131-5135.
22. Meister GE, Roberts CG, Berzofsky JA, De Groot AS. Two novel T cell epitope prediction algorithms based on MHC-binding motifs; comparison of predicted and published epitopes from Mycobacterium tuberculosis and HIV protein sequences. *Vaccine* 1995;13:581-591.
23. Nielsen M, Lundegaard C, Worning P, et al. Improved prediction of MHC class I and II epitopes using a novel Gibbs sampling approach. *Bioinformatics* 2004;20:1388-1397.
24. Southwood S, Sidney J, Kondo A, et al. Several Common HLA-DR types share largely overlapping peptide binding repertoires. *J Immunol* 1998; 160:3363-73.
25. Brusic V, Rudy G, Honeyman M, Hammer J, Harrison L. Prediction of MHC class II-binding peptides using an evolutionary algorithm and artificial neural network. *Bioinformatics* 1998;14:2 121-130.
26. Dönnes P, Elofsson A. Prediction of MHC class I binding peptides, using SVMHC. *BMC Bioinformatics* 2002;3:25.
27. Fernández Rañada A. Orden y Caos. Barcelona: Prensa científica; 1990.

Anexo I

Ejemplo de cálculo de valores de sumatoria de probabilidad, probabilidad y entropía para la secuencia específica: “GYSLFQKE-KMVLNEGTSGTA”, la cual es comprobada experimentalmente de alta unión:

Primero seleccionamos los valores de la frecuencia de aparición por aminoácido y por posición de las 9 secuencias comprobadas experimentalmente de unión (**Tabla 1**, valores en negrita):

Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Aminoácido	G	Y	S	L	F	Q	K	E	K	M	V	L	N	E	G	T	S	G	T	A
Frecuencia	1	2	3	2	1	1	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Posteriormente dividimos cada uno de estos valores entre 180, que es el total de aminoácidos para las 9 secuencias de alta unión, encontrando los valores de probabilidad por aminoácido y posición para esta secuencia específica (**Ecuación 1**). Estos valores están contenidos en el espacio de probabilidad que cuantifica la posibilidad de alta unión (**Tabla 3**, valores en negrita),

Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aminoácido	G	Y	S	L	F	Q	K	E	K	M
Frecuencia	0,006	0,011	0,017	0,011	0,006	0,006	0,011	0,011	0,006	0,006

Posición	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Aminoácido	V	L	N	E	G	T	S	G	T	A
Frecuencia	0,011	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006

Luego se suman estos valores (**Ecuación 2**) para hallar la sumatoria de la probabilidad de la secuencia:

$$SumP = \sum_{i=1}^{20} P(A_i) = 0,150$$

A continuación realizamos la multiplicación de estos valores (**Ecuación 3**) para hallar la probabilidad de la secuencia:

$$P(S) = \prod_{i=1}^{20} P(A_i) = 7,53 \times 10^{-44}$$

Finalmente multiplicamos la constante de Boltzmann negativa por la suma de las multiplicaciones de cada probabilidad por su logaritmo para hallar la entropía de la secuencia (**Ecuación 4**):

$$S = -k \sum_{i=1}^{20} P(A_i) \times \ln P(A_i) = 9,97 \times 10^{-24}$$

Anafilaxia: diagnóstico etiológico

Anaphylaxis: etiological diagnosis

Francisco Javier Ruiz-Hornillos, Patricia Rojas Pérez-Ezquerro, Galicia Davila Fernández,
Francisco Javier De Castro Martínez, María Rubio Sotés

Departamento de Alergia, Hospital Universitario "Gregorio Marañón". Madrid, España.

Correspondencia: Francisco Javier Ruiz Hornillos. Hospital G. U. Gregorio Marañón, Madrid, C/Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid.

Tel: +34915868268 / +34915868267. Fax: +34915868214. E-mail: jrhornillos@gmail.com

Conflicto de intereses: no existen.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2008;39(2):83-89

Resumen

Objetivos. El objetivo de este estudio es describir la epidemiología y las características clínicas de los casos de anafilaxia diagnosticados a lo largo de tres años en nuestra unidad de alergia.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo y transversal considerando la etiología y las características clínicas de los pacientes mayores de 16 años diagnosticados de anafilaxia a lo largo de tres años en nuestra unidad de alergia.

Resultados. De 10.047 pacientes revisados, 394 (3,92%) fueron diagnosticados de anafilaxia; 240 (61%) eran mujeres y 154 (39%), hombres. Edad media: 43 años (desviación estándar: 17). Antecedentes familiares (AF) y antecedentes personales (AP) de atopia: 24 y 32%, respectivamente. Diagnóstico etiológico: 214 (54,3%) casos provocados por medicamentos (101 [47%] por betalactámicos; 34 [15,9%] por pirazolonas), 86 (21,8%) por alergia a *Anisakis simplex*, 46 (11,7%) casos de sensibilización a alimentos (14 [30,4%] frutas, 11 [23,9%] frutos secos, 7 [15,2%] crustáceos, 4 [8,7%] moluscos y 3 [6,5%] pescado), 16 (4,1%) de sensibilización a veneno de himenópteros, 9 (2,3%) de anafilaxia por ejercicio, 6 (1,5%) por látex y 5 (1,3%) por otras causas. En 12 pacientes (3%) no se encontró causa alguna de la anafilaxia. Sólo el 21,7% fue tratado con adrenalina.

Conclusiones. Los medicamentos fueron la primera causa de anafilaxia en nuestro estudio. *Anisakis* fue el alérgeno individual identificado en mayor número de casos. El 3% de los casos correspondió a anafilaxia idiopática. Aunque la adrenalina es el fármaco de elección en el tratamiento de la anafilaxia, fue utilizado en menos de la cuarta parte de los casos.

Palabras clave: anafilaxia, etiología, alergia a medicamentos, betalactámicos, *Anisakis simplex*, adrenalina.

Abstract

Background. There are a few epidemiologic studies about etiology of anaphylaxis carried out by the Allergy Services. The purpose of this study is to describe the epidemiology and clinical characteristics of the cases of anaphylaxis diagnosed for three years in our Unit.

Methods. An observational, retrospective and transversal study was performed. We report the clinical and etiological characteristics of patients, over 16 years, who were diagnosed of anaphylaxis for three years in a unit of allergy.

Results. 10047 patients were revised: 394 (3.92 %) were diagnosed of anaphylaxis, 240 females (61%) and 154 males (39%). Mean age was 43 years (SD 17).

We found personal and family history of atopy in 24% and 32% respectively.

Etiological diagnosis was: 214 (54.3%) caused by drugs (101, 47% Betalactamics; 34, 15.9% Pirazolons), 86 (21.8%) related with allergy to *Anisakis Simplex*, 46 (11.7%) caused by food (fruits: 14, 30.4%, nuts: 11, 23.9%, crustaceans: 7, 15.2%, molluscs: 4, 8.7% and fish: 3, 6.5%). 16 (4.1%) of the cases of anaphylaxis were induced by insect venoms; 9(2.3%) exercise-induced anaphylaxis; 6 (1.5%) latex and 5 (1.3%) related with other causes. In 12 cases (3%) the cause could not be determined (idiopatic anaphylaxis).

Anaphylactic reaction was treated with epinephrine in 21.7% of the events.

Conclusions. Drugs are the first cause of anaphylaxis in our country. *Anisakis Simplex* was the individual allergen most frequently involved. We didn't find etiologic agent in 3% of the patients. Although epinephrine is the drug of election, a low percent received it.

Keywords: anaphylaxis, etiology, drugs, betalactamics, *Anisakis simplex*, epinephrine.

Introducción

El término anafilaxia fue utilizado por primera vez por Portier y Richet, en el año 1902 [1]. La anafilaxia es un síndrome clínico caracterizado por una reacción de hipersensibilidad sistémica, con potencial riesgo vital que cursa con afectación de varios sistemas (cutáneo, respiratorio, digestivo y/o cardiovascular) y es resultado de la liberación súbita de mediadores de los mastocitos, basófilos, y secundariamente de otras células inflamatorias reclutadas [2].

Son múltiples los posibles alérgenos implicados en las reacciones anafilácticas, tales como los medicamentos [3], alimentos [4], picaduras de insectos, látex y otros. La aparición de nuevos agentes etiológicos como fármacos, aditivos alimentarios, así como la identificación de la larva del *Anisakis simplex* como alérgeno causal y los cambios en los hábitos alimentarios de la población han podido propiciar el aumento de frecuencia de algunos de estos agentes que antes sólo se describían de manera ocasional.

La mayoría de estudios epidemiológicos publicados se refieren a bases de datos poblacionales [5-7], cohortes de pacientes vistos en las Unidades de Urgencias [8-10] o redes de vigilancia nacional [11]. Sin embargo, existen pocos estudios epidemiológicos de casos vistos en los Servicios de Alergia en los que se ha establecido el diagnóstico con seguridad [12-18]. Los factores etiológicos varían de unos estudios a otros.

Con el fin de estimar la incidencia de esta patología en nuestra consulta, así como su etiología y distribución en cuanto a edad y sexo, revisamos los casos diagnosticados de anafilaxia durante 3 años en el Servicio de Alergia del Hospital "Gregorio Marañón" de Madrid, que abarca un área poblacional adulta de 625.000 habitantes.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal de todos los pacientes mayores de 16 años vistos en el Servicio de Alergia de nuestro hospital durante los últimos tres años. Se revisaron las historias clínicas de 10.047 pacientes, se eligieron aquellos que cumplían los criterios de diagnóstico de anafilaxia según el reciente simposio de definición de anafilaxia [19] y se excluyeron del análisis los pacientes que tenían un diagnóstico de reacción anafilactoide, como los producidos por medios de contraste radiológicos, etc. Se recogió una detallada anamnesis incluyendo edad, sexo, antecedentes personales (AP) y familiares (AF) de atopia, manifestaciones clínicas y tratamiento que precisaron durante el episodio agudo.

La etiología de la anafilaxia fue determinada por una historia clínica sugerente, seguida de pruebas cutáneas con alérgeno implicado tomando, en el caso de los medicamentos, las concentraciones recomendadas por la EAACI [20-22], la medición de los niveles de IgE específica usando el método de CAP-System FEIA (Pharmacia Diagnostic, Uppsala,

Suecia) y pruebas de provocación doble ciego controladas con placebo (PPDCCP), cuando fue necesario.

Los datos fueron recogidos en una base de datos SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) y se analizaron usando el test Chi cuadrado para comparar proporciones, así como la prueba exacta de Fisher o la U de Mann-Whitney según fuera necesario. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativa para valores de $p < 0,05$.

Resultados

De los 10.047 pacientes revisados durante un período de 3 años, 394 (3,92%) fueron diagnosticados de anafilaxia, 240 eran mujeres (61%) y 154 hombres (39%); esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,005$) (Figura 1).

La edad media fue de 43 años (desviación estándar [DE] = 17) con un rango de 16 a 75 años. Se encontraron AF y AP de atopia en el 24 y 32%, respectivamente.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia se presentaron de forma que el 92,9% de los pacientes tuvo prurito, 84% urticaria, 57,6% angioedema, 20% edema de úvula, 39,6% broncoespasmo, 40,3% síntomas digestivos, 22,8% síncope y 17,7% hipotensión arterial (Figura 2).

El tiempo de latencia desde la exposición al agente causal hasta el inicio de las manifestaciones clínicas de anafilaxia tuvo una mediana de 20 minutos.

Las principales causas de anafilaxia fueron: medicamentos (214 pacientes [54,3%]), *Anisakis simplex* (86 [21,8%]), alimentos (46 [11,7%]). Se verificó en 16 casos (4,1%) anafilaxia por sensibilización a veneno de himenópteros, en 9 (2,3%) anafilaxia por ejercicio, en 6 (1,5%) por látex y en 5 (1,3%) por otras causas (Tabla 1). En 12 pacientes (3%) no se encontró causa alguna de la anafilaxia.

El diagnóstico etiológico de anafilaxia fue determinado mediante historia clínica sugerente, seguido de pruebas cutáneas, que fueron positivas en 205 casos (52%); se encontró IgE positiva frente al alérgeno implicado en 157 pacientes (39,8%) y

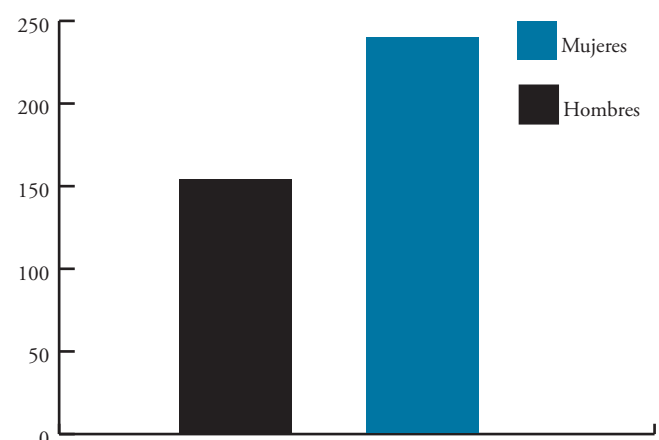
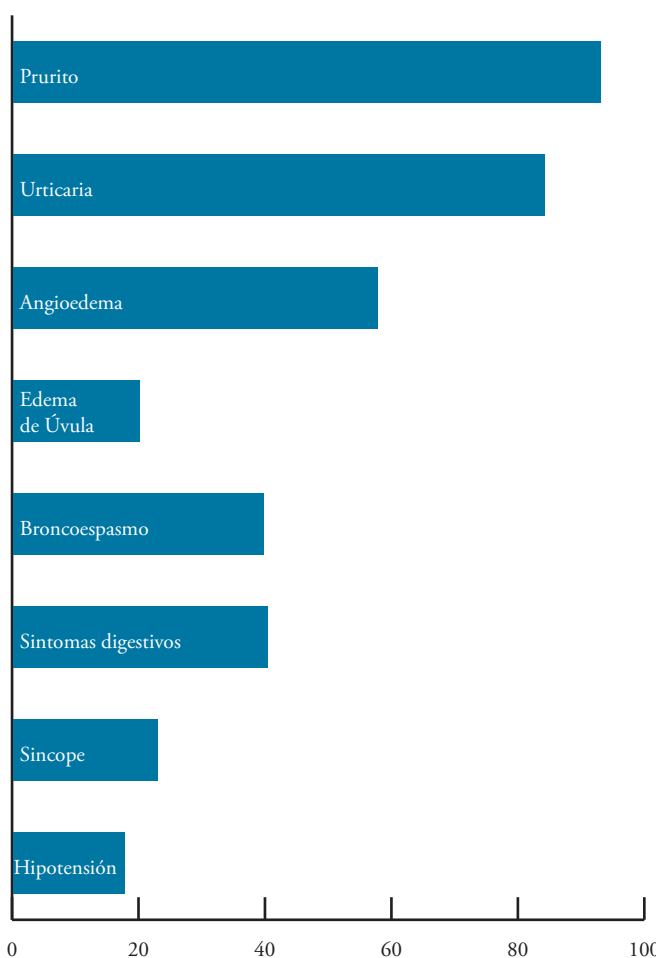


Figura 1. Distribución por sexo.

Tabla 1. Análisis de los métodos diagnósticos en función del agente etiológico.

Etiología	Número de pacientes	Pruebas cutáneas	IgE sérica	P. provocación	Anamnesis
Medicamentos	214 (54,3%)	71 (33,2%)	19 (8,9%)	13 (6,1%)	111 (51,8%)
Anisakis simplex	86 (21,8%)	73 (84,9%)	81 (94,2%)	0	0
Alimentos	46 (11,7%)	36 (78,2%)	28 (60,9%)	5 (10,9%)	0
Veneno de himenópteros	16 (4,1%)	11 (68,75%)	16 (100%)	0	0
Ejercicio	9 (2,3%)	6 (66,6%)	5 (55,5%)	2 (22,2%)	0
Látex	6 (1,5%)	6 (100%)	4 (66,6%)	0	0
Otros	5 (1,3%)	2 (40%)	4 (80%)	0	0

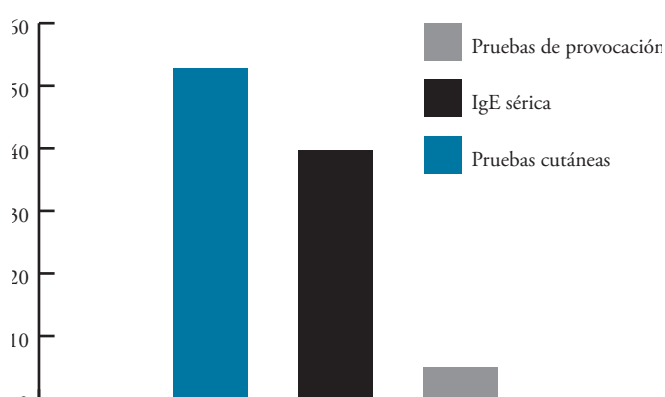
**Figura 2.** Manifestaciones clínicas.

se realizaron pruebas de provocación en 20 pacientes (5,1%) (**Figura 3**). La reacción anafiláctica fue tratada con adrenalina solamente en el 21,7% de las ocasiones.

A continuación se analizarán, desglosados, los datos por agentes etiológicos.

Medicamentos

La alergia a medicamentos es la causa más frecuente de anafilaxia, en nuestra revisión 214 pacientes (54,3%): 137 (64%)

**Figura 3.** Métodos diagnósticos.

mujeres y 77 (36 %) hombres; esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La media de edad fue de 42 años (DE = 16). Treinta y nueve pacientes (18,2 %) tenían antecedentes personales de atopia.

En la **Tabla 2** se puede ver la distribución por medicamentos implicados en los casos de anafilaxia. Los antibióticos fueron los causantes en 136 pacientes (63,6%), y la frecuencia mayor correspondió a los antibióticos betalactámicos (101 [74,3%]). En este grupo, la amoxicilina fue la primera causa (71 casos), seguida por la penicilina G (15 casos). Otros grupos implicados fueron sulfonamidas (9 [6,6%]), aminoglucósidos (7 [5,1%]) tetraciclinas (6 [4,4%]) y quinolonas (5 [3,7%]).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) fueron responsables de 61 casos (28,5%). Treinta y cuatro de ellos fueron debidos a derivados de las pirazolonas (55,7%), 13 a derivados arilacéticos (21,3 %), 6 a derivados arilpropiónicos (9,8 %) y 5 a salicilatos (8,2 %). Para el análisis de estos datos, es necesario hacer constar que fueron excluidos los pacientes en quienes se comprobó que el mecanismo de actuación era a través de alteración del metabolismo del ácido araquidónico mediante prueba de provocación (PPDCCP) con diferentes AINE inhibidores potentes de la COX-1/COX-2 que presentaban reactividad múltiple frente a estos AINE.

Otros fármacos causantes de anafilaxia fueron las benzodiazepinas y los antineoplásicos, responsables de 3 casos cada uno.

Tabla 2. Medicamentos implicados en 214 casos de anafilaxia.

Medicamentos	Número de casos	Porcentajes
Antibióticos	136	63,6
Betalactámicos	101	74,3
Amoxicilina	71	52,2
Penicilina G	15	11
Sulfonamidas	9	6,6
Aminoglucósidos	7	5,1
Tetraciclinas	6	4,4
Quinolonas	5	3,7
Otros	8	5,9
AINE	61	28,5
Pirazonas	34	55,75
Arilacéticos	13	21,3
Arilpropiónicos	6	9,85
Salicilatos	5	8,2
Otros	3	4,9
Benzodiazepinas	3	1,4
Antineoplásicos	3	1,4
Otros	11	5,1

El tiempo de exposición entre el agente sospechoso y el cuadro de anafilaxia fue más corto que en el resto de los grupos, con una diferencia estadísticamente significativa (15 minutos; $p < 0,001$).

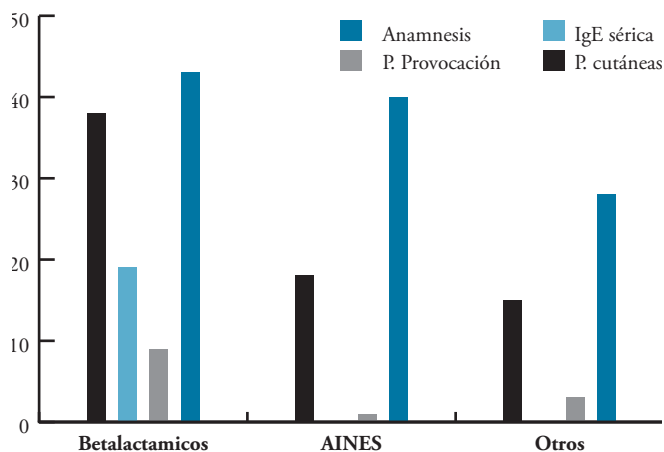
La etiología de la anafilaxia fue determinada mediante pruebas cutáneas en 71 pacientes (33,2%), 38 casos debidos a betalactámicos y 17 a metamizol. Se encontró IgE específica frente a betalactámicos en 19 casos (8,9%), y 13 (6,1%) fueron diagnosticados por pruebas de provocación (PPDCCP) con el agente sospechoso, entre ellos, 9 con betalactámicos (69,2%). La etiología de la anafilaxia fue determinada por historia clínica en 111 casos (51,8%) (**Figura 4**).

Se encontró sensibilización a más de un medicamento en 21 pacientes (9,8%).

Anisakis simplex

Ochenta y seis de nuestros pacientes fueron diagnosticados de anafilaxia por *Anisakis simplex*, lo cual representa un alto porcentaje (21,8%) y constituye la segunda causa de anafilaxia.

La edad media de los pacientes era 48,8 años (DE = 16). Además, se registraron antecedentes de atopía en sólo el 18,3%, algo inferior al resto de agentes etiológicos; la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,055$). Los síntomas digestivos fueron en estos pacientes más frecuentes que otros alérgenos ($p = 0,005$) apareciendo en 62 casos (72%).

**Figura 4.** Métodos diagnósticos de anafilaxia debida a medicamentos.

La mediana del período de latencia de los pacientes que presentaron anafilaxia debida a sensibilización a *Anisakis simplex* fue de 120 minutos, significativamente superior al resto de los grupos ($p < 0,01$).

El diagnóstico se llevó a cabo en todos los casos a partir de una historia clínica sugerente junto con prueba cutánea positiva y detección de IgE específica positiva el 79,1% de los pacientes. Únicamente por determinación de IgE específica en 15,1% y sólo por prick positivo en 5,8% de los casos.

Alimentos

Los alimentos fueron la tercera causa en frecuencia de anafilaxia. La media de edad fue de 33 años y el 54,3% de sexo femenino. El 68% de los pacientes tenía antecedentes personales de atopía; esta frecuencia fue bastante superior al resto de los grupos ($p < 0,001$).

Entre los alimentos implicados destacan las frutas (14 [30,4%]), frutos secos (11 [23,9%]), crustáceos (7 [15,2%]), moluscos (4 [8,7%]) y pescado (3 [6,5%]) (**Tabla 3**). Un paciente sufrió una anafilaxia por batata, tubérculo de amplio consumo en América, pero muy infrecuente en España.

Las principales frutas responsables de mayor número de casos fueron: plátano (3), manzana (2), fresa (2) y kiwi (2). Entre los frutos secos, los principales fueron: cacahuete (3), almendras (3) y nuez (2).

El principal método diagnóstico fueron las pruebas cutáneas con prick estándar o mediante prick-prick con el alérgeno natural, siendo positivas en 36 casos (78,2%). Se encontró IgE específica en 28 casos (60,9%).

El 50% de los pacientes manifestó alergia a múltiples alimentos.

Veneno de himenópteros

Dieciséis fueron los casos de anafilaxia debidos a sensibilización a veneno de himenópteros. Aunque esta etiología fue más frecuente en varones (56%), la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

Tabla 3. Alimentos implicados en 46 casos de anafilaxia.

Alimentos	Número de casos	Porcentajes
Frutas	14	30.4
Frutos secos	11	23.9
Crustáceos	7	15.2
Moluscos	4	8.7
Pescados	3	6.5
Otros	7	15.2

La edad media fue de 42,5 años (DE = 19). Sólo dos de los pacientes tenían antecedentes personales de atopía. Hasta el 75% de los pacientes presentó síntomas cardiovasculares.

El himenóptero implicado con mayor frecuencia fue la vés-pula (10 casos [62,5%]), seguido por polistes (4 [25%]) y abeja (2 [12,5 %]).

La mediana del tiempo de latencia fue de 7,5 minutos, período éste significativamente menor que el del resto de los grupos ($p < 0,046$).

La anafilaxia por sensibilización a veneno de himenópteros se pudo confirmar en 11 casos mediante pruebas cutáneas, y en 16 se encontró IgE específica positiva. Ningún paciente presentó reacción adversa durante el estudio.

Anafilaxia inducida por ejercicio

Nueve fueron los casos de anafilaxia recogidos en nuestro estudio relacionados con el ejercicio, 4 varones y 5 mujeres; la anamnesis fue el punto más importante para el diagnóstico. En 7 casos se pudo relacionar con un alimento, objetivado en la mayoría de los casos mediante prueba cutánea (6 pacientes) y/o mediante IgE específica (5 ocasiones). Sólo en dos de los casos se llegó a la provocación controlada para confirmar el diagnóstico mediante la realización de prueba de esfuerzo.

La edad media era de 21 años (DE = 11). El 55,5% tenía antecedentes personales de atopía.

Látex

Encontramos 6 casos de anafilaxia por sensibilización a látex en nuestro estudio, 5 mujeres y un hombre. Cinco tenían antecedentes personales de atopía y 4 de ellos tenían antecedentes familiares, proporción ésta significativamente mayor que la del resto de grupos ($p = 0,014$, prueba exacta de Fisher).

Todos los pacientes habían presentado con anterioridad algún tipo de sintomatología tras el contacto con látex, aunque en nuestra revisión, ninguno de los pacientes había consultado antes del episodio anafiláctico.

Las manifestaciones clínicas incluyeron: Todos los casos afectación cutánea, clínica respiratoria, en un 83,3%. El tiempo de latencia tuvo una media de 34 minutos. Las pruebas cutáneas fueron positivas en el 100% de los pacientes.

Se pudo detectar IgE frente a látex en 66,6% de pacientes. No se produjo ninguna reacción adversa durante el estudio alergológico.

Otros

Sólo fueron tres (0,76 %) los casos observados en nuestro estudio de anafilaxia debidos a la rotura de un quiste hidatídico.

Otro de los casos registrados fue una anafilaxia a frigore, y por último un caso debido a la picadura de garrapata de paloma.

Anafilaxia idiopática

Después de realizar un estudio exhaustivo, sólo en 12 pacientes no se encontró una causa concreta (3%).

La edad media fue de 52,45 (DE = 17), con un predominio de mujeres (83,3%).

Cuatro pacientes (33,3%) tenían antecedentes de episodios repetidos de reacciones anafilácticas antes de realizar el estudio alergológico. Uno de ellos había sufrido más de diez episodios de anafilaxia de causa desconocida.

Discusión

Pocos son los estudios epidemiológicos de todas las causas de anafilaxia realizados en las consultas de Alergia, tanto en Europa como en Estados Unidos, Australia o Asia. La frecuencia en cuanto a los factores etiológicos varía de unos estudios a otros. Las variaciones geográficas se ponen de relieve a la hora de comparar los datos recogidos (Figura 4).

Los medicamentos fueron la mayor causa de anafilaxia en nuestra área, coincidiendo con otras series publicadas en España [14-16]. Esto contrasta con algunos estudios epidemiológicos publicados en Europa, Estados Unidos y Asia, donde la causa más frecuente fueron los alimentos [11,13,18] y, en algunas series, la sensibilización a veneno de himenópteros [17].

Hasta hace unos años, los únicos parásitos implicados en casos de anafilaxia eran *Equinococcus* y *Ascaris*, entre otros de la familia de los helmintos. Sin embargo cada vez es más relevante el papel de *Anisakis simplex*, un nemátodo de la familia *Anisakidae*.

En 1967 Van Thiel identificó las larvas de *Anisakis*. Desde entonces se ha ido registrando una cifra creciente de casos, especialmente en países como Japón [21] o España [22]. Posteriormente los alérgenos de *Anisakis simplex* han sido caracterizados [23].

Los casos de anafilaxia debidos a *Anisakis simplex* suponen un número muy importante, y es el alérgeno individual más frecuentemente implicado. Este dato es especialmente relevante si lo comparamos con otros estudios de Europa [17] y EE.UU. [13], e incluso con otros estudios españoles [14-16], donde se registran menos casos de anafilaxia inducida por *Anisakis*.

Otros trabajos europeos [17] y norteamericanos [13] tienen más número de casos de anafilaxia idiopática.

Los síntomas digestivos son los más frecuentes en los casos de anafilaxia por *Anisakis* (72%). Esta proporción es mayor que la del resto de agentes etiológicos estudiados, como también se refleja en otros estudios [15].

Tabla 4. Estudios epidemiológicos en Servicios de Alergia (pacientes mayores de 16 años).

Año	Autor	Período	País	Número de casos	Etiología
1994	Yocum et al. [11]	3 años y 6 meses	EE.UU.	179	Alimentos (33%) Idiopáticos (19%) Himenópteros (14%) Medicamentos (13%)
1995	Kemp et al. [12]	14 años	EE.UU.	266	Idiopáticos (37%) Alimentos (34%) Medicamentos (20%)
1996	Pumphrey et al. [13]	Desconocido	Reino Unido	172	Medicamentos (46,7%) Alimentos (22,6%) Himenópteros (13,9%) Idiopáticos (5,8%)
1999	Acero et al. [14]	2 años	España	274	Medicamentos (46,7%) Alimentos (22,6%) Himenópteros (13,9%) Idiopáticos (5,8%)
2001	Bernedo et al. [15]	6 años	España	665	Medicamentos (60%) Himenópteros (13%) Alimentos (10%) Parásitos (10%)
2002	Cosmes et al. [16]	2 años	España	58	Medicamentos (62%) Alimentos (24,1%) Himenópteros (8,6%) Idiopáticos (3,4%)
2004	Helbling et al. [17]	3 años	Suiza	226	Himenópteros (59%) Medicamentos (18%) Alimentos (10%) Idiopáticos (5,3%)
2005	Thong et al. [18]	3 años y 7 meses	Singapur	67	Alimentos (44,8%) Himenópteros (32,8%) Idiopáticos (22,4%)
2007	Ruiz-Hornillos et al.	3 años	España	394	Medicamentos (54,3%) <i>Anisakis simplex</i> (21,8%) Alimentos (11,7%) Himenópteros (4%) Idiopáticos (3%)

Los alimentos fueron la tercera causa en frecuencia de anafilaxia. De todos los agentes etiológicos, puede que sea éste el que más particularmente varíe según la zona geográfica y los hábitos alimentarios de la población.

Las frutas son un importante agente dentro de este grupo, por su elevado consumo en nuestro país. Cacahuete y almendra son los frutos secos más veces implicados; en otros países, como EE.UU. y Reino Unido, lo es el cacahuete [11,13].

El consumo tan frecuente en nuestro país de marisco sitúa a los moluscos y los crustáceos como agentes frecuentemente implicados en la anafilaxia por alimentos [24,25].

Son de señalar los cambios en los hábitos alimentarios, influidos por la inmigración, como el caso descrito de anafilaxia por batata, un tubérculo procedente de América, y de muy poco consumo en España.

La anafilaxia por sensibilización a veneno de himenópteros supone aún hoy en día un factor etiológico importante. En algunas series es la primera en frecuencia [17] y, llamativa-

mente, la segunda en alguna revisión reciente española [16].

En nuestro estudio aún representa una cifra importante (4%), pero se sitúa por detrás de los medicamentos, *Anisakis* y alimentos. La mayoría de los casos fueron por vespula, recogiendo también casos por polistes y abeja.

En los casos por sensibilización a látex, cabe destacar que la mayoría de los pacientes habían presentado manifestaciones clínicas previamente al episodio de anafilaxia, sin haber consultado hasta ese momento. Esto pone de relieve la importancia de un estudio precoz con el fin de evitar nuevos casos con potencial riesgo vital.

En relación con los estudios realizados anteriormente se objetivó un descenso en el número de pacientes diagnosticados de anafilaxia idiopática. Muchos casos de anafilaxia en los que no se encuentra causa externa son ocasionados por exposición a alérgenos ocultos, sobre todo de origen alimentario. Hay que tener en cuenta que las reacciones alérgicas a alimentos pueden ser debidas a sus aditivos, parásitos o alimentos no mencionados en las etiquetas.

La anafilaxia idiopática es un diagnóstico de exclusión y no existe acuerdo en cuanto a qué criterios deben cumplirse como necesarios para su diagnóstico. Por esa razón, al revisar las series publicadas, las discordancias son especialmente llamativas, con oscilaciones entre el 3,4% [16] y el 37% [12]. En nuestra experiencia, no encontramos agente etiológico alguno en el 3% de los pacientes; en comparación con otros muchos estudios, el porcentaje de anafilaxia idiopática es bastante significativo. Muchos de estos casos podrían estar causados por la exposición a alérgenos “ocultos”, especialmente alimentos.

Una historia clínica detallada es básica para el diagnóstico, que deberá ser confirmada mediante tests objetivos.

En nuestro estudio, las pruebas cutáneas fueron positivas en un gran número de casos (52%), seguidas por detección de IgE específica *in vitro*, que fue positiva en el 39,8%. En este sentido, el diagnóstico de alergia a alimentos y veneno de himenópteros resulta habitualmente más sencillo, debido a que estos antígenos están bien identificados. Y resulta más complicado en el caso de los medicamentos, puesto que estos alérgenos no siempre están bien descritos.

En relación con otros estudios publicados, observamos que en los casos de anafilaxia idiopática son menores. Debemos considerar que las reacciones alérgicas a alimentos pueden ser debidas en algunos casos a parásitos, aditivos o alimentos no especificados en las etiquetas.

Los antecedentes de atopia se dan especialmente en los casos de anafilaxia por látex (83,3%) y alimentos (68%), en contraste con los antecedentes atópicos de pacientes diagnosticados de anafilaxia por sensibilización a *Anisakis simplex* (13%) o medicamentos (18,2%).

A pesar de que la adrenalina es el fármaco de elección en el tratamiento agudo de la anafilaxia [26], sólo un porcentaje bajo (21,7%) de pacientes recibió tratamiento con él. Este hecho se constata en la mayoría de los trabajos publicados anteriormente, donde se describen tasas aún más bajas, de hasta el 14% [17].

Son necesarios más estudios clínicos de pacientes que han presentado anafilaxia si queremos tener datos más precisos de las características epidemiológicas de la anafilaxia.

Bibliografía

- Portier P, Richet C. De l'anaphylaxie en général et de l'anaphylaxies par la mytilocongestine en particulier. *Ann Inst Pasteur* 1907;21:497-524. 1908: 22:465-495.
- Johansson S, Bieber T, Dahl R. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature Review Committee of the World allergy Organization. *Curr Rev Allergy Clin Immunol* 2003.
- Van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1355.
- Van der Klauw MM, Stricker BH, Herings RM. A population-based-case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:400.
- Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004; 164:317-319.
- Van der Klauw MM, Stricker BH, Herings RM. A population-based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:400.
- Stewart AC, Ewan PW. The incidence, etiology and management of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. *Q J Med* 1996; 89:856-64.
- Pastorello EA, Rivolta F, Bianchi M, Mauro M, Pravettoni V. Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;25:756.
- Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis. A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 861-866.
- Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60:443-448.
- Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994;69:16-23.
- Kemp SF, Jockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;16:1749-1754.
- Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1364-1370.
- Acero S, Tabar AI, García BE. Anafilaxia; diagnóstico etiológico. *Alergol Inmunol Clin* 1999;14:133-137.
- Bernedo N, Anda M, González I, et al. Revisión de anafilaxia. *Alergol Inmunol Clin* 2001;14:133-137.
- Cosmes PM, Domínguez C, Moreno A. Anafilaxia en el Norte de Extremadura. *Alergol Inmunol Clin* 2002;17:8-12.
- Helbling A, Hurni T. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over 3-year period comprising 940,000 habitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004;34:285-287.
- Thong BY, Cheng Y, Tang C, Chng H. Anaphylaxis in adults referred to a clinical immunology/allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2005; 46: 529-534.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-397.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler Wj, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:72.
- Kasuya S, Hamano H, Izumi S. Gastric anisakiasis with anaphylactoid reactions. *ACI News* 1989;1:13-14.
- Audicana MT, Fernández de Corres L, Muñoz D, Fernández E, Navarro A, Del Pozo MD. Recurrent anaphylaxis due to *Anisakis simplex* parasitizing sea-fish. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:558-560.
- Baeza ML, Rodríguez A, Matheu V, Rubio M, Tornero P, De Barrio M, Herrero T, Zubeldia JM. Characterization of allergens secreted by *Anisakis simplex* parasite; clinical relevante in comparison with somatic allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:296-230.
- Carrillo T, de Castro FR, Cuevas M. Allergy to limpet. *Allergy* 1991;46: 515-519.
- González I, García JM, Jiménez B, González G. Anaphylactic shock to oysters and white fish with generalizad urticaria to prawns and white fish. *Alergol Immunopatol (Madr)* 2002;5:300-303.
- Ellis A, Day J. The role of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Reports* 2003; 3:11-14.

Estudio de la relación entre los niveles de deposición atmosférica total y algunos indicadores de salud respiratoria en la ciudad de Córdoba

Relationship between atmospheric deposition levels and some respiratory health indicators in the city of Córdoba

Hebe A. Carreras¹, María L. Pignata¹, Paulo H. N. Saldiva²

1. Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV-CONICET). Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. 2. Laboratorio Experimental de Contaminación Atmosférica, Facultad de Medicina, Universidad de San Pablo, Brasil.

Autor para correspondencia: Hebe A. Carreras. Av. Vélez Sarsfield 1611. Ciudad Universitaria. X5016 GCA. Tel: 00 54 351 4344983 int. 6

E-mail: hcarreras@com.uncor.edu

Conflicto de intereses: no existen.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2008;39(2):90-92

Resumen

Antecedentes. Si bien existe numerosa información sobre los efectos de material particulado en la salud humana, son muy escasos los estudios realizados en países en desarrollo, donde las condiciones socioeconómicas así como el tipo y niveles de contaminantes son muy diferentes de los de países desarrollados.

Objetivo. Evaluar la relación entre los niveles de deposición atmosférica total y la incidencia de afecciones respiratorias en una población expuesta.

Materiales y métodos. Se seleccionaron seis sitios de muestreo en el ejido urbano de ciudad de Córdoba, Argentina. En cada punto de muestreo se ubicaron tres dispositivos colectores de deposición atmosférica total (húmeda y seca), los cuales estuvieron expuestos durante 6 meses. El número total de pacientes que fueron atendidos por afecciones respiratorias en los centros de salud localizados cerca de los puntos de muestreo se obtuvo de las bases de datos de la Municipalidad de Córdoba. Con todas las afecciones respiratorias estudiadas, se creó una nueva variable a partir de la suma de sus registros y se calculó su frecuencia. Ésta fue luego relacionada con los valores de deposición total correspondientes a cada sitio de muestreo.

Resultados y conclusiones. Se observó una relación significativa entre ambas variables, lo cual sugiere que esta metodología sencilla y de bajo costo podría ser de utilidad para estimar el riesgo de exposición del hombre a material particulado atmosférico.

Palabras clave: deposición total, enfermedades respiratorias, material particulado, Córdoba.

Abstract

Background. Whether there is a lot of information regarding the effects of particulate material on human health, the studies performed in cities from developing countries are very scarce. Besides their socioeconomic conditions as well as their level and kind of pollutants are completely different from that of developed countries.

Objective. To assess the relationship between atmospheric deposition levels and the incidence of some respiratory diseases in the exposed population.

Methods. Six sampling sites were selected in the urban area of Cordoba city, Argentina. Three experimental devices were exposed on each sampling site for six months to collect wet and dry deposition. The total number of patients due to some respiratory diseases was obtained from the recorded database of municipal health services that were located in the near surroundings of the sampling points. A new variable was constructed with the respiratory diseases studied. The diseases frequency was then related with total deposition values corresponding to each sampling site.

Results and conclusion. A significant positive association between total deposition samples and respiratory diseases was observed, suggesting that this efficient and cost-free methodology can be very useful to identify health effects from local data, when other resources are unavailable.

Palabras clave: deposición total, enfermedades respiratorias, material particulado, Córdoba.

Introducción

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación directa entre los niveles de contaminantes atmosféricos y muertes debidas a neumonía, cáncer de pulmón, EPOC y afecciones coronarias [1]. Respecto del material particulado (MP) atmosférico, existe evidencia consistente que demuestra un efecto adverso en la salud respiratoria con los niveles de exposición a los que están frecuentemente sujetas las poblaciones de las grandes urbes. Es importante destacar, además, que si bien existe gran cantidad de información sobre los efectos perjudiciales del material particulado, son muy escasos los estudios realizados en países en desarrollo donde las condiciones socioeconómicas así como el tipo y niveles de contaminantes son muy diferentes de los de países desarrollados [2].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado recientemente estándares para MP basados en nuevas evidencias que demuestran que no existen valores mínimos debajo de los cuales no se observan efectos adversos en salud humana. Las recomendaciones de la OMS están basadas en los niveles de PM₁₀ o PM_{2,5} ambientales debido a que estos parámetros son los que se emplean generalmente en los estudios epidemiológicos. Si bien existen pocos estudios referidos a la toxicidad de la deposición atmosférica total [3], es probable que la relación de este parámetro con indicadores de salud en la población sea similar a la encontrada para el material particulado fino o grueso. Dado el carácter exploratorio del presente trabajo, se analizó la relación entre muestras de deposición atmosférica total como indicadores de MP sólo con la incidencia de algunas afecciones respiratorias, en sectores de la ciudad de Córdoba.

Métodos

El área de estudio seleccionada fue el ejido urbano de la ciudad de Córdoba, Argentina. Si bien existen numerosas industrias (metalmecánica, alimentarias, metalúrgicas, etc.) en la zona, éstas no contribuyen significativamente a la contaminación de la ciudad ya que la principal fuente de emisión de contaminantes en ella es el tránsito vehicular [4]. Dentro del ejido urbano, se seleccionaron seis sitios de muestreo con diferentes características ambientales: el primer punto correspondió al microcentro de la ciudad (C), con grandes avenidas que concentran el tránsito de vehículos; el segundo se ubicó en una metalúrgica hacia el sureste de la ciudad (T) y el tercer punto se ubicó en el campus de la ciudad universitaria (U), el cual limita con una arteria con gran intensidad de tránsito. Los demás puntos de muestreo fueron ubicados en zonas residenciales, con construcciones bajas (L), numerosas calles de tierra (V) o muy escaso tránsito vehicular (R).

Para estimar la deposición atmosférica total se emplearon dispositivos adaptados de otros empleados con anterioridad [5] para coleccionar deposición húmeda y seca. Estos dispositivos consisten en un recipiente de polipropileno conectado a un em-

budo (20 cm diámetro), el cual fue cubierto con una malla de PVC para evitar la entrada de hojas e insectos. Los dispositivos se ubicaron a 3 m del nivel del suelo para evitar la contaminación por partículas erosionadas de la superficie. En cada punto de muestreo se colocaron tres dispositivos el 5 de mayo de 2005 y se retiraron seis meses más tarde. El depósito total coleccionado en cada dispositivo se evaporó hasta sequedad y luego se pesó el residuo sólido. Así, cada punto de muestreo estuvo representado por tres datos independientes que luego se promediaron. Los resultados se expresaron en g/m²/día.

Para el presente trabajo se emplearon los datos del sistema de salud municipal, debido a que en estos centros se atiende principalmente a pacientes que viven en su zona de influencia. La población en estudio abarcó un total de 109.295 consultas: 39% del sexo masculino y 61% del sexo femenino. Se analizaron los registros de consultas por: rinofaringitis; faringitis, amigdalitis, laringitis, traqueítis, laringitis obstructiva, epiglotitis, infecciones agudas del tracto respiratorio superior, bronquitis y bronquiolitis aguda en individuos de ambos sexos sin discriminar su edad, durante el período enero a diciembre de 2005. Para el análisis de los datos se creó una nueva variable: “enfermedades respiratorias”, a partir de la suma de los registros de las afecciones consideradas. Se calculó la frecuencia de esta nueva variable dividiendo la sumatoria de todas las afecciones por el número total de consultas en cada centro de salud. La frecuencia de enfermedades respiratorias se relacionó con los valores medios de deposición total correspondientes a cada punto de muestreo mediante un análisis de correlación de Spearman. Debido a que éste es un estudio exploratorio, la hipótesis fue testeada con una probabilidad de 0,10 a fin de encontrar patrones que permitan el desarrollo de futuras investigaciones.

Resultados y discusión

Las concentraciones medias de las muestras de deposición total coleccionadas en cada punto de muestreo con la correspondiente frecuencia de las enfermedades respiratorias se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Valores medios (\pm DE) de muestras de deposición atmosférica total (DAT) y frecuencia de “enfermedades respiratorias” (ER) correspondientes a los diferentes puntos de muestreo en la ciudad de Córdoba durante el año 2005.

Puntos de muestreo	DAT mg/m ² /day		ER
	Media	DE	
C	0,2579	0,0687	0,34
L	0,1750	0,0039	0,20
T	0,3309	0,1339	0,34
V	0,2417	0,0511	0,22
R	0,1520	0,0171	0,31
U	0,0771	0,0196	0,17

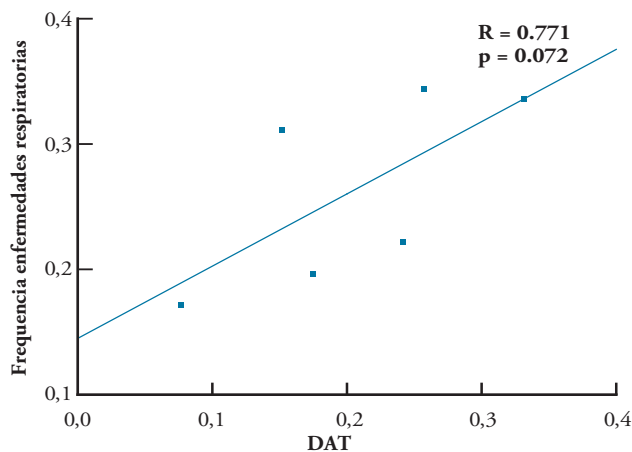


Figura 1. Correlación entre muestras de deposición atmosférica total (DAT, mg/m²/day) y frecuencia de enfermedades respiratorias (ER) correspondientes al muestreo realizado en algunas áreas de la ciudad de Córdoba, en el año 2005.

Se encontró una correlación positiva significativa entre las muestras de deposición total y la frecuencia de enfermedades respiratorias (**Figura 1**). Teniendo en cuenta que la mayoría de enfermedades respiratorias consideradas corresponden al tracto respiratorio superior, la relación encontrada podría deberse a la presencia de partículas gruesas, ya que éstas son las que se depositan en las vías respiratorias altas, y no a las partículas finas que penetran más profundamente en los pulmones.

En general, los estudios epidemiológicos consideran partículas menores a 10 μ de diámetro por sus efectos directos y comprobados sobre la salud humana. Sin embargo, las actividades industriales, con importantes emisiones de material particulado grueso a la atmósfera, tales como cementeras, fábrica de concreto, cerámicas o minería, pueden tener un impacto aun mayor en la salud de la población que las partículas finas debido a la masa de sus emisiones, a pesar de que su composición sea muy similar a la de las partículas naturales (6). Si tenemos en cuenta que en la ciudad de Córdoba los niveles de material particulado atmosférico superan en muchas ocasiones los estándares permitidos, es probable que los efectos ad-

versos observados en sus pobladores puedan deberse a la presencia de partículas gruesas, que resultan perjudiciales no por su toxicidad sino por su elevada concentración en el aire.

Si bien los niveles de deposición total constituyen una medición indirecta de los niveles de MP y no permiten su clasificación de acuerdo al tamaño de partículas, los resultados obtenidos indican que esta metodología simple y de bajo costo es una herramienta eficiente para ser empleada como indicador de los niveles de MP, cuando no es posible obtener mediciones instrumentales. Por otro lado y a pesar de que los indicadores de salud analizados pueden estar influenciados por diversos factores tales como la exposición laboral a contaminantes, el hecho de haber encontrado una asociación entre las variables estudiadas sugiere que los niveles de deposición total podrían ser empleados como indicadores de exposición a MP.

Finalmente, si bien los estándares de calidad de aire sirven para proteger la salud de la población expuesta, su utilidad depende de las condiciones y características de cada país. Así por ejemplo en los países en desarrollo tales normativas son difíciles de cumplir dado que la información sobre calidad de aire es frecuentemente escasa. Por este motivo, el empleo de la metodología propuesta en el presente trabajo, podría ser de gran utilidad para identificar efectos sobre salud a partir de datos locales, cuando no se disponen de otros recursos.

Bibliografía

1. Scoggins A, Kjellstrom T, Fisher G, Connor J, Gimson N. Spatial analysis of annual air pollution exposure and mortality. *Sc Tot Environ* 2004;321: 71-85.
2. Health Effects Institute (HEI). 2004. Airborne particles and health: HEI epidemiologic evidence.
3. Arbex M, Böhm G, Saldiva PHN, Conceição GMS, Pope III AC, Braga ALF. Assessment of the effects of sugar cane plantation burning on daily counts of inhalation therapy. *J Air Waste Manage* 2000;50:1740-1749.
4. Stein AF, Toselli BM. Street level air pollution in Córdoba City, Argentina. *Atmos Environ* 1996;30:3491-3495.
5. Hewitt CN, Rashed MB. The deposition of selected pollutants adjacent to a major rural highway. *Atmos Environ* 1991;25:979-983.
6. Querol X, Alastuey A, Rodriguez S, Plana F, Mantilla E, Ruiz C. Monitoring of PM₁₀ and PM_{2.5} around primary particulate anthropogenic emission sources. *Atmos Environ* 2001;35:845-858.

Requisitos para las competencias médicas en alergia: competencias clínicas clave apropiadas para la atención de pacientes con enfermedades alérgicas o inmunológicas

Toma de posición de la Organización Mundial de Alergia

Michael A. Kaliner, Sergio Del Giacco, Carlos D. Crisci, Anthony J. Frew, Guanghui Liu, Jorge Máspero, Hee-Bom Moon, Takemasa Nakagawa, Paul C. Potter, Lanny J. Rosenwasser, Anand B. Singh, Erkka Valovirta, Paul Van Cauwenberge, John O. Warner y el Consejo de Especialidad y Formación de WAO

(WAO Journal 2008;1:42-46)

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2008;39(2):93-97

Las enfermedades alérgicas muestran una alta prevalencia a nivel mundial, y la incidencia de la alergia está aumentando en todas partes [1-7]. Debido a que los procesos alérgicos e inmunológicos se superponen en todos los sistemas orgánicos, en las escuelas de medicina no siempre se estudia la alergia como una materia independiente. De hecho, la falta de reconocimiento de la especialidad y de la necesidad de enseñar acerca de las enfermedades alérgicas e inmunológicas da como resultado que algunas escuelas de medicina no incluyan en absoluto la alergia en su currículo [8]. Con una estimación de que el 22% de la población mundial padece enfermedades alérgicas e inmunológicas, es tiempo de reconocer y reforzar la educación en alergia e inmunología [8].

La Organización Mundial de Alergia (World Allergy Organization, WAO), una alianza de 74 sociedades nacionales y regionales de alergia, creó este documento de consenso con el fin de establecer guías educativas de aplicación mundial para ayudar a identificar y corregir las deficiencias existentes en educación y capacitación en alergia, y para definir las competencias apropiadas. En la creación de este consenso se reconoce que cada país tiene sus propios principios y objetivos en educación médica a nivel de pre y posgrado. Este documento define qué conocimientos considera WAO que los médicos deberían poseer para atender adecuadamente a pacientes alérgicos.

Antecedentes

Las enfermedades con etiología alérgica pueden afectar varios sistemas de órganos y ocurrir en respuesta a una amplia variedad de factores ambientales. Las enfermedades alérgicas se encuentran entre las causas más comunes de problemas médicos crónicos tanto en adultos como en niños, y están asociadas a alta morbilidad. Acarrean una importante carga socioeconómica [9-12] y pue-

den dar como resultado anafilaxia catastrófica o ataques fatales de asma. Las enfermedades por hipersensibilidad sistémica incluyen, entre otras, asma, rinoconjuntivitis, otitis, rinosinusitis, urticaria, angioedema, eccema, alergia por alimentos, alergia por medicamentos, alergia a insectos, enfermedades alérgicas ocupacionales y anafilaxia. Se ha dividido a las enfermedades alérgicas en aquellas asociadas con hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E (IgE), por un lado, y por otro, a las asociadas con otras formas de hipersensibilidad [13]. Como especialidad médica basada en la inmunología, la especialidad en alergia (en algunos países llamada alergología) se ocupa de la prevención y el diagnóstico de la enfermedad, y el tratamiento y rehabilitación de pacientes con enfermedades alérgicas y enfermedades relacionadas.

En algunos países la especialidad en alergia se combina con la inmunología clínica. Los procesos inmunes son fundamentales para mantener las defensas del huésped. Un mal funcionamiento del sistema inmunitario provoca infecciones, reduce la vigilancia inmune, conduce a fenómenos de autoinmunidad y afecta todos los sistemas orgánicos. La inmunología clínica está relacionada con la disfunción del sistema inmunitario y las enfermedades mediadas inmunológicamente, lo que por definición también incluye a las enfermedades alérgicas. En algunos países la alergia es considerada como un componente de las especialidades específicas de órgano, como la dermatología, neumonología, reumatología, gastroenterología y otorrinolaringología; este posicionamiento da como resultado que no siempre se reconozca a la alergia como una especialidad separada, y puede no haber una normatización definida de los requisitos para la capacitación en la especialidad de alergia. La WAO, como sociedad mundial, propone que el mejor camino para lograr un nivel de calidad uniforme en la atención de los millones de pacientes con enfermedades alérgicas es definir los niveles clave de competencia requeri-

dos tanto para clínicos de atención primaria como para especialistas que tratan pacientes con enfermedades alérgicas.

Considerando la alta prevalencia de las enfermedades alérgicas y los diferentes sistemas de salud alrededor del mundo, los pacientes pueden ser tratados por médicos de atención primaria, internistas, o pediatras (agrupados y definidos en este documento como atención de primer nivel), por especialistas de órgano que reciben alguna capacitación específica en alergia y/o inmunología (definidos en este documento como atención de segundo nivel), y/o por especialistas en alergia completamente calificados (atención de tercer nivel). La WAO cree que todos los médicos que ven pacientes alérgicos deben poseer un nivel de competencia aceptable aunque no sean especialistas.

Se necesita una fuerte red cooperativa con lazos verticales entre médicos y otros profesionales de la salud en el primer nivel de atención, especialistas de órgano y alergistas, para el tratamiento óptimo de los pacientes alérgicos [14,15]. Qué médico ve a qué paciente, y a quién es referido el paciente, refleja la disponibilidad de médicos específicamente capacitados en alergia e inmunología, y los niveles de competencia de los médicos que refieren al paciente. Para lograr un correcto manejo médico, es fundamental que los profesionales del primer y segundo nivel conozcan la importancia de un diagnóstico acertado y el momento indicado para referir a un paciente al siguiente nivel de atención. Este documento recomienda los niveles apropiados de competencia necesarios para tratar pacientes alérgicos en cada uno de los tres niveles definidos y deja en claro en qué etapa de la enfermedad es necesario referir al paciente a un alergista. Una vez que se logre un acuerdo sobre estas recomendaciones, la WAO desarrollará un currículo más específica así como también programas educativos y de formación adecuados para estudiantes de medicina, residentes en formación, médicos generalistas, pediatras, internistas, especialistas de órgano y especialistas en alergia.

Se propone que los niveles de competencia sobre conocimientos y habilidades se dividan según se describe a continuación.

Primer nivel de atención

Este nivel incluye recomendaciones sobre los conocimientos y habilidades en alergia requeridos para médicos generales, clínicos y pediatras. También incluye los conocimientos y habilidades recomendados para médicos de familia y especialistas de áreas donde los especialistas de órgano no reciben capacitación formal en alergia, y donde no hay disponibilidad de especialistas en alergia. Estas recomendaciones también serán aplicables para enfermeros y asistentes de médicos en caso de que formen parte de la comunidad sanitaria. En este nivel el conocimiento debe incluir una base de inmunología obtenida en la escuela de medicina, y debe incluir una comprensión de los mecanismos de hipersensibilidad (Gell y Coombs I-IV); principales mecanismos de defensa del huésped; conocimiento de la función de los linfocitos; el papel de los leucocitos, especialmente los eosinófilos; y las funciones de los mastocitos y basófilos.

El conocimiento en el primer nivel de atención debe incluir las siguientes áreas:

1. Conocimiento clínico adecuado acerca de las principales enfermedades alérgicas, incluyendo rinoconjuntivitis, rinosinusitis, otitis, asma, urticaria, angioedema, eccema, alergia por alimentos, alergia a insectos, anafilaxia y alergia por medicamentos, e inmunodeficiencia, para que sea posible diagnosticar y tratar tanto enfermedades agudas como crónicas. Cuando sea factible, la atención debería ser realizada en colaboración con un alergista o con acceso a un centro de alergia.
2. Conocimiento adecuado sobre la interpretación de las principales pruebas de diagnóstico de alergia, pruebas cutáneas de puntura y pruebas serológicas para IgE, y comprensión de la interpretación de las pruebas de función pulmonar. Tal entrenamiento generalmente no incluiría la habilidad de realizar pruebas cutáneas o las pruebas de función pulmonar más sofisticadas.
3. Entrenamiento suficiente para reconocer pacientes con un nivel de persistencia o severidad, que experimenten exacerbaciones que puedan afectar la vida o que tienen enfermedades alérgicas o inmunológicas de difícil manejo, los cuales deberían ser derivados a especialistas en alergia para su evaluación y para iniciar un tratamiento antes de que la enfermedad alcance un grado severo o que atente contra la vida del paciente.
4. En algunos países, la inmunoterapia (subcutánea, sublingual) es administrada por médicos del primer nivel de atención u otros profesionales de la salud. La WAO sugiere que esto es apropiado solamente si:
 - A. La inmunoterapia ha sido indicada por un especialista.
 - B. El médico de primer nivel de atención o los otros profesionales cuentan con formación adecuada en alergia y en el reconocimiento y tratamiento de la anafilaxia, como para brindar este servicio en forma segura.
 - C. El lugar en que se administra la inmunoterapia reúne todas las condiciones para la seguridad del paciente. Los requisitos mínimos de equipamiento del lugar donde se administra la inmunoterapia son:
 - a. Oxígeno y equipos adecuados para la administración de oxígeno (mascarilla o dispositivo nasal), y un respirador manual o automático.
 - b. Epinefrina para administrar por vía intramuscular o intravenosa.
 - c. Antihistamínicos (H1 y H2) inyectables.
 - d. Corticoesteroides.
 - e. Vasopresores.
 - f. Coloides expansores del plasma.
 - g. Torniquete para colocar por encima del lugar de aplicación de la vacuna.
 - h. Debe haber un buen acceso a equipamiento completo de resucitación en el mismo edificio, o en la unidad de reanimación de un hospital cercano.

Se recomienda que la inmunoterapia sea iniciada por un alergista o en un centro de derivación, y que un profesional del primer nivel de atención con capacitación adecuada solamente provea solamente el tratamiento de mantenimiento.

Segundo nivel de atención

Las recomendaciones acerca de competencias clave para el segundo nivel de atención se aplican a especialistas de órgano como dermatólogos, neumólogos, gastroenterólogos, otorrinolaringólogos y reumatólogos que ven pacientes alérgicos o actúan como especialistas en alergia, recibiendo derivaciones de pacientes alérgicos para su diagnóstico y tratamiento. En algunos sistemas de salud los médicos del segundo nivel de atención reciben entrenamiento específico en alergia. Los conocimientos de este nivel deberían incluir una base fundamental en alergia e inmunología, comprensión de las enfermedades alérgicas comunes, y los conocimientos y habilidades necesarios para realizar e interpretar pruebas de diagnóstico para tratar de manera competente enfermedades alérgicas no complicadas.

En la mayoría de los países, se obtiene el entrenamiento básico en alergia e inmunología a través de rotaciones en centros de alergia e inmunología durante la residencia en medicina interna o pediatría. Por lo tanto, durante los dos o tres años de entrenamiento en especialidades tales como dermatología, neumología, otorrinolaringología, gastroenterología o reumatología, deberían requerirse oportunidades adecuadas para la instrucción en alergia e inmunología. Se espera que los especialistas de órgano de este nivel posean la misma base de conocimientos que los profesionales del primer nivel de atención, más un conocimiento adicional sobre las defensas del huésped e inmunología clínica y algunos conocimientos sobre citoquinas y quimioquinas, genética y factores ambientales, alérgenos y su relación con las enfermedades humanas.

Las recomendaciones para los especialistas de órgano del segundo nivel de atención incluyen lo siguiente:

1. Amplio conocimiento clínico sobre las principales enfermedades alérgicas y por inmunodeficiencia.
2. Conocimiento suficiente para diagnosticar y tratar casos comunes de enfermedades alérgicas no complicadas, de acuerdo con las guías nacionales e internacionales.
3. Habilidades adecuadas para realizar e interpretar pruebas cutáneas de alergia, y la capacidad de interpretar otras pruebas útiles para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades alérgicas.
4. Administración de diversas formas de inmunoterapia (en colaboración con especialistas en alergia y centros de derivación) luego de recibir entrenamiento adecuado, y sólo en caso de que el tratamiento sea aplicado en instalaciones que garanticen la seguridad del paciente (véase *Primer nivel de atención*, 4.C.)

Tercer nivel de atención

Los profesionales del tercer nivel tienen una formación completa en alergia, luego de pasar dos o tres años en formación una vez finalizada la capacitación en medicina interna o pediatría. Se espera que tales especialistas tengan total conocimiento y habilidades completas relacionadas con todas las enfermedades alérgicas, y competencia para realizar diagnósticos y tratamientos en todas las áreas.

Se requiere un entrenamiento de base antes de la especialización en alergia. Este entrenamiento se realizará en medicina interna para aquellos que pretendan atender pacientes adultos, y en pediatría para aquellos que pretendan atender niños. En algunos países (los Estados Unidos, por ejemplo) la formación en alergia abarca tanto pediatría como medicina interna.

Objetivos del conocimiento

1. Mecanismos inmunes involucrados en el desarrollo de enfermedades mediadas inmunológicamente y, en particular, la sensibilización alérgica y el desarrollo de la enfermedad.
2. Factores genéticos y ambientales, incluyendo enfermedades infecciosas involucradas en la génesis de las enfermedades alérgicas.
3. Patogenia de la rinoconjuntivitis, otitis, rinosinusitis, asma, dermatitis atópica, urticaria y angioedema; alergia a medicamentos y a alimentos; alergia a insectos y anafilaxia; y el concepto de que muchas enfermedades alérgicas son de etiología sistémica.
4. Relación entre la inflamación y la reparación de los tejidos.
5. Mecanismos de reacciones alérgicas mediadas por IgE inmediatas y de fase tardía.
6. Mecanismos de reacciones alérgicas no mediadas por IgE y otras enfermedades en el diagnóstico diferencial de las enfermedades alérgicas. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, rinitis no alérgica; rinitis provocada por drogas; rinosinusitis aguda y crónica; asma no alérgico; tos; bronquitis; anafilaxia no mediada por IgE; urticaria idiopática; eccema; otitis; conjuntivitis; esofagitis, gastroenteritis y colitis eosinofílicas; síndromes tipo celíaco; enteropatías originadas por alimentos que provocan reflujo gastroesofágico, esofagitis, gastritis y otros desórdenes de la motilidad intestinal incluyendo la constipación.
7. Epidemiología nacional y mundial de las enfermedades alérgicas.
8. Aeroalérgenos locales, alérgenos de contacto y alérgenos ocupacionales.
9. Clasificación e importancia relativa de todos los alérgenos relevantes y sus características biológicas, incluyendo calor, estabilidad digestiva, y reactividad cruzada; comprensión de los recuentos locales de pólenes y de las características de varios aeroalérgenos y las vías de exposición.
10. Tratamiento
 - A. Utilización y rutas de administración de antihistamínicos; estabilizadores de mastocitos; broncodilatadores; glucocorticoides nasales, orales, tópicos e inhalatorios; descongestivos; modificadores de los leucotrienos; teofilina; agonistas adrenérgicos; anticolinérgicos; mucolíticos; antibióticos; adrenalina; y todos los demás agentes farmacológicos e inmunológicos utilizados para tratar enfermedades alérgicas e inmunológicas.
 - B. Uso de emolientes, antibióticos, glucocorticoides tópicos, inmunomoduladores, y todos los demás agentes y técnicas que se utilizan para tratar eccema y otras enfermedades alérgicas de la piel.

- C. Utilización de inmunomoduladores, tales como inmunoterapia específica con alérgenos, anticuerpos monoclonales, incluyendo anti-IgE, inmunoglobulinas para el tratamiento de enfermedades alérgicas e inmunológicas, y conocimiento de inmunomoduladores que están en desarrollo para uso clínico en enfermedades alérgicas e inmunológicas.
 - D. Métodos y valor de las técnicas de evitación de alérgenos.
 - E. Dietas de evitación e implicancias nutricionales de las modificaciones en la dieta.
 - F. Conocimiento de las guías nacionales e internacionales para el tratamiento de enfermedades alérgicas e inmunológicas en adultos y niños, con particular énfasis en la seguridad y eficacia de todos los tratamientos.
11. Investigación y tratamiento de reacciones adversas a drogas y vacunas.
 12. Métodos para medir células y mediadores en tejidos y fluidos biológicos.
 13. Prevención primaria y secundaria de alergia, especialmente en niños.
 14. Comprensión de los problemas sociales y psicológicos asociados con las enfermedades alérgicas.
 15. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas ocupacionales.
 16. Métodos para monitorear los ambientes hogareños o laborales para alérgenos asociados con enfermedades alérgicas.
 17. Comprensión de los factores ambientales, tales como agentes contaminantes y alérgenos ocupacionales, e infecciones virales del tracto respiratorio, que afectan la sensibilización alérgica y el desarrollo de la enfermedad.
 18. Reconocimiento/diagnóstico y tratamiento o derivación apropiada de pacientes con inmunodeficiencias humorales y celulares, deficiencias del complemento hereditarias y adquiridas, y enfermedades de los fagocitos, según sea el profesional un alergista o alergista/inmunólogo clínico.
- m. Síndrome de alergia oral
 - n. Alergia al látex
 - o. Alergia, asma y eccema ocupacional
 - p. Otitis
 - q. Deficiencia de inmunoglobulinas común variable e inmunodeficiencias relacionadas
 - r. Inmunodeficiencias primarias
 - s. Inmunodeficiencias secundarias
 - t. Deficiencias del complemento
 - u. Anormalidades de las células fagocíticas
2. Tratamiento de pacientes con alergias múltiples o complejas.
 3. Tratamiento de pacientes con alergia a varios alimentos, que requieran dietas de evitación.
 4. Provisión de dietas de evitación.
 5. Supervisión segura de desafíos con medicamentos y alimentos.
 6. Evaluación de pacientes para inmunoterapia. Administración correcta de la inmunoterapia incluyendo ajuste del dosis y tratamiento de complicaciones. Supervisión de protocolos de inmunoterapia. Reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas asociadas con la inmunoterapia.
 7. Conocimiento de las indicaciones y habilidades para realizar, interpretar y comprender las limitaciones de las pruebas cutáneas de prick, intradérmicas, de parche y pruebas cutáneas retardadas, y pruebas de anticuerpos IgE específicos *in vitro*.
 8. Interpretación de las exposiciones naturales a alérgenos y ambientales.
 9. Evaluación y diferenciación de las reacciones de hipersensibilidad no mediadas por IgE.
 10. Investigación y tratamiento de los problemas de conducta relacionados con las enfermedades alérgicas e inmunológicas.
 11. Mejoramiento de la aceptación y cumplimiento con los regímenes de farmacoterapia a través de planes de tratamiento de la enfermedad personalizados.
 12. Conocimiento sobre los protocolos de desensibilización a medicamentos.
 13. Manejo en la comunidad de los pacientes con riesgo de reacciones anafilácticas, comprendiendo las vías de atención integradas.
 14. Diagnóstico, tratamiento y/o derivación de inmunodeficiencias humorales y celulares, primarias y secundarias. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan, a: agammaglobulinemia de Bruton, inmunodeficiencia combinada severa, displasia tímica, deficiencia de deaminasa de adenosina, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia, y diversas alteraciones de la activación de linfocitos.
 15. Administración segura y efectiva de gammaglobulina endovenosa.
 16. Reconocimiento y tratamiento o derivación adecuada de las deficiencias del complemento hereditarias y adquiridas.
 17. Conocimiento y tratamiento/derivación de las enfermedades de células fagocíticas, tales como el síndrome de Chédiak-Higashi, enfermedad granulomatosa crónica, defectos de adhesión leucocitaria, y las diferentes neutropenias congénitas y adquiridas.

Objetivos de las habilidades

1. Habilidades clínicas.
 - A. Diagnóstico diferencial, evaluación y tratamiento, o derivación a un inmunólogo, de las siguientes enfermedades:
 - a. Eccema
 - b. Rinoconjuntivitis
 - c. Conjuntivitis
 - d. Rinosinusitis
 - e. Dermatitis atópica
 - f. Asma, tos, disnea y sibilancias recurrentes
 - g. Urticaria aguda y crónica, incluyendo urticarias físicas
 - h. Angioedema, incluyendo angioedema hereditario
 - i. Anafilaxia
 - j. Alergia e intolerancia por alimentos
 - k. Alergia o intolerancia a medicamentos y vacunas
 - l. Hipersensibilidad/alergia a insectos

Objetivos de las habilidades técnicas y conocimientos

1. Realización e interpretación de pruebas cutáneas de puntura, intradérmicas, de parche y de hipersensibilidad retardada.
2. Realización de pruebas de diagnóstico frente a la sospecha de alergia por medicamentos, productos biológicos y vacunas.
3. Preparación y administración segura de vacunas para inmunoterapia.
4. Realización de pruebas de provocación con alérgenos, tales como desafío nasal, conjuntival, bronquial y oral, y desafíos con alimentos y medicamentos.
5. Realización de pruebas de parche para dermatitis de contacto.
6. Realización conocimiento de rinoscopia y laringoscopia, endoscopia nasal, rinometría acústica y rinomanometría.
7. Realización de pruebas básicas de función pulmonar, incluyendo espirometría y pruebas de provocación bronquial (desafíos con metacolina o histamina, medición de curvas flujo-volumen y oximetría de pulso, y pruebas pre y posbroncodilatador).
8. Conocimiento sobre cómo y cuándo medir óxido nítrico exhalado, y cómo y cuándo realizar una pletismografía corporal total y oscilometría de impulso.
9. Conocimiento sobre cómo y cuándo utilizar las diferentes pruebas para medir inflamación de la vía aérea y/o constricción, incluyendo broncodilatación inducida por broncodilatador, esputo inducido y/o lavados bronquial y broncoalveolar.
10. Evaluación de los peligros ambientales en alergia ocupacional y conocimiento sobre desafíos por picadura de insecto vivo.
11. Manejo de dietas de exclusión y provocación.
12. Conocimiento y habilidad para interpretar las mediciones del sistema inmunológico, incluyendo niveles de inmunoglobulinas séricas, niveles de subclases de IgG, titulaciones de anticuerpos pre y posinmunizaciones, titulaciones de isohemaglutininas, y otras pruebas recomendadas para los diagnósticos diferenciales de las inmunodeficiencias humorales congénitas o adquiridas.
13. Medición e interpretación de pruebas de laboratorio para diagnosticar angioedema hereditario y deficiencias del complemento.
14. Mediciones de la función fagocítica.
15. Interpretación de electrocardiogramas, radiografías de tórax, imágenes de tomografías computarizadas y resonancias magnéticas de tórax y senos paranasales, e interpretación de las principales pruebas de laboratorio (pruebas en sangre, suero, microbiológicas, orina, y materia fecal).

Actitudes

1. Habilidad para trabajar con colegas de otras disciplinas.
2. Apreciación sobre el alcance y las limitaciones de las pruebas de alergia.
3. Apreciación de las limitaciones y problemas creados por la llamada medicina complementaria o prácticas alternativas de alergia.
4. Comprensión sobre el papel de los grupos de apoyo a pacientes y capacidad y buena voluntad para trabajar

5. con las organizaciones de apoyo a pacientes.
5. Apreciación de todos los temas relativos a la confidencialidad del paciente y los estándares éticos esperados para todo médico.
6. Comprensión de los protocolos de investigación, la ética de los diseños experimentales, análisis de datos, bioestadística, buenas prácticas clínicas, y buenas prácticas de laboratorio, y actitud para participar en investigación transnacional tanto básica como clínica.
7. Conocimiento del marco legal específico del país para la denuncia de enfermedades ocupacionales y para la asistencia de pacientes para obtener compensaciones por enfermedades ocupacionales.
8. Capacidad para tomar decisiones clínicas, ser buen comunicador, colaborador, directivo, consejero en salud y erudito.

Bibliografía

1. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
2. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self reported asthma attacks and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-695.
3. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:784-789.
4. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000;320:1441.
5. Garabrant DH, Schweitzer S. Epidemiology of latex sensitisation and allergies in health care workers. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S82-S95.
6. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305-310.
7. Bousquet J. Allergy as a global problem: think globally act globally. *Allergy* 2000;57:661-662.
8. Warner JO, Kaliner MA, Crisci CD, Del Giacco S, Frew AJ, et al. Allergy practice worldwide: a report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council. *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org* 2006;18:4-10.
9. Weiss KB, Gurgun PJ, Hogson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326:862-866.
10. Grupp-Phelan J, Lozars P, Fishman P. Health care utilization and cost in children with asthma and selected co-morbidities. *J Asthma* 2001;38:363-373.
11. van den Akker-van Marle ME, Bruil J, Deetmar SB. Evaluation of cost disease: assessing the burden to society of children with asthma in children in the European Union. *Allergy* 2005;60:140-149.
12. Weiss KB, Haus M, Iikura Y. The costs of allergy and asthma and the potential benefit of prevention strategies. In: Johansson SGO, Karger HT, eds. *Prevention of Allergy and Allergic Asthma*, 2004.
13. Johansson SGO, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.
14. Allergy: The Unmet Need. A Blueprint for Better Patient Care. A Report of the Royal College of Physicians Working Party on the Provision of Allergy Services in the UK. London: Royal College of Physicians, 2003.
15. House of Commons Health Committee. The Provision of Allergy Services 6th Report of Session 2003/2004. House of Commons London, UK: The Stationery Office Limited HC696-1.
16. Malling HJ, Gayraud J, Papageorgiu P, Hornung B, Rosado-Pinto J, Del Giacco SG. Objectives of training and specialty training core curriculum in allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2004;59:579-588. European Union of Medical Specialists Allergy Training Syllabus. Approved by UEMS Allergology and Clinical Immunology Section and Board: 07.06.2003. Available at: www.worldallergy.org/allergy_certification/index.shtml
17. Shearer WT, Buckley RH, Engler RJ, Finn AF Jr, Freeman TM, et al. Practice parameters for the diagnosis and management of immunodeficiency. The CLI Committee of the AAAAI. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:282-294.

Asma infantil posterior a colonización de vía aérea en neonatos

Childhood asthma after bacterial colonization of airway in neonates

Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, Brasholt M, Heltberg A, Vissing NH, Thorsen SV, Stage M, Pipper CB.

The New England Journal of Medicine 2007;357:1487-95.

Comentario del Dr. Miguel Ángel Páez y la Dra. Ángela Gallardo.
Docentes del Instituto de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas, UNCuyo.
Sección Alergia e Inmunología, Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina.
E-mail: miguelpaez@nysnet.com.ar

Resumen

Objetivo. Determinar la posible asociación entre la colonización bacteriana asintomática de la hipofaringe en lactantes y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes, asma y alergia durante los primeros 5 años de vida.

Pacientes y métodos. El estudio reclutó 441 lactantes nacidos de madres con diagnóstico de asma; los pacientes pertenecían al Estudio Prospectivo de Copenhague sobre Asma en Infancia (COPSAC). Se procedió al aspirado de secreción hipofaríngea a lactantes asintomáticos de 1 mes de vida. Posteriormente se realizó cultivo para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Staphylococcus aureus*. La presencia de sibilancias fue monitorizada prospectivamente con tarjetas de registro diarias durante los primeros 5 años. A los 4 años se midió recuento de eosinófilos en sangre y niveles de inmunoglobulina IgE total y específica. Los estudios de función pulmonar se realizaron a partir de los 5 años.

Resultados. Completaron el estudio 321 neonatos. El 21% estuvo colonizado por *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* o una combinación de éstos. Los pacientes colonizados presentaron mayor frecuencia de sibilancias persistentes (hazard ratio [HR] = 2,4; intervalo de confianza 95% [IC95%]: 1,45-3,99), exacerbaciones agudas severas de sibilancias (HR = 2,99; IC95%: 1,66-5,39), y hospitalizaciones por sibilancias (HR = 3,85; IC95%: 1,90-7,79). El recuento de eosinófilos y la IgE total determinada a los 4 años fue significativamente más elevada en niños colonizados por *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, o

la combinación de estos organismos; no obstante, la IgE específica no mostró elevación significativa. La prevalencia de asma y la reversibilidad de la resistencia de la vía aérea después de la administración de agonista β -2 adrenérgicos a los 5 años de edad se vieron significativamente incrementados en niños colonizados con estos organismos en comparación con niños no colonizados (33% vs. 10% y 23% vs. 18%, respectivamente).

Conclusión. Los lactantes colonizados por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o la combinación de estos organismos, tienen un mayor riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes y asma en los primeros años de vida.

Comentarios

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica frecuente en niños, cuya prevalencia está en aumento en los últimos años en todo el mundo [1]. Se ha propuesto una serie de hipótesis para explicar dicho fenómeno, como cambios en el estilo vida, incremento de contaminantes ambientales, exposición temprana a alérgenos e infecciones de la vía aérea, las cuales serían capaces de iniciar el proceso inflamatorio en un individuo genéticamente predispuesto [2].

Entre las causas infecciosas, es conocida la relación entre las infecciones virales en los primeros años de vida y su asociación con hiperactividad bronquial, enfermedad alérgica y asma [3]. Infecciones virales agudas por virus respiratorio sincitial y rinovirus se asocian temporalmente con desarrollo de sibilancias en lactantes y exacerbaciones agudas de asma en niños y adultos [4]. La influencia de la enfermedad bacteriana sobre el sistema in-

mune del niño pequeño, se encuentra en continua revisión. Se sabe que favorecen una respuesta Th1 y que estimula el desarrollo del sistema inmune. Sin embargo, recientes hallazgos realizados en niños pequeños con sibilancias severas persistentes sugieren una probable asociación entre la colonización bacteriana de la hipofaringe durante los primeros meses de vida y el inicio de asma temprano [5]. La presencia de estas bacterias activaría una respuesta inflamatoria debido a una exposición prolongada a antígenos bacterianos [6].

Las infecciones respiratorias juegan un rol importante en la maduración del sistema inmune en los primeros años de vida y su comprensión podría proveer nuevas perspectivas terapéuticas y medidas de prevención.

Bibliografía

1. Nolte H, Bakler V, Porsbjerg C. Environment factors cause for the increase in allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:7-11.
2. Liu AH, Szefer SJ. Advances in childhood Asthma: Hygiene hipótesis, natural history, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:785-92.
3. Gem JE, Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(suppl. 1):578-586.
4. Hayden FG. Rhinovirus and lower respiratory tract. *Rev Med Viro* 2004;14:17-31.
5. Bisgaard H, Mette Northman, Persistent wheezing in very young preschool children reflects lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1290-1291.
6. Nagayama Y, Tsubaki T. Bacterial colonization in respiratory secretions from acute and recurrent wheezing infants and children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2007;18:110-117.

Reglamento y normas para la presentación de artículos

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica (AAIC) publica artículos sobre Alergología, Inmunología Clínica o relacionados con ellas en su más amplio sentido. El pedido de publicación deberá dirigirse a: www.archivos.alergia.org.ar, en la sección "Ingrese su manuscrito".

El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos, así como de proponer modificaciones cuando lo estime necesario. El artículo enviado a AAIC para su publicación será sometido a la evaluación por la Secretaría de Redacción y de dos o más jueces que serán designados por el Editor, conjuntamente con el Consejo Editorial, que serán idóneos en el tema del artículo. Los árbitros se expedirán en un plazo menor de 45 días y la Secretaría de Redacción informará su dictamen de forma anónima a los autores del artículo, así como de su aceptación o rechazo.

La publicación de un artículo no implica que la Revista comparta las expresiones vertidas en él.

AAIC considerará los manuscritos basándose en los "Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas" Rev Panam Salud Pública 1998;3:188-196.

A. Normativa común a todos los tipos de manuscritos

Formato

El único formato aceptado será electrónico en archivos tipo Word 6.0 o posterior, con páginas diseñadas en tamaño A4, con márgenes superior e inferior a 25 mm e izquierdo y derecho a 30 mm. Preferentemente a doble espacio. Cada página debe estar numerada en forma consecutiva. Cada nueva sección del manuscrito deberá comenzar en una nueva página. El cuerpo del texto debe estar escrito enteramente en idioma español, a excepción de los campos especiales. Se debe cuidar la ortografía y el estilo del idioma. Se recomiendan aprovechar las herramientas de los procesadores de texto para la revisión del manuscrito. El archivo correspondiente debe ser remitido al sitio www.archivos.alergia.org.ar en la sección "ingrese su manuscrito". Se deberán completar todos los datos solicitados. El sistema acepta archivos de hasta 2 Mb. Las figuras, fotos y otros gráficos pueden agregarse como ficheros adjuntos en el área específica del sistema. El autor deberá contar con copia de todo lo que remita para su evaluación. Su inclusión en el sistema implica que los autores declaran sobre la originalidad del manuscrito, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación y que no ha sido previamente publicado.

Referencias

Se numeran consecutivamente según su orden de aparición en el texto. En el texto deben figurar como números arábigos entre paréntesis. El formato debe respetarse según la National Library of Medicine, de Washington. Las abreviaturas de las publicaciones deberán realizarse según las utilizadas por el Index

Medicus. La lista puede hallarse en <http://www.nlm.nih.gov/>. No se aceptarán como referencias las comunicaciones personales (pueden aclararse en el texto), ni citas a resúmenes que no figuren en actas de la respectiva actividad científica.

EJEMPLOS: Los autores deben expresarse con su apellido seguido por las iniciales de los nombres. Para la lista de autores que superen el número de seis, se deben listar los primeros tres y agregar et al. Obsérvense los signos de puntuación.

- Formato para artículos: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Título completo del artículo. Revista año; volumen:página de inicio-página de fin.
- Formato para libros: Ringsven MD, Bond D. Título del libro. Edición. Ciudad de edición: Editorial; año.
- Formato para capítulos: Phillips SJ, Wishnant JP. Título del capítulo. En: Título del Libro (subrayado), editores del libro en formato similar a los autores. Edición. Ciudad de edición: Editorial; año:página de inicio-página de fin.
- Formato para páginas web: Autores si los hubiere. Título o nombre de la página. Dirección completa de acceso al navegador precedida por <http://...>, mes y año de revisión.

Tablas

Formato permitido: tablas tipo Word. Las tablas deben completar y no duplicar el texto. Deben estar presentadas en páginas separadas, una tabla por página. Deben entenderse fácilmente. Se numerarán en números arábigos según el orden de mención. Se le colocará un epígrafe breve a cada tabla y se aclararán todas las abreviaturas en forma de pie de página, al final de la tabla. No serán aceptadas fotografías de tablas ni reducciones. Tendrán que estar en idioma español.

Gráficos

Los gráficos (barras o tortas) en blanco y negro deben ser legibles y claros, deberán estar realizados en formato de Excel, independientemente de que se agreguen al texto del manuscrito. Las etiquetas de valores y las leyendas deben ser fácilmente legibles. Preferentemente se deben utilizar fuentes tipo Times New Roman o Arial (12 pts o más). Se prefieren etiquetas directamente en el gráfico más que en la leyenda. La primera letra debe ir en mayúsculas y el resto en minúsculas, no se aceptará todo en mayúsculas. El relleno de los gráficos de barra o de torta debe ser distintivo, evitando los sombreados. Los gráficos en tres dimensiones solo estarán reservados para cuando el gráfico presente tres coordenadas (x, y, z). Si se utilizan más de dos barras en un mismo gráfico, utilizar rellenos con líneas para un contraste adecuado. Si no se cuenta con originales ge-

nerados por computadora, se puede enviar un juego de fotografías digitales.

Figuras

Un número razonable de figuras en blanco y negro serán publicadas libre de costo para el autor. Se deberán hacer arreglos especiales con el editor para figuras en color o tablas elaboradas. Las fotografías se deberán enviar en formato digital de 5 megapíxeles mínimo. Se prefiere formato TIFF, independientemente de que se agreguen al texto del manuscrito. Las figuras escaneadas deben ser realizadas con una definición de 300 dpi. Las figuras deben citarse en el texto y se numerarán en números arábigos según el orden de mención. El epígrafe deberá figurar en el cuerpo del texto al final del texto o de las tablas.

Las tablas, gráficos y figuras que se envíen en archivo aparte deberán tener como nombre de archivo la palabra “tabla”, “gráfico” o “figura”, según corresponda, seguida del número correlativo de aparición en el texto (por ejemplo: tabla1.doc, figura1.tif, etc.).

B. Artículos originales

Deben describir totalmente, pero lo más concisamente posible, los resultados de una investigación clínica o de laboratorio, o un metaanálisis, que sea original. Todos los autores deben haber contribuido en grado suficiente para responsabilizarse públicamente del artículo. El artículo deberá estar organizado de la siguiente manera:

Página del título

El título debe ser conciso pero informativo. A continuación debe figurar el título en idioma inglés. Debe figurar el nombre y apellido de cada autor así como también el nombre de departamento e institución y los grados académicos. Debe constar la declaración de descargo de responsabilidad si la hubiere. Se debe explicitar el nombre, dirección, teléfono, fax y e-mail del autor que se encargará de la correspondencia y las separatas. Procedencia del apoyo recibido (becas, equipos, medicamentos, etc.). En la última línea de la página debe figurar un titulillo que no debe superar los 40 caracteres.

Página de Resumen (Abstract) y Palabras clave (Key words)

Tendrá una extensión máxima de 250 palabras. Se evitarán las abreviaturas a menos que sean de uso extendido en la especialidad (p. ej.: ICAM-1, IgE). Dada la importancia que tienen los resúmenes de los trabajos para su difusión nacional e internacional, se deberán presentar de manera estructurada, que contendrá: Los fundamentos o antecedentes (en inglés, background), son una puesta al día del estado actual del problema, o sea, cuál es el problema que lleva al estudio. El objetivo (en inglés, objective) define cuál es el propósito del estudio. El lugar de aplicación o marco de referencia (en inglés, setting) delimita el entor-

no de realización. El diseño (en inglés, design) es el tipo de estudio realizado. La población (pacientes o participantes) (en inglés, population) conforma el material. El método (en inglés, methods) es la forma en que se realizó el estudio. Los resultados (en inglés, results) deben incluir los hallazgos más importantes. Las conclusiones (en inglés, conclusion) deben estar avaladas por los resultados. Se debe hacer hincapié en aspectos u observaciones nuevas. En atención a la brevedad del resumen, se escribirá en forma puntual más que narrada.

A continuación, deben figurar de 3 a 10 palabras clave o frases cortas clave con el fin de facilitar la inclusión del artículo en el repertorio nacional o internacional de bibliografía médica. Se pueden utilizar los términos de la lista MeSH (Medical Subject Headings) disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>. En hoja aparte se deberá adjuntar un resumen en idioma inglés (abstract) siguiendo los mismos lineamientos que para el realizado en español. Se sugiere un apoyo especial para aquellos que no dominen adecuadamente este idioma para no incurrir en errores gramaticales.

Abreviaturas y símbolos

Serán aclaradas la primera vez que se expresen en el texto. Los símbolos se anotarán, preferentemente, según las recomendaciones del Sistema Internacional. Cuando se escriban números enteros no se debe utilizar puntuación para indicar los millares, sino un espacio entre ellos. La puntuación se utilizará exclusivamente para la expresión de decimales.

Texto

Introducción. Se debe expresar el propósito del estudio (objetivos) y el resumen del fundamento lógico. No se deben incluir datos ni conclusiones.

Métodos. Se deben describir claramente la selección de los sujetos y sus características epidemiológicas. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante) y procedimientos que permitan reproducir los resultados. Proporcionar referencias de métodos acreditados incluidos los estadísticos. Describir brevemente los métodos no bien conocidos o aquellos que han sido modificados. Se debe nombrar la autorización del comité de ética institucional o la concordancia con la Declaración de Helsinki de 1975 o sus modificaciones de 1983 y 2000. En el caso de ensayos con medicamentos, se debe aclarar la aplicación del ICH (international Conference in Harmony) y de la resolución ANMAT (Argentina) 4854/96 y sus modificaciones posteriores. Si se trata de animales, nombrar si se cumplieron normas institucionales, de consejos nacionales o de leyes nacionales que regulen el cuidado y uso de animales de laboratorio. Describir los métodos estadísticos para verificar los datos presentados. Describir todos los procedimientos: aleatorización, abandono de protocolos, software (p. ej.: epi info).

Resultados. Se cuantificarán y presentarán con indicadores apropiados de error (p. ej.: intervalos de confianza). No depender solo de p. Se debe seguir una secuencia lógica de los resultados obtenidos. No repetir en el texto los datos de cuadros ni ilustraciones. Limitar su número a las estrictamente necesarias. Sólo destacar o resumir las observaciones importantes. Evitar el uso no técnico de términos estadísticos (p. ej.: muestra, azar, normal, significativo, etc.).

Discusión. Hacer hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos o pertinentes para la investigación futura. No repetir lo expresado en otras secciones. Establecer nexos entre objetivos y resultados. Relacionar con los resultados de otros trabajos si se considera necesario. Explicitar las debilidades del trabajo.

Agradecimientos. Se incluirán aquellas instituciones o personas que han sido esenciales por su ayuda técnica, por apoyo financiero o por conflicto de intereses.

C. Comunicaciones rápidas

El Consejo Editor considerará artículos de no más de 5 hojas y dos tablas o figuras resumiendo resultados experimentales de excepcional importancia o urgencia que requieran una rápida publicación. Los autores deberán identificar y justificar estos artículos en la carta de pedido de evaluación. El formato y características serán idénticos a los artículos originales. Si son aceptados, serán publicados a la brevedad. Los editores pueden elegir (luego de notificarlo) considerar estos artículos para su publicación regular.

D. Comunicaciones breves y reportes de casos

Casos interesantes por su rareza o comunicaciones científicas breves serán consideradas para esta sección. Estos artículos deben contar con un título corto en español e inglés, no exceder las tres páginas y una tabla o figura. No deberán contar con más de 10 referencias que sean relevantes. No requiere resumen o abstract.

E. Cartas al Editor

Serán evaluadas por el Consejo Editorial las cartas cortas referidas a artículos publicados recientemente en AAIC y otros aspectos de particular interés para la especialidad. Tendrá un pequeño título en español e inglés. Será precedida por el encabezado "Sr. Editor:" y deben contar con menos de 500 palabras,

incluyendo datos breves en formato de tabla. Contará con un máximo de 5 referencias bibliográficas. Si la carta es aceptada, en todos los casos el Consejo Editorial enviará copia de la carta al autor del artículo referido, dando oportunidad en el mismo número de edición de la carta, de contestar o comentar la consulta y/u opinión del autor de la carta, con las mismas limitaciones de extensión.

F. Artículos de revisión

Se aceptarán los artículos de revisión de temas concernientes a Alergia e Inmunología o a cualquier tema relacionado con la especialidad. Estos serán solicitados por el Consejo Editorial a autores específicos. Se otorgará prioridad a las revisiones relacionadas con aspectos controvertidos o relacionados con programas de Educación Médica Continua. Deben contar con menos de 20 carillas y con el número de referencias adecuadas para la importancia del tema. Se debe aclarar la metodología para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos. El formato será similar a la de los artículos originales, excepto que no contará con Material y Métodos ni Resultados. Se pueden utilizar subtítulos para lograr una mejor presentación didáctica.

G. Artículos de opinión

Los artículos de opinión serán solicitados exclusivamente por el Consejo Editorial a autores específicos sobre temas de particular interés y/o debate.

H. Lista de control

- Carta en caso de existir Conflictos de Intereses.
- Manuscrito en formato Word.
- Números de página en extremo superior derecho.
- Doble espacio.
- Nombre completo de los autores y sus grados académicos.
- Afiliações institucionales y recursos de fondos (sponsorización).
- Dirección del autor encargado de la correspondencia (incluyendo e-mail).
- Titulillo (frase de menos de 40 caracteres que resuma al título).
- Resumen y Abstract (no más de 250 palabras).
- Lista de Palabras clave y de Keywords
- Lista de abreviaturas y acrónimos.
- Secciones iniciadas en páginas separadas
- Referencias a doble espacio en página separada, respetando formato.
- Epígrafes a doble espacio en páginas separadas.
- Figuras y fotos en formato digital compatible.
- Tablas a doble espacio.