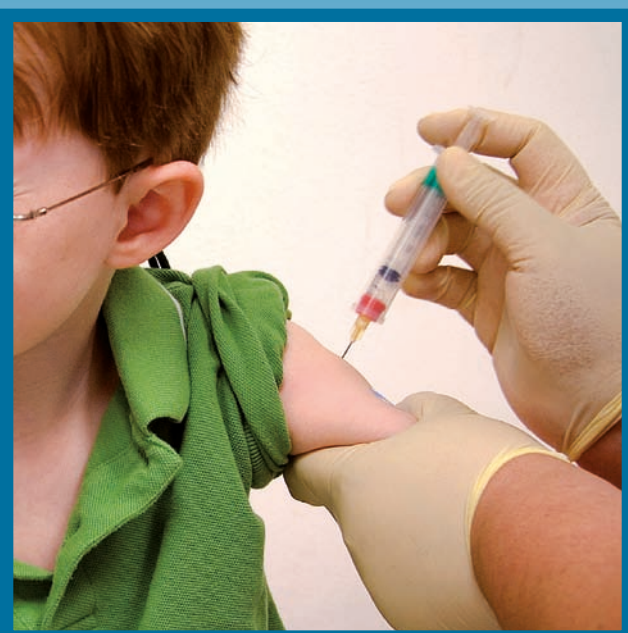


Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 41 - Número 1 - Año 2010



EDITORIAL

Hipersensibilidad a las vacunas. Una percepción exagerada

REVISIÓN

Alteraciones olfatorias en rinitis alérgica

ORIGINAL

Estudio multicéntrico de evaluación del conocimiento de los pediatras acerca de reacciones alérgicas a vacunas para enfermedades infecciosas

CASO CLÍNICO

Anafilaxia por medios de contraste con gadolinio

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Las pruebas cutáneas con bencilpenicilina siguen siendo importantes en el diagnóstico de las reacciones inmediatas de hipersensibilidad a las penicilinas

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. César M. Bózzola, Dr. Ledit R. F. Arduso

Editor Asociado

Dr. Hugo M. Ghiani

Secretaría de Redacción

Dra. Débora Seigelshifer, Dra. Gabriela Rosenberg, Dr. Gabriel Gattolín,
Dr. Marcelo Strass, Dr. Jorge S. Álvarez, Dr. Jorge Molinas, Dr. Maximiliano Gómez

Comité de Redacción

Dra. Marilyn Valentín Rostán (Uruguay), Dr. Jaime A. Guggiare (h) (Paraguay),
Dra. María Antonieta Guzmán (Chile), Dr. José Mori San Román (Perú),
Dra. Sara E. Fantín (Argentina), Dra. Sandra González Díaz (México)

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-Cócera (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, LATINDEX y THOMSON REUTERS

ISSN 1515-9825

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Fundada el 11 de mayo de 1949.
Personería Jurídica Insp. de Justicia N° C.594°
Afilada a la International Association of Allergology and Clinical Immunology, a la Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología y a la European Academy of Allergology and Clinical Immunology.

Moreno 909 | (CI091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina
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 respectivos responsables.

Producción editorial, comercial y gráfica PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.
Dr. Ramón Carrillo 294 | (CI275AHF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina
Tel/Fax: (5411) 4305-3310 | info@publat.com.ar | <http://www.publat.com.ar>

Sumario

EDITORIAL

Hipersensibilidad a las vacunas. Una percepción exagerada 8

Hypersensitivity to vaccines. An exaggerated perception

César M. Bózzola

REVISIÓN

Alteraciones olfatorias en rinitis alérgica 10

Olfactory alterations in allergic rhinitis

Edgardo J. Jares

ORIGINAL

Estudio multicéntrico de evaluación del conocimiento de los pediatras acerca de reacciones alérgicas a vacunas para enfermedades infecciosas 16

A multicenter study assessing pediatrician's knowledge about allergic reactions to infectious disease vaccines

Comité de Pediatría de la AAAeIC: Claudio Parisi, Ma. Eugenia Gervasoni, Jorge F. Máspero, Gustavo Arnolt., María del Carmen Trojavchich, Gabriela Marín, Mónica De Gennaro, Martín Bózzola, Osvaldo Benhabib, María Aída Porco, Ernesto Muñoz, Miguel Angel Páez, Alicia Lacher, Armando Marchetti, Paula Sarraquigne, Claudio Agüero

CASO CLÍNICO

Anafilaxia por medios de contraste con gadolinio 24

Anaphylaxis by gadolinium contrast media

Claudio Agüero, Patricia Pendino, Iván Kriunis, Rubén Cavagnero, Paola Cavagnero, Karina López, Adalberto Baleani, Enrique Giavitto

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Las pruebas cutáneas con bencilpenicilina siguen siendo importantes en el diagnóstico de las reacciones inmediatas de hipersensibilidad a las penicilinas 29

Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins

Comentario de Víctor Claudio Skrie

REGLAMENTO

Reglamento y normas para la presentación de artículos 31

Hipersensibilidad a las vacunas. Una percepción exagerada

Hypersensitivity to vaccines. An exaggerated perception

Junto a la provisión de agua potable y las buenas condiciones de nutrición, las vacunas contra las enfermedades infecciosas han cambiado el rumbo de la historia de la humanidad. Aunque existieron experiencias previas en otros lugares del mundo, fue Edward Jenner quien observó las ventajas de la inmunización activa y la aplicó por primera vez en forma sistemática. La viruela mataba gente, provocaba deformidades en la cara y era muy raro poder ver personas con un cutis perfecto. La mayoría estaba “picada” de viruela. Hoy la viruela ha sido erradicada del mundo. Luego llegaron otras vacunas que marcaron nuevas revoluciones epidemiológicas. Se dice que en la Primera Guerra Mundial el tétanos generó más bajas que las que provocaron las armas. En la década de 1950, Jonas Salk dio el primer gran paso en la lucha contra la poliomielitis, pero fue Albert Sabin quien desde 1957 encontró una forma más efectiva y económica de inmunización para lograr ganarle la batalla con el uso de la vía oral para su administración. Hoy sólo existen casos salvajes en América y se espera que en algunos años también sea erradicada. Muchos de nosotros no hemos visto un solo caso de difteria y muy pocos hemos tenido oportunidad de diagnosticar un sarampión. En cuanto a la meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo B, la inmunización contra este germen ha sido tan exitosa que prácticamente ha desaparecido desde la incorporación de la vacuna conjugada al calendario oficial.

Los calendarios de vacunación implementados en los distintos países tienen impacto a nivel individual, protegiendo a cada persona de enfermedades infecciosas específicas. En la comunidad provoca un efecto “rebaño”, que permite que la población entera se beneficie por la vacunación de los niños al generarse mecanismos “buster” de refuerzos de inmunización. Dando un salto cualitativo mayor, la vacunación obligatoria tiene un efecto en la Salud Pública propiciando la mejor utilización de los recursos económicos al eliminar enfermedades infecciosas prevenibles como hepatitis B, influenza o rubéola, entre otras.

Sin embargo, las vacunas no están exentas de efectos adversos. Algunos de ellos muy frecuentes, leves, transitorios y relacionados con las respuestas clínicas provocadas por la estimulación normal del sistema inmunitario frente a la exposición a un antígeno específico. Así, la fiebre, el dolor, la induración local, tienen relación con estas respuestas y no deben ser causa de contraindicación de las inmunizaciones. Mucho menos frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad a las vacunas.¹ Estas reacciones pueden estar determinadas tanto por el componente activo de la vacuna como por los excipientes que se utilizan para mantener la actividad inmunológica o preservantes para evitar su contaminación.²

Aunque son poco frecuentes, cuando aparecen pueden ser de gran relevancia clínica y es posible que condicionen a los médicos la decisión sobre inmunizaciones futuras, poniendo en riesgo la compleción de los esquemas adecuados.³

Sabemos que por distintos motivos, como la falta de metodología diagnóstica adecuada, temor a enfrentar juicios de mala praxis, etc, existe una tendencia al sobrediagnóstico de hipersensibilidad a drogas. Por ejemplo, del total de pacientes que tienen algún antecedente sugestivo de alergia a un derivado penicilínico, sólo unos pocos realmente presentan esa condición.⁴ Algo similar sucede con los anestésicos locales,⁵ con los medios de contraste radiológico y aun con las vacunas, para nombrar los ejemplos más clásicos. Debido a ello es que resultaría de sumo interés conocer que porcentajes de todos los efectos adversos inducidos por las vacunas son debidos a un mecanismo de hipersensibilidad. Pero antes de esto, es indispensable conocer si el pediatra es capaz de reconocer las reacciones de hipersensibilidad provocadas por las inmunizaciones, a fin de dar valor a esa estadística. Si se tiene en cuenta que cada niño hasta los 6 años recibe al menos 21 principios activos en las vacunas y si las reacciones de hipersensibilidad fueran algo más o menos frecuente en la práctica pediátrica, el médico debería saber reconocerlas con rapidez y eficiencia.

Parisi et al.,⁶ a través del Comité de Pediatría de la AAAeIC, han realizado un estudio por encuesta a más de 300 pediatras distribuidos en todo el país. Los resultados indican que los pediatras no pueden reconocer adecuadamente las reacciones de hipersensibilidad inmediatas provocadas por vacunas y tienen problemas en identificar los compuestos responsables más frecuentes. Por ejemplo, casi el 40% de los encuestados relacionaron la aparición de un rash transitorio al quinto día luego de la vacunación de triple viral con la presencia de hipersensibilidad a dicha vacuna. El 35% reconoció evitar la inmunización con vacuna para el sarampión en pacientes con antecedentes de alergia al huevo, sin importar la gravedad de los síntomas y cuando esta indicación debiera ser una verdadera excepción.⁷

Como se mencionó previamente, un niño de 6 años ha recibido a lo largo de su vida veintiún veces algún componente activo, que en algunas ocasiones se repite hasta cinco veces en dicho período de tiempo. Esto, llevado a la población en general, indicaría que cada año se administran casi 100 millones de dosis de principios activos de las diferentes vacunas del calendario a niños de hasta 6 años. El 40% de los encuestados consideraron que la frecuencia de hipersensibilidad por vacunas es superior al 20%. Si esta percepción fuera cierta, tendríamos millones de reacciones de hipersensibilidad por año, se requeriría otras tantas consultas médicas especializadas y nos encontraríamos frente a un escenario de Salud Pública problemático.

Este trabajo demuestra, nuevamente, la necesidad de diseminar los conocimientos relacionados con la alergia y la inmunología de manera eficiente y amplia. El médico de atención primaria y los pediatras se encuentran frente a situaciones de decisión que muchas veces es subestimada desde nuestra especialidad. Tanto la rinitis como el asma o el eccema, que tienen gran prevalencia, han sido promocionados de una manera adecuada y con resultados acertados. El problema con la alergia a drogas es que su frecuencia real es baja, pero el uso de múltiples y variadas drogas en la práctica médica diaria es alto, la automedicación también lo es y la aparición de efectos colaterales mal interpretados como hipersensibilidad no son menos frecuentes. Esto trae aparejado que una entidad poco prevalente se transforme en relevante por la alta frecuencia de falsos diagnósticos, los que llevan a conductas erradas, las que finalmente tienen como consecuencias malos resultados terapéuticos, la reducción del arsenal de drogas disponible y el incremento de costos en salud de manera innecesaria. Recientemente, el Comité de Alergia a Drogas ha desarrollado un manual tendiente a tratar este tema y se espera que tenga un impacto positivo en la difusión, reconocimiento y solución de este problema a nivel de la sociedad médica en general.⁸

César M. Bózzola
Editor AAIC

Bibliografía

- 1 Red Book 2006. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría. Editores: Pickering, Baker, Long, MacMillan. 27ª Edición.
- 2 Institute for vaccine safety. Allergens table. www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm. Consultado en diciembre 2009.
- 3 Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:130-134.
- 4 Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, et al. Allergy to β -lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104:e45.
- 5 Bózzola CM, Franciulli N, Varela MR, Alonso A. Las pruebas desencadenantes ultra-abreviadas (PDUA) en las reacciones adversas por lidocaína. Resúmenes 5º Congreso Internacional de Medicina Interna del Hospital de Clínicas. Buenos Aires, 21 al 24 de Agosto de 1994.
- 6 Parisi C, Gervasoni ME, Máspero JF y cols. Estudio multicéntrico de evaluación del conocimiento de los pediatras acerca de reacciones alérgicas a vacunas para enfermedades infecciosas. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2010;41(1):16-23.
- 7 Khakoo GA, Lack G. Recommendation for using MMR vaccines in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320:929-932.
- 8 Jares EJ (Editor). Manual de Alergia a Drogas. Comité de Alergia a Drogas. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. 2009.

Alteraciones olfatorias en rinitis alérgica

Olfactory alterations in allergic rhinitis

Edgardo J. Jares

Médico de la Sección Inmunología, Departamento de Medicina. Hospital Nacional Alejandro Posadas
Ex Presidente de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2010;41(1):10-15

Resumen

Los trastornos del olfato pueden causar serias consecuencias por la incapacidad de detectar señales olorosas de riesgo (humos, gases, alimentos en mal estado), y pueden afectar significativamente la nutrición y aun el comportamiento sexual. Estos trastornos tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. La hiposmia es una queja común entre los pacientes afectados por rinitis alérgica o no alérgica de larga data. En la consulta clínica por estas afecciones la pérdida del olfato es raramente explorada, centrándose la atención en los estornudos, rinorrea, congestión y prurito nasal. En la rinitis alérgica parece haber un continuo en la duración y severidad de la afección y la pérdida olfatoria, paralelo al grado de afectación rinosinusal. La pérdida olfatoria es mayor en los pacientes con rinitis no alérgica que en los afectados por rinitis alérgica estacional o perenne. En general los estudios no encuentran correlación entre la medición del grado de congestión nasal y la pérdida de olfato. En cambio existe mejor correlación con la inflamación eosinofílica. Los mecanismos subyacentes por los cuales la rinitis /rinosinusitis afectan el olfato probablemente sean multifactoriales, y podrían incluir la alteración del flujo aéreo y depósito de las sustancias olorosas, cambios en la composición del moco, y efectos de los mediadores inflamatorios en la diferenciación, maduración y función de las células receptoras.

Las terapias actuales son efectivas en revertir la pérdida olfatoria solo parcial o transitoriamente. Los corticoides inhalados o sistémicos han probado ser parcialmente efectivos en mejorar el olfato en pacientes con rinitis alérgica.

Palabras claves: olfato, trastornos olfatorios, rinitis alérgica, rinitis no alérgica.

Abstract

Olfactory disorders can cause serious consequences from the inability to detect many olfactory warning signals (eg, smoke, spoiled food, and gas leaks) and can significantly impact nutritional status and even sexual behavior. Disorders of olfaction have significant quality of life impact. Hyposmia is a fairly common complaint in patients with long-continuing allergic or nonallergic rhinitis. Smell loss is often overlooked in the clinical setting of rhinitis, with attention instead focused on the respiratory complaints of nasal obstruction, hypersecretion, sneezing and nasal pruritus. There appears to be a continuum of duration and severity of olfactory loss in allergic rhinitis that parallels increasing severity of nasal-sinus disease. The nonallergic rhinitis patients' sense of smell was poorer than that of seasonal or perennial allergic rhinitis patients. Associations are generally lacking between measures of airway patency and olfactory function in this patients. The eosinophilic inflammation has a better correlation with the olfactory loss. The underlying mechanisms by which rhinitis/rhinosinusitis impact olfactory ability are likely to be multifactorial and might include altered air flow and odor deposition, changes in mucus composition, and effects of inflammatory mediators on receptor cell differentiation, maturation, or function.

Current therapies are only partially or transiently effective in reversing olfactory loss. Inhaled and systemic steroids have been proved partially effective in improving olfactory function in patients with allergic rhinitis

Key words: olfaction, olfactory disorders, allergic rhinitis, nonallergic rhinitis, rhinosinusitis.

Introducción

De los cinco sentidos, vista, tacto, audición, gusto y olfato, los 2 últimos son los denominados "químicos" y representan los sentidos más primitivos. Aun los organismos unicelulares son capaces de detectar la composición química del medioambien-

te circundante, que les permite, por ejemplo, alejarse de una zona con irritantes de acuerdo con el gradiente de concentración de estos. El olfato reconoce en el aire sustancias químicas volátiles (vapores, gases, humos), que se disuelven en el moco que recubre la mucosa olfatoria y son detectadas por las cilias de las neuronas olfatorias presentes en ella.

En 1991, Linda Buck y Richard Axel describieron una extensa familia de genes que codificaban receptores de olor en la rata. En los años siguientes describieron las características de expresión de estos genes en los receptores olfatorios y demostraron que los axones de las neuronas del mismo tipo de receptor convergen en el bulbo olfatorio del sistema límbico en la misma área, denominada glomérulo olfatorio. Un olor puede activar distintos receptores, y un receptor puede ser activado por varios olores. El modelo de convergencia axonal propuesto para la codificación de un olor es combinatorio. Estos trabajos les significaron ser galardonados con el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2004.^{1,2}

Por medio de la secuenciación genómica se han identificado alrededor de 1.400 genes completos que codifican receptores odoríferos en las ratas, 1.000 en el cobayo, 400 en el chimpancé y 350 en humanos.³ Esta disminución evolutiva de la magnitud de información genética destinada al sentido del olfato marca la importancia decreciente de este sentido en las especies más evolucionadas.

El epitelio olfatorio tapiza la parte superior de los cornetes medio y superior y el tabique adyacente, justo por debajo de la lámina cribosa, entre el septum y la pared lateral nasal. Su superficie es de alrededor de 200 a 400 mm². Su color es amarillento debido a pigmentos fosfolipídicos. Contiene neuronas bipolares que proyectan finas cilias dentro de la capa de mucus que recubre el epitelio. Éstas actúan como receptor periférico y ganglio de primer orden, y se comunican por medio de finas fibras nerviosas no mielinizadas con el bulbo olfatorio, y de allí con centros olfatorios en el hipocampo, sistema reticular, límbico, tálamo, hipotálamo y lóbulo frontal.⁴ Estas extensas interconexiones entre los centros olfatorios primarios y otras estructuras del SNC subrayan la importancia del olfato en numerosas funciones fisiológicas, tales como la alimentación, la reproducción, las reacciones viscerales y de defensa, por ejemplo, la protección de la vía aérea inferior de irritantes.⁵ Las sustancias olorosas pueden ingresar a la cavidad nasal por vía anterior, por las narinas, o posterior o retronasal desde la rinofaringe. Durante la olfacción por vía anterior, la pluma de aire que ingresa es rota por los cornetes, y la percepción olorosa depende del impacto de la sustancia química volátil suspendida o disuelta en el aire, a través de la compleja geometría de la cavidad nasal, en el moco que recubre la placa olfatoria, su difusión a través de él, y un proceso de traducción de señal tras interactuar con proteínas receptoras en las cilias de la neurona olfatoria. El espesor del moco, su cantidad y viscosidad son importantes para determinar la percepción olfatoria. Las alteraciones de la motilidad ciliar con disminución del clearance de moco también pueden afectar el olfato. El epitelio olfatorio es de tipo cilíndrico pseudoestratificado, y está compuesto por células receptoras olfatorias, células de sostén y células basa-

les. Las células receptoras son neuronas bipolares que poseen una prolongación proximal y una prolongación dendrítica. Esta última prolongación se extiende hasta la superficie del epitelio, donde su punta se expande dentro de una prominencia denominada vesícula olfatoria con cilias. Este epitelio se regenera continuamente, presumiblemente estimulado por su exposición a polutantes y virus. Esta regeneración ha sido considerada fundamental para mantener una correcta función olfatoria.

En el caso de los vertebrados, el olfato está ligado a la defensa, búsqueda y selección de alimento, y a la reproducción. En la medida en que ascendemos en la evolución, su importancia va disminuyendo; sin embargo, todavía lleva a cabo en el hombre importantes funciones, muchas de ellas inconscientes, tales como las relacionadas con la atracción sexual. La percepción del aroma de los alimentos completa el sentido del gusto y se lleva a cabo con la dispersión activa del aroma desde la boca por la nasofaringe hasta la cavidad nasal (vía retronasal). La percepción de olores permite detectar variaciones climáticas y estacionales, polución aérea, alimentos en mal estado, humo, pérdidas de gas, y dificultad para percibir el olor propio del individuo afectado. Su deterioro puede tener impacto importante en la calidad de vida, porque puede llevar a la elección errónea de alimentos, disminución de apetito, pérdida de peso, malnutrición, deterioro inmune y deterioro debido a afecciones como la hipertensión o la diabetes a causa del aumento en la ingesta de sal y azúcar para tratar de subrayar los sabores de los alimentos.⁶⁻⁹ En un estudio en pacientes que consultaban por trastornos del olfato, Santos y cols.¹⁰ encontraron aumento del riesgo de eventos nocivos en los pacientes con hiposmia o anosmia, con al menos 1 episodio de ingesta de alimentos en mal estado (25%), falta de detección de pérdida de gas (23%) y falla de detección de fuego (7%); estos episodios eran más frecuentes en los grupos con mayor deterioro del olfato.

Métodos de estudio del olfato

El olfato puede ser estudiado por métodos objetivos, como el electroolfatograma y potenciales evocados relacionados con el olfato; o subjetivos, que miden el umbral para el olor, que es la habilidad para detectar la presencia de una sustancia volátil en el aire incluso sin identificarla (por ejemplo, concentración de una sustancia como el butanol, cuyo olor es detectado), discriminación de olores (distinguir 2 olores iguales de uno diferente), e identificación (decir a qué corresponde el olor; por ejemplo canela, vainilla, café, menta, lavanda). Para esto hay distintas pruebas comerciales disponibles en Europa, como la prueba de olfato de Zurcher, con 8 discos olorosos (café, vainilla, humo, durazno, ananá, coco, rosa y vinagre),¹¹ o la prueba de *sniffin sticks*,¹²⁻¹⁴ con dispensadores de olor tipo lapicera, de 12 o 112 olores. Asimismo,

y adaptado a la población mediterránea, se ha desarrollado en Barcelona el BAST 24.¹⁵ En EE.UU., los más utilizados son la prueba de identificación de olfato de la Universidad de Pensilvania (UPSIT),¹⁶ que consiste en tarjetas descartables con los preparados olorosos microencapsulados que se liberan al frotarlas, y la prueba de identificación del Centro de Investigación Clínica Quimiosensorial de Connecticut (CCCRC)¹⁷. La identificación de un olor es una prueba de memoria semántica, y está relacionada con la experiencia o conocimiento que tenga el individuo de un olor específico, por lo que es importante desarrollar pruebas adaptadas a cada población.

Trastornos del olfato

Diversos procesos patológicos pueden ser la causa de las alteraciones en este sentido, que comprenden aumento de percepción de olores (hiperosmia), sensación sostenida de olor nauseabundo (cacosmia), como en la ocrea y otras infecciones nasosinusales, percepción de una experiencia olfatoria desagradable en presencia de un olor (parosmia),¹⁸ percepción de un olor que ocurre en ausencia de olores (fantosmia, o alucinaciones o ilusiones olfatorias), y disminución o pérdida del olfato (hiposmia, anosmia). La anosmia afecta al 1% de la población de EE.UU.,¹⁹ mientras que padecen hiposmia cerca del 54% de los sujetos de 53 a 97 años²⁰ y el 19% de los de 20 a 52 años.²¹ Estos trastornos se asocian a alteraciones del gusto en las manifestaciones subjetivas de 2/3 de los pacientes afectados, quienes presentan disminución objetiva del gusto sólo en el 5% de los casos²². La distorsión olorosa suele acompañar a la pérdida olfatoria, y es otro síntoma que afecta frecuentemente a pacientes con traumatismos craneanos y con infecciones rinosinusales. En el caso de los traumatismos se ha interpretado que estos síntomas son producto de la regeneración de las conexiones olfatorias dañadas, y en las infecciones de vías aéreas superiores por regeneración del epitelio olfatorio dañado durante ellas.²³⁻²⁵

Causas de disminución o pérdida de olfato

Temmel y cols.²⁶ investigaron las causas de estos trastornos en un grupo de 278 pacientes, y encontraron que coexistencia de infección de las vías aéreas superiores era la más frecuente (39%), seguida por afecciones rinosinusales 21%, traumatismos (17%), idiopáticas (18%) y congénitas (3%). El porcentaje de recuperación del olfato fue superior en el grupo con infección de la vía aérea superior comparado con los otros grupos. La perspectiva de recuperación era mejor en el grupo con menor duración de la pérdida olfatoria, y a mayor edad los pacientes presentaban más posibilidades de permanecer con disminución de olfato. En otro estudio en Barcelona, De Haro y cols.,²⁷ en 820 pacientes con alteraciones olfatorias, encontraron como primera patología la poliposis rinosi-

nusal (28%), seguida por infecciones de vías aéreas superiores (23%) y rinitis alérgica (10%) (**Figura 1**). Estudios de biopsias de mucosa olfatoria en humanos con infecciones virales nasales han demostrado que en estos pacientes puede dañarse la mucosa, y que dicha afectación se correlaciona con la disfunción olfatoria.²⁵

Compromiso del olfato en la rinitis

Si bien la disminución olfatoria es citada frecuentemente asociada a la rinitis alérgica, son pocos los trabajos controlados publicados que hayan estudiado de dicha asociación. Uno de los primeros estudios con un importante número de pacientes fue el publicado por Cowart y cols. en 1993.²⁸ Estudiaron el umbral olfatorio con feniletil alcohol en 91 pacientes con rinitis alérgica y 80 controles. Estudiaron también la resistencia nasal como medida de congestión en 64 pacientes y 72 controles. Encontraron hiposmia en el 23,1% de los pacientes alérgicos, y no encontraron relación de ella con el grado de obstrucción nasal. Hallaron también que el grupo de pacientes con sinusopatía clínica o radiológica y/o con poliposis nasal presentaba mayor afección del olfato.

Andrea Apter, en un estudio de 90 pacientes con rinitis alérgica, encontró moderada disminución del olfato en ese grupo. La severidad de la pérdida olfatoria se relacionó con el grado de afección rinosinusal de los pacientes.²⁹

Markku Simola y H. Malmberg,³⁰ en Helsinki, estudiaron 105 pacientes con rinitis alérgica con 20 años de seguimiento comparados con 104 sujetos sin afección rinosinusal: se realizaron mediciones del umbral para el olor y resistencia nasal. La proporción de pacientes con hiposmia y el grado de afectación del olfato fueron mayores en el grupo con rinitis que en el grupo control. En los pacientes con rinitis no alérgica, la afectación fue mayor que en los grupos con rinitis alérgica estacional o perenne. Los autores confirmaron hallazgos anteriores respecto de la no relación entre la pérdida olfatoria y la obstrucción nasal.

Ryzenwski y cols.³¹ estudiaron un grupo de 240 pacientes con rinitis alérgica y/o asma, y encontraron 21,4% de trastornos olfatorios (13,8% anosmia, 7,6% hiposmia). Hallaron relación entre trastorno olfatorio con eosinofilia sanguínea y nasal, y con poliposis.

Moll B y cols.³² estudiaron pacientes con rinitis alérgica perenne sensibles a ácaros (n = 47) y estacional, sensibles a gramíneas (n = 28), y determinaron su umbral olfatorio y la capacidad de identificación y discriminación. Las pruebas olfatorias en los pacientes polínicos fueron efectuadas antes y luego de 3 semanas del comienzo de la estación. Los pacientes sensibles a ácaros presentaron peor umbral, identificación

y discriminación en comparación con el grupo control. Los pacientes polínicos, cuando se efectuaron las pruebas antes de la estación, no difirieron del grupo control en la identificación y discriminación, pero presentaron peor resultado en el umbral olfatorio. Cuando las pruebas se efectuaron dentro de la estación, los 3 resultados fueron peores en los pacientes con rinitis alérgica que en el grupo control. Todos estos pacientes presentaban alergia estacional desde hacía varias temporadas, por lo que podría argumentarse que la identificación y discriminación olfatoria son totalmente reversibles cuando el sujeto no está expuesto al alérgeno, mientras el umbral olfatorio disminuido persiste. Cuando compararon los pacientes polínicos desafiados a las 3 semanas de comenzada la estación con los sensibles a ácaros, encontraron en los primeros peores resultados en identificación y umbral, y en los pacientes sensibles a ácaros, peores resultados en discriminación. Esta última está típicamente afectada en las enfermedades del SNC, mientras el umbral y la identificación están típicamente comprometidas en afecciones periféricas, como la rinitis polínica, ya a la primera semana de exposición, cuando la discriminación es normal. Los mecanismos de este hallazgo no están aclarados.

Ludger Klimek y Georg Eggers³³ estudiaron un grupo de 17 pacientes con rinitis alérgica estacional sensibles a gramíneas, comparado con 12 voluntarios sanos, con pruebas olfatorias para umbral, identificación y discriminación, efectuadas antes de la estación, y a los 3, 7, 14 y 21 días de comenzada la estación polínica. Antes de la estación los pacientes y controles presentaron resultados similares en identificación y discriminación, pero peores en umbral, al igual que el estudio de Moll mencionado previamente. La identificación y el umbral se afectaron en promedio en forma moderada luego de 3 semanas de iniciada la estación, en todos los pacientes polínicos estudiados. Estudiaron también el flujo nasal y el nivel de proteína catiónica eosinofílica (PCE) en secreción nasal, encontrando que el flujo (obstrucción nasal) llegó a su máxima disminución al tercer día de la estación, mientras que la PCE aumentó en forma significativa a partir del día 14. La disminución de olfato apareció al séptimo día de la estación y se correlacionaba mejor con la PCE que con el flujo nasal. Los mecanismos postulados como causantes del deterioro olfatorio en la rinitis son: bloqueo de la llegada de las sustancias olorosas volátiles a la mucosa olfatoria, cambio en la composición del moco sobre dicha mucosa, disfunción de las células sensoriales por el proceso inflamatorio. Este trabajo apoya la hipótesis del mecanismo inflamatorio como causal de hiposmia en rinitis alérgica.

Haro y cols²⁷, en Barcelona, estudiaron 42 pacientes con rinitis alérgica sensible a polen y 34 sensibles a ácaros, comparados con un grupo control de 120 voluntarios sanos. Encontraron aumento del umbral de detección de olores (53-83% *vs.*

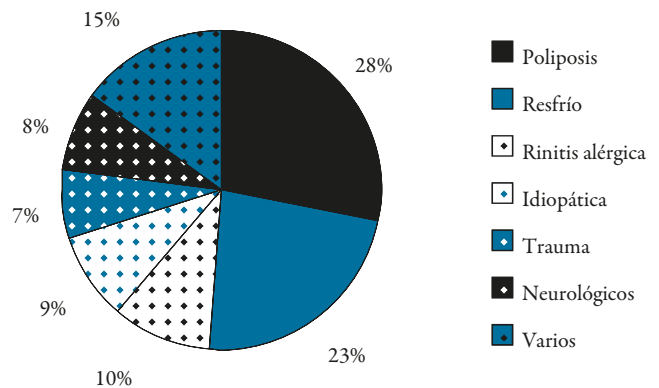


Figura 1. Causas de hiposmia. Elaborado a partir de datos de: De Haro J, et al. Olfactory alterations in allergic rhinitis to pollens and mites. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59(2):47-51.

99%), disminución de reconocimiento de olores (5-52% *vs.* 51-99%) en el grupo con rinitis comparado con el control.

Mann S cols.³⁴ estudiaron grupos de 20 pacientes con rinitis alérgica, rinitis no alérgica y controles; hallaron disminución de umbral olfatorio en los 2 primeros grupos comparados con el control. El trastorno olfatorio era más severo en los pacientes con rinitis no alérgica.

Guilemany JM y cols.,³⁵ utilizando la nueva clasificación de rinitis de ARIA, estudiaron 49 pacientes consecutivos con rinitis alérgica persistente (PAR) y un grupo control de 60 voluntarios sanos, clasificándolos por severidad y presencia de hiposmia autorreferida. Midiereon detección e identificación de olores, encontrando disminución moderada de función olfatoria en el grupo con PAR, con mayor afectación en el grupo de mayor severidad, y con hiposmia autorreferida. Encontraron correlación estadísticamente significativa de las alteraciones olfatorias con óxido nítrico nasal.

No todos los trabajos publicados encuentran disminución de olfato en rinitis. Por ejemplo, Rezvani M y cols.,³⁶ estudiaron pacientes con rinitis alérgica, no alérgica y mixta ($n = 49$), y un grupo control ($n=13$); no se comprobaron diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Efecto del tratamiento

Eli Metzger y cols.,³⁷ en un estudio a doble ciego de 121 pacientes con rinitis alérgica estacional tratados 2 semanas con mometasona o placebo, encontraron mejoría de síntomas, obstrucción nasal y parámetros inflamatorios, incluyendo PCE, y una modesta pero significativa mejoría de identificación de olores. Debe destacarse que en este grupo de pacien-

tes la afectación basal de identificación de olores se encontraba presente en el 80-85% de los pacientes, y mejoraron al 91,3% con mometasona y a 87,2% con el placebo.

En un estudio a doble ciego en 24 pacientes con rinitis alérgica tratados por 2 semanas con mometasona o placebo, Stuck y cols.³⁸ encontraron mejoría significativa del umbral olfatorio, pero no de la identificación o discriminación.

En un estudio de 24 pacientes con anosmia operados por poliposis nasal, 23 de los cuales padecían rinitis alérgica y/o asma, la mitad normalizaron su olfato tras la cirugía. Los 12 pacientes que siguieron anósmicos fueron tratados con corticoides tópicos por 3 semanas sin mejoría. Luego fueron tratados con prednisona 40 mg día, normalizando su función olfatoria 9 de 12 pacientes. La dosis se fue disminuyendo hasta 5 mg día, manteniendo la función olfatoria (uno de los pacientes durante 3 años), pero se deterioró al suspender los corticoides.³⁹

Conclusiones

La rinitis puede alterar la percepción olfatoria por varios mecanismos. La congestión nasal puede dificultar la llegada de las sustancias volátiles hasta la mucosa olfatoria. Los cambios resultantes de la inflamación en la composición y transporte de la capa mucosa que recubre las células olfatorias pueden interferir con el proceso de difusión de las sustancias olorosas tras su disolución en esta capa. Las proteínas segregadas por las células inflamatorias, por ejemplo las liberadas por los eosinófilos, pueden dañar o modular la función de los receptores neuronales u otras células dentro del neuroepitelio olfatorio. Estos cambios inflamatorios se correlacionan mejor con la pérdida olfatoria en la rinitis alérgica que la congestión nasal. Todas las formas de rinitis parecen acompañarse de un aumento de prevalencia de alteraciones del olfato. La rinitis alérgica y especialmente la no alérgica presentan trastornos olfatorios en un porcentaje significativo de pacientes. Los más afectados son aquellos con mayor severidad, sinusopatía crónica y/o poliposis nasal. El tratamiento farmacológico de la pérdida olfatoria en la rinitis alérgica con corticoides inhalados ha mostrado un discreto grado de respuesta.

Los médicos debemos incorporar preguntas específicas y pruebas objetivas para explorar el olfato en todos los pacientes con rinosinusopatías.

Bibliografía

- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991;65:175-87.
- Buck LB. The search for odorant receptors. *Cell* 2004;116:Suppl:S117-S119.
- Mombaerts P, Love at First Smell — The 2004 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *N Engl J Med* 351;25 december 16, 2004
- Berglund B, Lindvall T. Olfaction. In *The nose*. Proctor DF and Andersen I (eds). Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 279-305, 1982
- Watelet JB, Van Cauwenberge P. Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. *Allergy*. 1999;54 Suppl 57:14-25.
- Schiffman SS, Wedral E. Contribution of taste and smell losses to the wasting syndrome. *Age Nutr* 1996; 7:106-120.
- Doty RL. Cranial nerve 1: olfactory nerve. In: Goetz CG, Pappert EJ, editors. *Textbook of clinical neurology*. Philadelphia: Saunders; 1997.
- Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy* 1997; 17:482-496.
- Passali G, Ralli M, Galli J, y col. How relevant is the impairment of smell for the quality of life in allergic rhinitis? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2008; 8:238-242
- Santos D, Reiter E, Di Nardo L, Constanzo R. Hazardous Events Associated With Impaired Olfactory Function *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:317-319
- Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology*, 1999; 37: 145-148.
- Frank RA, Gesteland RC, Bailie J, Rybalsky K, Seiden A, Dulay MF. Characterization of the sniff magnitude test. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:532-536.
- Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsioglou E, Danielides V. Normative values of olfactory function testing using the _sniffin_ sticks_. *Laryngoscope* 2007;117:114-120.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the sniffin sticks including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006.
- Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test – 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;44:83-89
- Doty RL, Shamm P, Dann MS (1984) Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microcapsulated test of olfactory function. *Phys Behav* 32: 489-502.
- Cain WS Bilateral interaction in olfaction. *Nature*, 1997; 268: 50- 53.
- Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malivaud D, Distorted Odorant Perception Analysis of a Series of 56 Patients With Parosmia *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:107-112
- Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262:231-235.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, et al. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; 288:2307-2312.
- Bramerson A, Johansson L, Ek L, et al. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skovde population-based study. *Laryngoscope* 2004; 114:733-737.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al. Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:519-528
- Nordin S, Murphy C, Davidson TM, et al. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope*. 1996;106: 739-744.
- Cowart BJ, Young IM, Varga EK, Lowry LD. The natural history of smell dysfunctions secondary to upper respiratory infection (URI) [abstract]. *Chem Senses*. 1998;23:608.
- Jafek BW, Hartman D, Eller PM, et al. Postviral olfactory dysfunction. *Am J Rhinol*. 1990;4:91-100. 23
- Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:635-641.
- de Haro J et al. Olfactory Alterations in Allergic Rhinitis to Pollens and Mites. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59(2):47-51
- Cowart BJ, Flynn-Rodden K, McGeady SJ, Lowry LD. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:747-751.
- Apter AJ, Gent JE, Rank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odour perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:1005-1010.

30. Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 1998; 53:190–194.
31. Ryzewski B, Pruszczyk A, Sulkowski W. Assessment of Smell and Taste in Patients with Allergic Rhinitis *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 323–326
32. Moll B, Klimek L, Eggers G, Mann W. Comparison of olfactory function in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis *Allergy* 1998;53:297-301.
33. Klimek L, Eggers G. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:158–164.
34. Mann SS, Maini S, Nageswari KS, Mohan H, Handa A. Assessment of olfactory status in allergic and non-allergic rhinitis patients. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2002;46:186 –194.
35. Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Cardelús S, Centellas S, Bartra J, Valero A, Picado C, Mullol J. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope.* 2009 Feb;119(2):233-
36. Rezvani M, Brandt D, Bernstein JA, Hastings L, Willwerth J. Investigation of olfactory threshold responses in chronic rhinitis subtypes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007 Dec;99(6):571-2.
37. Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, Harris AG. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:39–49.
38. Stuck BA, Blum A, Hagner AE, Hummel T, Klimek L, Hörmann K. Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2003;58:1195.
39. Stevens M. Steroid-Dependent Anosmia. *Laryngoscope* 2001;111:200-203.

Estudio multicéntrico de evaluación del conocimiento de los pediatras acerca de reacciones alérgicas a vacunas para enfermedades infecciosas

A multicenter study assessing pediatrician's knowledge about allergic reactions to infectious disease vaccines

Autores: Comité de Pediatría de la AAAeIC

Claudio Parisi, Ma. Eugenia Gervasoni, Jorge F. Máspero, Gustavo Arnolt, María del Carmen Trojavchich, Gabriela Marín, Mónica De Gennaro, Martín Bózzola, Osvaldo Benhabib, María Aída Porco, Ernesto Muñoz, Miguel Angel Pérez, Alicia Lacher, Armando Marchetti, Paula Sarraquigne, Claudio Agüero

Correspondencia. Claudio Parisi: Washington 2649. (CP 1430) CABA, Rep. Argentina. Tel.: 45430247/155-765-4081

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2010;41(1):16-23

Resumen

Resumen. Las reacciones alérgicas a las vacunas contra agentes infecciosos han generado preocupación entre los pediatras. Sin embargo, se desconoce el grado de información que tienen estos especialistas de nuestro país sobre este tema.

Objetivo. Contar con datos estadísticos acerca de este problema.

Población. Trescientos veinte pediatras encuestados.

Método. Estudio multicéntrico descriptivo prospectivo de corte transversal realizado con encuestas estandarizadas

Resultados. El 12,5% de los encuestados reconoció la presencia de síntomas de aparición rápida como reacción de hipersensibilidad inmediata. (61,6%) consideró a estas reacciones como infrecuentes. El 72,6% reconoció a la neomicina como causa de alergia, el 51,6 % al timerosal, el 73% a los conservantes, un 30,4% a la gelatina y la mitad de los encuestados al componente activo. El 62,3% reconoció a la proteína del huevo como componente de la vacuna MMR. Ante antecedentes de alergia al huevo, el 35% de los médicos contestó que contraindica siempre las vacunas que contienen proteína del huevo, el 14% no las contraindica nunca y el 9% no sabe.

Los médicos de menos de 5 años de recibidos reconocieron con mayor frecuencia la presencia de una reacción alérgica a vacunas ($p = 0,004$). Los médicos de más de 10 años de recibidos solicitan más frecuentemente interconsulta con el especialista ante casos de vacunación de pacientes con alergia a la proteína del huevo ($p = 0,01$).

Conclusiones. Existe un grado importante de desconocimiento acerca de las reacciones alérgicas a vacunas, los componentes de las vacunas involucrados en dichas reacciones y las conductas a tomar frente a pacientes con alergia al huevo.

Palabras clave: alergia, vacunas contra agentes infecciosos, pediatría.

Abstract

Background: Allergic reactions to infectious disease vaccines have generated concern among pediatricians. It is unknown the level of pediatrician's knowledge about this issue.

The **aim** of this study is to obtain statistical data about this issue in our country.

Population: 320 pediatricians.

Methods: A transversal prospective descriptive multicenter study by means of a survey.

Results: 12.5% of participants were capable to identify symptoms of immediate hypersensitivity reactions and 61.6% considered that these reactions are not frequent. The pediatricians pointed out as the most commonly allergen components the following ones: Neomicine (72.6%), thymersal (51.6%), preservatives (73%), gelatin (30.4%) and active component (nearly 50%). 62.3% knew that eggs proteins are part of MMR vaccine.

In the case of patient with history of egg allergy, 35% answered that they always contraindicate vaccination with egg protein vaccines while 14% do not contraindicate and 9% do not know what to do.

Physicians less than 5 years of graduation recognized more frequently the presence of allergic reactions ($p: 0.004$). Physicians with 10 or more years of graduation asked for specialist opinion more frequently in the case of patients with egg allergy ($p: 0.01$).

Conclusions: It was found an important lack of information about allergic vaccine reactions, the involved vaccine constituents and the correct management of situations related to egg allergy.

Key words: Allergy, infectious disease vaccines, pediatric.

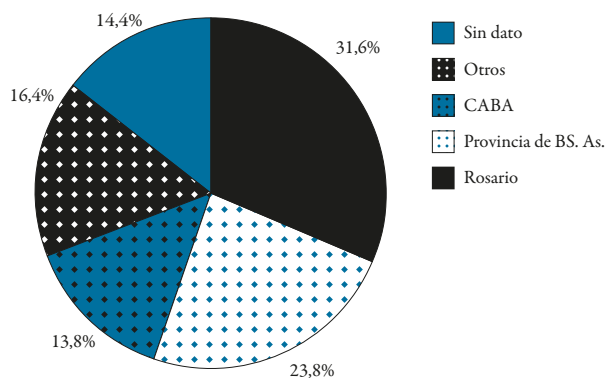


Figura 1. Distribución de los médicos encuestados según su lugar de procedencia.

Introducción

Entre los grandes logros en la salud pública del siglo XX se encuentran, sin duda, las vacunas.¹ Con ellas se pudo disminuir y en algunos casos eliminar la morbilidad de muchas enfermedades infecciosas.

Las reacciones alérgicas a las vacunas contra agentes infecciosos han generado preocupación desde muchas décadas atrás. Las inmunizaciones constituyen una rutina en la práctica pediátrica y la indicación de la mayoría de las vacunas es obligatoria; por lo tanto, son los pediatras el grupo de especialistas que se encuentran más frecuentemente en contacto con esta problemática y los más preocupados por los posibles eventos adversos relacionados.

Si bien estos eventos son poco frecuentes y graves excepcionalmente, su presencia puede condicionar futuras inmunizaciones. Actualmente no se cuenta con información objetiva acerca del grado de conocimientos que los pediatras tienen sobre el tema y cómo proceden en caso de una probable reacción de hipersensibilidad a alguna vacuna. Este estudio surge ante la falta de datos estadísticos en nuestro país.

Objetivos

- Valorar el grado de conocimiento de los pediatras sobre reacciones alérgicas a vacunas.
- Determinar el reconocimiento de las verdaderas reacciones alérgicas a las vacunas.
- Saber si se conoce la frecuencia relativa de dichas reacciones.
- Estudiar el nivel de conocimiento de los pediatras acerca de los componentes de las vacunas.
- Conocer qué conducta toman los pediatras frente a una reacción anafiláctica a vacunas
- Conocer qué conducta toman los pediatras frente a un paciente que refiere haber tenido una reacción alérgica a vacunas.

Materiales y métodos

Se condujo un estudio multicéntrico descriptivo prospectivo de corte transversal. El Comité de Pediatría de la Asociación

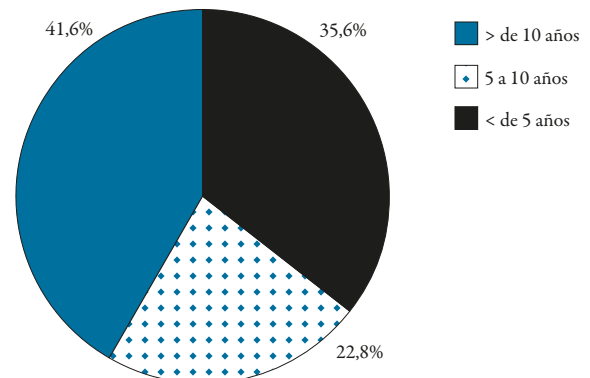


Figura 2. Distribución de médicos encuestados según los años de ejercicio de su profesión.

Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) diseñó una encuesta cuyos datos se reunieron durante el período que abarca desde febrero del 2008 hasta enero del 2009, para lo cual se solicitó y se obtuvo la autorización del Comité de Bioética de la AAAeIC. Los pediatras participaron de manera voluntaria.

Población

El estudio incluyó a 320 pediatras de distintas zonas del país. Las encuestas procedieron de las provincias de Santa Fe, Buenos Aires, Entre Ríos y Mendoza y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Criterios de inclusión

Pediatras en actividad que trabajen en la zona de estudio.

Criterios de exclusión

Médicos de otras especialidades.

Análisis estadístico

Una vez almacenados los datos en formato magnético (hoja de cálculo Excel), se procedió a la valoración de su consistencia. Los resultados se expresaron como proporciones y se utilizó, para la valoración de diferencia de proporciones como medida de asociación, χ^2 (Fisher), por tratarse de variables categóricas. Se utilizó para análisis estadístico el programa Statistix.7.

Se trabajó con un nivel de confianza del 95%.

Resultados

Resultados generales

Se analizaron 320 encuestas de médicos pediatras de diferentes ciudades de nuestro país.

Como se observa en la **Figura 1**, el mayor número de respuestas se obtuvo de médicos de la ciudad de Rosario (31,6%).

En relación a los años de ejercicio de la profesión, el 41,6% tenía más de 10 años de profesión (**Figura 2**).

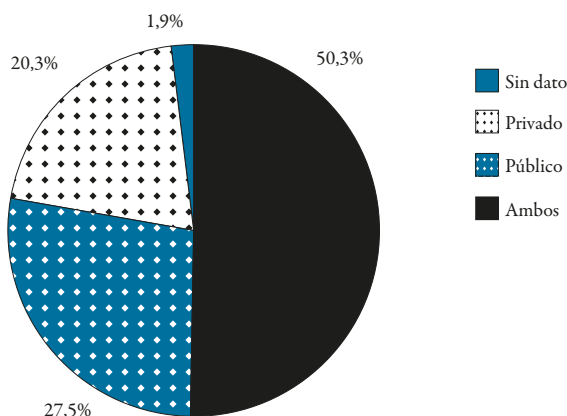


Figura 3. Distribución de médicos encuestados según el ámbito de ejercicio de su profesión.

La mitad de los profesionales encuestados (50,3%) trabaja tanto en el ámbito público como en el privado (**Figura 3**).

El 79,7% (255) de los pediatras encuestados reconoció, dentro de las opciones, algún signo o síntoma relacionado con una reacción alérgica a las vacunas.

Para el 56,9%, dichos signos y síntomas corresponden a la presencia de edema, eritema, dolor o tensión en el sitio de aplicación de la vacuna antitetánica.

El 39,2% reconoce al rash transitorio que aparece 5 días posteriores a la aplicación de la vacuna, y el 6,7% señala a la presencia de fiebre y urticaria 3 días después de la vacuna BCG.

Sólo el 12,5% del total de los encuestados reconoció la presencia de síntomas de aparición rápida (prurito, urticaria, rinitis) como respuesta correcta (**Tabla 1**).

La mayoría de los pediatras encuestados (61,6%) considera a las reacciones alérgicas a vacunas como infrecuentes (menos del 20% de todas las aplicaciones), mientras que el 35% las considera poco frecuentes (20 a 50% de las dosis administradas) (**Tabla 2**).

Interrogados puntualmente acerca de la frecuencia de aparición de reacciones alérgicas para cada una de las vacunas indicadas a los niños (quíntuple, DPT, BCG, triple viral, antipneumococo-23 serotipos o conjugada- antihepatitis A, antimeningocócica BC o C, antigripal o antihepatitis B) un alto porcentaje, cercano al

Tabla 1. ¿Cuál o cuáles de los siguientes signos y síntomas estarían probablemente relacionados con una reacción alérgica a vacunas?

Rash transitorio 5 días después de la vacunación con triple viral.	39,2% (100)
Urticaria, angioedema y fiebre 3 días después de la vacunación con BCG.	6,7% (17)
Prurito, urticaria, rinorrea 2 horas después de la aplicación de la vacuna anti hepatitis B de los 6 meses.	12,5% (32)
Edema, eritema, dolor, tensión en el sitio de aplicación de vacuna antitetánica.	56,5% (144)
Ninguno	20,3% (65)

Tabla 2. ¿Cuán frecuentes cree que son las reacciones alérgicas a las vacunas?

Muy frecuente (70-100% de todas las aplicaciones o dosis)	0,0% (0)
Frecuentes (50-70%)	3,4% (11)
Poco frecuente (20-50%)	35,0% (112)
Infrecuente (menos del 20%)	61,6% (197)
Total	100,0% (320)

90%, considera que son poco frecuentes o infrecuentes (**Tabla 3**). En el análisis de nuestra encuesta encontramos que el 72,6% reconoce a la neomicina como causa de alergia, el 51,6% al timerosal, el 73% a los conservantes pero sólo el 30,4% a la gelatina y la mitad de los encuestados al componente activo (**Tabla 4**).

La mayoría de los médicos encuestados (95,3%) reconocen la presencia de proteínas de huevo en algunas de las vacunas, el 59,3% en la de la gripe y el 44,4% en la de la fiebre amarilla.

El 62,3% reconoce a la proteína del huevo como componente de la vacuna MMR.

Para las vacunas antigripales y contra la fiebre amarilla, las respuestas ponen de manifiesto que la mitad de los pediatras desconocen si las mencionadas contienen o no proteína del huevo (**Figura 4**).

Frente a un paciente con antecedentes de alergia al huevo, cerca del 35% de los médicos contestó que contraindica *siempre* las vacunas que contienen proteína del huevo. El 14% no las contraindica nunca (**Figura 5**).

Un elevado porcentaje de los médicos, frente a un paciente con antecedentes de reacción alérgica a las vacunas, piensa que es necesario tomar una conducta médica, a saber: el 59,6% interconsulta con un especialista en alergia para su evaluación y el 28% considera como conducta adecuada realizar un control médico estricto con la vacunación.

Tabla 3. ¿Con qué frecuencia las siguientes vacunas se relacionan con reacciones alérgicas?

	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No es frecuente	Total
Quíntuple	1,8% (5)	11,7% (33)	36,7% (103)	49,8% (140)	100% (281)
DPT	2,6% (8)	16,0% (50)	46,0% (143)	35,4% (110)	100% (311)
BCG	1,6% (5)	6,2% (19)	41,2% (126)	51,0% (156)	100% (306)
Triple viral	1,0% (3)	22,8% (71)	47,6% (148)	28,6% (89)	100% (311)
Anti pneumococo (23 serotipos)	0,3% (1)	4,3% (13)	38,1% (114)	57,2% (171)	100% (299)
Anti pneumococo conjugada	0	3,9% (11)	28,3% (79)	67,7% (189)	100% (279)
Anti hepatitis A	0	1,8% (5)	32,3% (91)	66,0% (186)	100% (282)
Anti meningocócica BC	0,4% (1)	14,8% (42)	39,6% (112)	45,2% (128)	100% (283)
Anti meningocócica C	0,4% (1)	6,0% (17)	34,0% (96)	59,6% (168)	100% (282)
Gripe	2,3% (7)	23,1% (71)	50,3% (155)	24,4% (75)	100% (308)
Hepatitis B	0,3% (1)	2,6% (8)	36,2% (112)	60,8% (188)	100% (309)

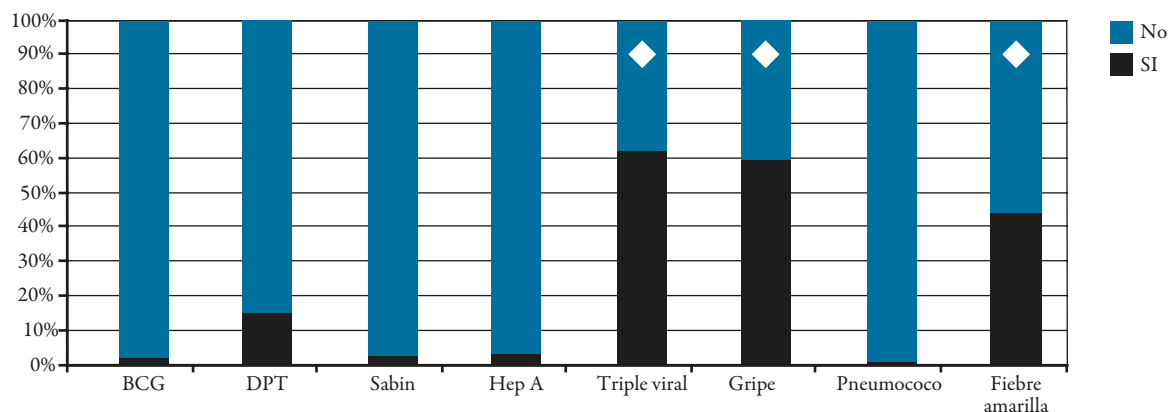


Figura 4. ¿Cuál o cuáles de las siguientes vacunas contienen proteínas de huevo? El rombo blanco señala las vacunas que sí las contienen.

Tabla 4. ¿Cuáles de los siguientes componentes pueden provocar alergia?

	Sí	No	No sé	Total
Gelatina	30,4% (95)	25,6% (80)	43,9% (137)	100% (312)
Timerosal	51,6% (161)	10,6% (33)	37,8% (118)	100% (312)
Neomicina	72,6% (228)	5,7% (18)	21,7% (68)	100% (314)
Componente activo	50,8% (156)	21,2% (65)	28,0% (86)	100% (307)
Conservantes	73,0% (230)	5,1% (16)	21,9% (69)	100% (315)

Resultados según tiempo de ejercicio de la profesión

Para evaluar si el *tiempo de ejercicio de la profesión* tiene influencia en las respuestas dadas por los encuestados, se agrupó a los médicos según años de ejercicio en 3 grupos; menos de 5 años, entre 5 y 10 años y más de 10 años de ejercicio.

Una mayor proporción de médicos de menos de 5 años de recibidos reconoce la probabilidad de la presencia de signos y síntomas relacionados a una reacción alérgica a vacunas, con diferencia estadísticamente significativa en relación a los otros dos grupos de médicos ($p = 0,004$).

La presencia de edema, eritema, dolor y tensión en el sitio de aplicación de la vacuna antitetánica fue reconocida en mayor proporción por el grupo de médicos de más de 10 años de ejercicio de su profesión ($p = 0,01$).

Una mayor proporción de médicos de más de 10 años solicita la interconsulta con el especialista en caso de tener que vacunar a un paciente con el antecedente de alergia a la proteína del huevo ($p = 0,01$).

Discusión

Nuestra hipótesis inicial parte de dos premisas. La primera es que existe cierto grado de preocupación en los pediatras acerca de las reacciones alérgicas a las vacunas contra agentes infecciosos. La segunda es que, a pesar de la preocupación, estos especialistas cuentan con escasa información sobre el tema y, más aún, muchas veces confunden o diagnostican en forma errónea episodios compatibles con reacciones alérgicas.

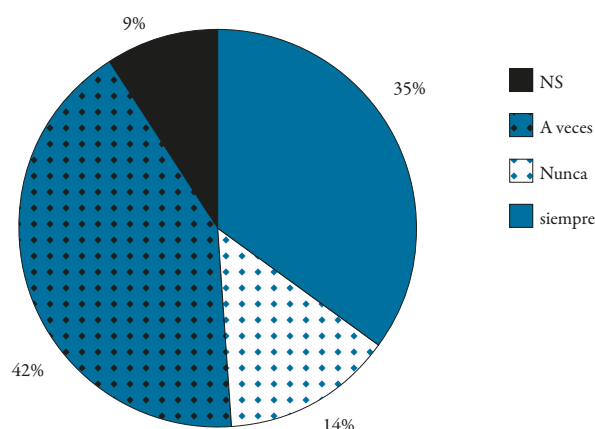


Figura 5. Frente a un paciente con antecedentes de alergia al huevo, ¿Usted contraindicaría las vacunas que contienen proteínas de huevo?

Cuando analizamos la capacidad de discernir si el conjunto de síntomas está asociado al mecanismo de hipersensibilidad de tipo 1, encontramos que sólo el 12,5% de los pediatras eligen esta opción, mientras que casi un 60% señala a la reacción local (probablemente reacción de Arthus)² provocada por el toxoide tetánico como una reacción de hipersensibilidad inmediata a la vacuna. Las reacciones alérgicas mediadas por IgE aparecen típicamente dentro de las primeras 4 horas que siguen a la administración, con posibles excepciones de aparición retardada que se han observado para la vacuna de la rabia o la de la encefalitis japonesa.³

Una posible conclusión secundaria a esta pregunta podría ser que sólo un 12,5% de los pediatras reconoce una reacción anafiláctica. Este hecho ha sido previamente evaluado en una población de médicos argentinos de diferentes especialidades obteniéndose resultados similares.⁴

De acuerdo con las diferentes comunicaciones internacionales, si bien las reacciones adversas leves y autolimitadas son frecuentes, las complicaciones graves son realmente raras. Se estima que la verdadera incidencia oscila entre 1 cada 50.000 dosis para la va-

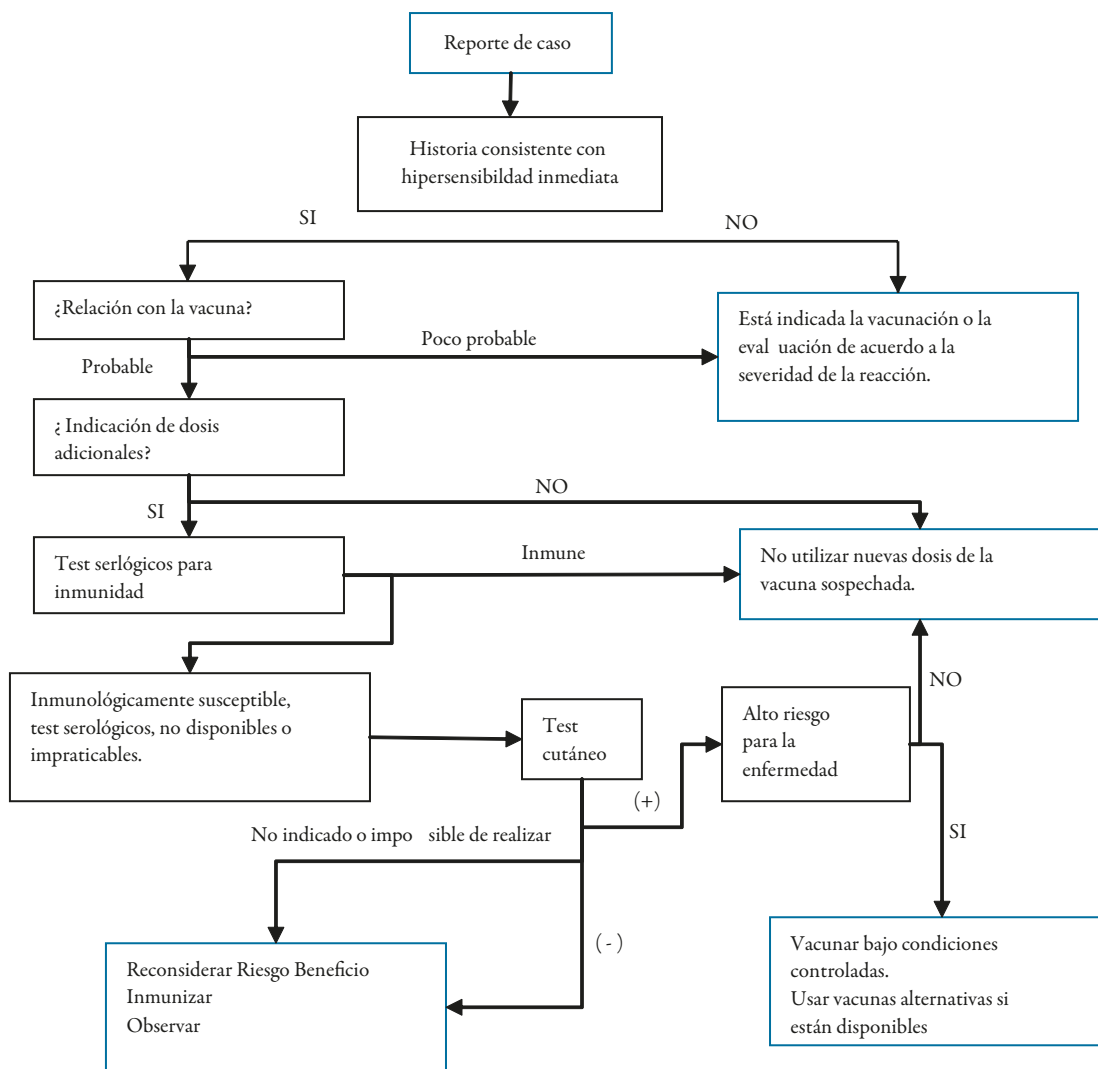


Figura 6. Algoritmo para el manejo de sospecha de reacciones alérgicas a vacunas. Modificado de Wood RA, et al., 2008.⁵

cuna triple bacteriana a 1 cada 500.000-1.000.000 para el resto de las vacunas.⁵

En nuestra encuesta, encontramos que más del 90% de los encuestados refiere que este tipo de reacciones son poco frecuentes (35%) o infrecuentes (61,6%).

Cuando se analizan las vacunas del calendario y aquellas más frecuentemente indicadas en forma particular, la gran mayoría responde que las reacciones alérgicas son infrecuentes o poco frecuentes para todas. En este punto las respuestas coinciden con los informes internacionales, probablemente determinadas por la percepción en la práctica diaria de lo poco frecuente que son los inconvenientes con este tipo de indicación.

Las vacunas están constituidas por varios componentes capaces de producir una reacción de hipersensibilidad de tipo 1, que a su vez pueden estar presentes en diferentes vacunas. Entre estos

componentes encontramos al agente activo, la gelatina, las proteínas de huevo, el látex, hongos, antibióticos, etc.

La mayoría de los médicos encuestados reconoce a la neomicina y a los conservantes de las vacunas como responsables de probables reacciones alérgicas, pero un alto porcentaje desconoce a la gelatina, el timerosal y el componente activo. Cabe también destacar que un importante porcentaje de los encuestados no sabe si el componente activo puede, o no, producir una reacción alérgica (Tabla 4).

La alergia al huevo ocurre en aproximadamente el 0,5 % de la población y en cerca del 5% de los niños atópicos.⁶

Cuando analizamos las respuestas de nuestra encuesta encontramos que el 95% de los pediatras reconoce que hay vacunas que contienen proteínas de huevo. El 62,3% la reconoce como componente en la vacuna triple viral, mientras que para las otras dos

Tabla 5. Vacunas que contienen proteínas de huevo, manejo en pacientes alérgicos. Modificado de Kelso MJ, et al., 2009.¹⁶

Vacuna	Se cultiva en	Contenido de proteínas	Manejo en alérgicos al huevo
Rubéola y paperas	Fibroblastos de embriones de pollo	Picogramos a nanogramos	Administrar de manera usual
Rabia	Fibroblastos de embriones de pollo	Picogramos a nanogramos	Administrar de manera usual
Influenza	Fluido alantoideo extraembrionario	Microgramos	Test cutáneo con huevo y vacuna
Fiebre amarilla	Embriones de pollo	Microgramos	Test cutáneo con huevo y vacuna

vacunas que la contienen los porcentajes fueron de 59,3% y 44,4% para la de la gripe y la de la fiebre amarilla, respectivamente.

Las vacunas del sarampión y parotiditis se elaboran en cultivos de fibroblastos de embrión de pollo y contienen una cantidad no mensurable o nula de proteínas de huevo (aproximadamente 40 pg); estas concentraciones son demasiado pequeñas como para producir una respuesta de hipersensibilidad inmediata, por lo cual aun los niños con alergia severa al huevo pueden recibir esta vacuna en forma segura.^{7,8}

La mayoría de los informes de reacciones alérgicas severas por vacuna triple viral hacen mención a niños no alérgicos al huevo, por lo que posiblemente estén relacionadas con la neomicina o la gelatina más que con la ovoalbúmina; entonces, no debería retrasarse la vacunación en estos niños. Por otro lado debería considerarse vacunar a un niño alérgico al huevo en un medio hospitalario sólo ante la presencia de antecedentes de reacciones con compromiso cardiorrespiratorio en coexistencia con el diagnóstico de asma ante la ingesta de huevo.⁹ En nuestra encuesta, los pediatras no saben como proceder: la contraindican siempre o no la contraindican nunca en un 58%.

La vacuna de la gripe se cultiva en el tejido alantoideo de huevos embrionados de pollo y por lo tanto pueden contener cantidades residuales de proteínas de huevo (aproximadamente 0,02-1,0 µg/dosis),⁸ principalmente ovomucoide-ovoalbúmina.^{8,10,11} Estas concentraciones podrían ser suficientes para inducir reacciones de hipersensibilidad severas y fatales en niños con alergia al huevo.⁸ Por otro lado se ha informado tolerancia a dos dosis de vacuna en pacientes alérgicos al huevo con concentraciones de proteínas de hasta 1,2 µg/ml.²

Los niños con alergia al huevo suelen presentar otras enfermedades comórbidas como el asma, asociada con un alto riesgo de infección severa por influenza ocasionalmente fatal. Por esta razón, los niños con alergia al huevo y con alto riesgo de infección gripal severa deberían recibir la vacuna bajo un estricto protocolo a cargo de profesional capacitado incluyendo pruebas cutáneas con vacuna: test cutáneo (*skin prick test*) e intradermorreacción y eventual vacunación.^{8,11}

La vacuna de la fiebre amarilla es cultivada en embriones de pollo y por lo tanto contiene proteínas de huevo. Se han comunicado casos de anafilaxia por esta vacuna,¹²⁻¹⁴ incluso en personas que niegan alergia al huevo ya que pueden presentar sensibilidad a las proteínas termolábiles.¹⁵ La vacuna de la fiebre amarilla, obligatoria para viajeros a zonas endémicas, está contraindicada en niños menores de 9 meses y se desconoce la cantidad exacta de proteína de huevo presente en ella. Se recomienda la realización de pruebas cutáneas antes de su administración en pacientes alérgicos al huevo. Esta vacuna contiene también gelatina.

Otra vacuna a considerar por contener proteínas de huevo es la antirrábica, la misma no fue evaluada en el cuestionario debido a que no es de indicación frecuente. Esta vacuna puede ser desarrollada en tres medios: tejido nervioso (actualmente no se utiliza), embrión de pollo y cultivos celulares. En general debido a la baja concentración de proteínas de huevo que contienen (picogramos a nanogramos)², los pacientes alérgicos al huevo pueden ser vacunados con la desarrollada en cultivos de embrión de pollo.

Un interesante algoritmo publicado por Wood⁵ plantea que, ante la presencia de síntomas consistentes con una reacción de hipersensibilidad inmediata en relación con la vacuna, deberá preguntarse primero si el paciente necesita dosis adicionales, ya sea por calendario de vacunación o mediante análisis serológico de la inmunidad. Si de esta valoración surge que el paciente es susceptible inmunológicamente y no se puede realizar el test serológico deberá entonces realizarse un test cutáneo con la vacuna. Si el mismo es positivo y el paciente requiere la vacunación, esta debería realizarse en ambientes controlados o con vacunas alternativas en caso que existiesen (**Figura 6**).

Por último un artículo reciente provee una guía práctica para el manejo y evaluación de los pacientes con sospecha de alergia a vacunas.¹⁶

Para los pediatras encuestados ante una situación de posible alergia a la vacuna, casi el 60 % interconsulta a un especialista.

Al analizar las respuestas con respecto al tiempo de ejercicio de la profesión los médicos de menos de 5 años de ejercicio de la especialidad reconocen más fácilmente la presencia de un cuadro alérgico ($P=0,004$). Por otro lado los pediatras de más de 10 años confunden con mayor frecuencia los signos locales no alérgicos con una reacción alérgica ($P=0,01$). Por último son los médicos de más de 10 años de ejercicio los que interconsultan con más frecuencia al especialista. ($P=0,001$).

Según nuestros resultados, podríamos estimar que los pediatras con menos tiempo de ejercicio de la pediatría tienen un recuerdo más cercano de los conocimientos adquiridos durante la formación en la facultad de medicina y son capaces de reconocer más frecuentemente las características de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, lo que sucede posteriormente estaría relacionado con un déficit formativo en las residencias médicas de nuestro país¹⁷

Conclusiones

Los resultados revelan la existencia de un grado importante de desconocimiento acerca de las reacciones alérgicas a vacunas para enfermedades infecciosas.

Si bien los encuestados conocen que las reacciones alérgicas a las vacunas son infrecuentes, la mayoría falló en diagnosticar las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 o las confundió con reacciones mediadas por otros componentes inmunológicos.

Un alto porcentaje desconoce los componentes de las vacunas que pueden estar involucrados en este tipo de reacciones. Se evidenció también un desconocimiento acerca de las conductas a tomar, en referencia a la alergia al huevo.

Este estudio puede tener un sesgo en la población encuestada debido a que las encuestas fueron entregadas por especialistas en alergia que en general tienen un contacto estrecho con los pediatras en su lugar de trabajo, por lo cual la población podría no ser representativa de todos los pediatras. Por otro lado, éste es el primer estudio que describe esta situación, hecho que confirma la necesidad de implementar un marco docente que permita generar, mediante la educación continua, la interacción entre pediatras y alergólogos de forma tal de brindar y actualizar conocimientos que redunden en el beneficio de los pacientes.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements - United States, 1900-1999. *MMWR* 1999; 48(12):241-243.
- Kelso MJ. Adverse reactions to vaccines for infectious disease. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, Chapter 67. Lemanske RF ed. *Middleton's Allergy principles and practice*. 7th edition. Philadelphia USA. Elsevier 2009; 1189-1204.
- Sakaguchi M, Inouye S. Two patterns of systemic immediate-type reactions to Japanese encephalitis vaccine. *Vaccines*. 1998; 16(1): 68-69.
- Lucini C, Máspero JF, Parisi C, Bustamante L, Serrano G. Tratamiento de anafilaxia en médicos relacionados con emergencias. *Arch Allergia Inmunol Clin* 2006;37(supl 2):48-49.
- Wood RA, Berger M, Dreskin SC et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics*. 2008; 122(3): e771-e777.
- Offit P. and Jew R..Addressing Parents' Concerns: Do Vaccines Contain Harmful Preservatives, Adjuvants, Additives, or Residuals? *Pediatrics* 2003;112:1394-1401.
- Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992;120:878-881.
- James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332:1262-1266.
- Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ*. 2000; 320: 929-932.
- O'Brien TC, Maloney CJ, Tauraso NM. Quantitation of residual host protein in chicken embryo-derived vaccines by radial immunodiffusion. *Appl Microbiol*. 1971;21(4):780-782.
- Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(6):834-840.
- Swartz HF. Systemic allergic reactions induced by yellow- fever vaccine. *J Lab Clin Med*. 1943; 28:1663-1667.
- Sprague H, Barnard J. Egg Allergy: Significance in typhus and yellow fever immunization. *US Navy Med Bull*. 1945; 45:71-74.
- Rubin S. An allergic reaction following typhus fever vaccine and yellow fever vaccine due to egg yolk sensitivity. *J Allergy* 1946; 17:21-23.
- Kelso JM. Raw egg allergy- A potential Issue in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106(5):990.
- Kelso MJ, Li J et al. Adverse reactions to vaccines. Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103: S1-S14.
- Parisi C, Maspero JF. Alergia Basada en la evidencia. *Medicina Infantil*. 2008;15(1): 34-41.

Apéndice

Encuesta para pediatras sobre reacciones alérgicas a las vacunas

Comité de Pediatría de la AAAeIC

Por favor, seleccione cada una de las respuestas según su criterio.

- ¿Cuántos años hace que ejerce Pediatría?
 - < 5 años
 - 5 a 10 años
 - > 10 años
- ¿Que población tiene el lugar donde ejerce su profesión y a qué provincia pertenece?
 - Hospital Público exclusivamente
 - Medio Privado exclusivamente
 - Ambos
 - Otro
- ¿Cuál o cuáles de los siguientes signos y síntomas estarían probablemente relacionados con una reacción alérgica a vacunas?
 - Rash transitorio 5 días después de la vacunación con triple viral.
 - Urticaria, angioedema y fiebre 3 días después de la vacunación con BCG.
 - Prurito, urticaria, rinorrea 2 horas después de la aplicación de la vacuna anti hepatitis B de los 6 meses.
 - Edema, eritema, dolor, tensión en el sitio de aplicación de vacuna antitetánica.
 - Ninguno.
- ¿Cuán frecuentes cree que son las reacciones alérgicas a las vacunas?
 - Muy frecuente (70-100% de todas las aplicaciones o dosis)

- b. Frecuentes (50-70%)
- c. Poco frecuente (20-50%)
- d. Infrecuente (menos del 20%)

6. ¿Con qué frecuencia las siguientes vacunas se relacionan con reacciones alérgicas?

	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No es frecuente
Quíntuple				
DPT				
BCG				
Triple viral				
Antineumococo (23 serotipos)				
Antineumococo conjugada				
Antihepatitis A				
Antimeningocócica BC				
Antimeningocócica C				
Gripe				
Hepatitis B				

7. ¿Cuáles de los siguientes componentes pueden provocar alergia?

	Sí	No	No sé
Gelatina			
Timerosal			
Neomicina			
Componente activo			
Conservantes			

8. ¿Cuál o cuáles de las siguientes vacunas contienen proteínas de huevo?

- a. BCG
- b. DPT
- c. Sabin
- d. Anti HA
- e. MMR
- f. Gripe
- g. Antineumococo conjugada
- h. Fiebre amarilla
- i. Ninguna la contiene

9. Frente a un paciente con antecedentes de alergia al huevo, ¿Usted contraindicaría las vacunas que contienen proteínas de huevo?

- a. Siempre
- b. Nunca
- c. A veces
- d. No sé

10. Si usted tiene un paciente con antecedentes de reacción alérgica a una vacuna o sospecha de la misma, ¿qué conducta consideraría adecuada?

- a. Realizaría una interconsulta con un especialista en alergia para su evaluación.
- b. Indicaría premedicación al paciente previamente a la vacunación.
- c. Suspendería la vacunación.
- d. Indicaría la vacunación con control médico estricto.
- e. Ninguna de las anteriores.

Anafilaxia por medios de contraste con gadolinio

Anaphylaxis by gadolinium contrast media

Claudio Agüero¹, Patricia Pendino¹, Iván Kriunis¹, Rubén Cavagnero¹, Paola Cavagnero¹, Karina López¹, Adalberto Baleani², Enrique Giavitto²

1. Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Escuela "Eva Perón". Granadero Baigorria. Provincia de Santa Fe. Rep. Argentina. 2. Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Escuela "Eva Perón". Granadero Baigorria. Provincia de Santa Fe. Rep. Argentina

Correspondencia: Dr. Claudio Agüero: Ameghino 247 Piso 7. (CP2900) San Nicolás de los Arroyos. Provincia de Buenos Aires. Rep. Argentina. tito_aguero73@yahoo.com.ar | Tel: 03461-437291

Conflictos de interés: no existen.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2010;41(1):24-28

Resumen

El uso de medios de contraste con gadolinio en resonancia magnética nuclear (RMN) ha sido considerado como un elemento de diagnóstico eficiente y seguro. Sin embargo, se han comunicado reacciones alérgicas severas. A pesar de ser infrecuentes, las reacciones anafilácticas deberían ser consideradas como una complicación potencial y por ende conducirnos a tomar medidas para su temprano diagnóstico y tratamiento. El propósito de este artículo es describir cinco casos de anafilaxia luego de la administración de este medio de contraste.

Palabras clave: gadolinio, resonancia magnética nuclear, anafilaxia.

Abstract

The use of gadolinium contrast media has been considered as a safe and efficient method for diagnosis. However, severe anaphylactic reactions have been reported. Although infrequent, they must be considered a potential complication in this diagnostic procedure and must therefore lead us to take measures for an early recognition and treatment. Five cases of anaphylactic reaction to gadolinium are described in this article.

Key words: gadolinium, nuclear magnetic resonance, anaphylaxis.

Introducción

Desde hace varios años se han utilizado alternativas a los medios de contraste radiológicos iodados (MCRI) para aquellos pacientes que presentan reacciones adversas a la administración de estas sustancias o padecen enfermedades preexistentes tales como insuficiencia renal, diabetes, cardiopatías, asma bronquial, enfermedades neurológicas, antecedentes de reacciones adversas a drogas o a alimentos, y enfermedades alérgicas.

Luego de su introducción a mediados de la década del ochenta como contraste paramagnético, los medios de contraste con gadolinio han sido considerados como elemento diagnóstico eficiente y seguro.^{1,2}

Si bien los quelatos de gadolinio han demostrado ser útiles en otros exámenes radiológicos, actualmente han sido solamente aprobados para su uso endovenoso en imágenes por resonancia magnética.

Casos clínicos

Se presentan cinco casos clínicos de anafilaxia luego de la administración de gadopentato de dimeglumina durante un período de 10 años –marzo 1997 a marzo 2007– en un centro privado de diagnóstico por imágenes de la ciudad de Rosario (Santa Fe, Argentina). En esta institución se realizaron, en promedio, 48000 estudios.

Caso I

Hombre de 45 años, que requirió un estudio de RMN de columna lumbar por persistencia de sintomatología tras dos intervenciones quirúrgicas por hernia discal. Entre sus antecedentes clínicos se destaca rinitis alérgica y shock anafiláctico inducido por MCRI durante un urograma excretor seis meses antes.

Tras la administración endovenosa de gadopentato de dimeglumina, el paciente refiere prurito generalizado y dificultad respiratoria, por lo que se suspende el estudio. Al examen físico presentaba ede-

ma periorbitario, eritema generalizado, sibilancias difusas, taquicardia e hipotensión arterial severa. Se administra adrenalina, corticoides y antihistamínicos parenterales, oxígeno por máscara y fluidos endovenosos. El paciente fue admitido a Unidad de Cuidados Intensivos, y evolucionó favorablemente a las pocas horas.

Caso 2

Mujer de 35 años, que requirió RMN por presentar cefalea persistente y disminución progresiva de la visión en forma bilateral. No se registraron antecedentes de asma bronquial, enfermedades alérgicas o reacciones adversas a drogas o alimentos. El examen oftalmológico presentaba edema de papila. Luego de la administración de gadopentato de dimeglumina EV, la paciente comienza con náuseas y rinitis. Agrega luego angioedema facial, ronquera, dificultad en el habla y dificultad respiratoria. Se indicó tratamiento de anafilaxia según protocolo.

Caso 3

Mujer de 68 años, a la que se realiza RMN por presentar cefalea de larga evolución y vómitos cíclicos, con sospecha de tumor supraselar. Entre sus antecedentes clínicos se destaca hipertensión arterial, medicada con enalapril y asma bronquial intermitente, medicada con salbutamol según necesidad. Tras la administración de gadopentato de dimeglumina EV, la paciente presenta náuseas, ronquera, dificultad en el habla y dificultad respiratoria, por lo que se interrumpe el estudio. Se realiza tratamiento habitual de anafilaxia.

Caso 4

Hombre de 42 años, que fue sometido a un estudio de raquis por RMN, por presentar síntomas compatibles con recidiva de hernia discal lumbar posoperatoria. No presenta antecedentes alergológicos. Luego de la administración de gadopentato de dimeglumina EV, el paciente refiere prurito generalizado y sensación de calor. Aparece luego urticaria en tronco y miembros. El cuadro resuelve dentro de la primera hora tras la administración de corticoides y antihistamínicos parenterales.

Caso 5

Hombre de 36 años. Se le indica RMN por sospecha de recidiva de hernia discal lumbar posoperatoria. No presenta antecedentes patológicos de jerarquía; se destaca antecedente familiar con reacción adversa a quelatos de gadolinio (hermano de Caso 4). Al administrarse gadopentato de dimeglumina, presenta prurito y urticaria generalizada, que ceden con antihistamínicos y corticoides.

Medios de contraste con gadolinio

Utilidad

La utilización de medios de contraste con gadolinio mejora la eficacia de los estudios por imágenes de RMN.

A modo meramente recordatorio, la RMN es una técnica que no requiere ningún tipo de radiación ionizante. En esencia, un estudio de RMN puede ser considerado como una *transferencia de energía*, donde el paciente es expuesto en un campo magnético a una energía con una frecuencia determinada que absorbe. Poco después, esta energía es *reemitida* por el paciente, detectada por el equipo y finalmente procesada por un ordenador para reconstruir imágenes bi o tridimensionales.

La RMN también emplea sustancias para mejorar la calidad de la información anatómica conseguida. No se trata de contrastes al estilo de la radiografía, sino agentes que contienen átomos **paramagnéticos** (hierro, manganeso, gadolinio, etc), que *incrementan la señal* y así mejoran aun más la calidad de la información. Los quelatos de gadolinio disponibles comercialmente son el gadopentato de dimeglumina (Magnevist[®], Laboratorio Shering), gadoteridol, gadoterato, gadoversetamida y gadodiamida.^{4,6}

Farmacodinamia

En nuestro medio, el más utilizado es el gadopentato de dimeglumina. Se destaca por ser un agente de contraste extracelular, tejido inespecífico, hidrosoluble, macrocíclico, que no se une a proteínas ni activa el complemento.

Su uso está indicado para intensificación con contraste en RMN craneal, espinal y de cuerpo entero en adultos y niños mayores de dos años.⁷⁻⁹

Se encuentra comercialmente disponible en solución acuosa a concentraciones de 469 mg/ml (0,5mmol/l).^{3,5}

A concentraciones más elevadas tiene un leve efecto *in vitro* sobre la morfología de los eritrocitos. Ello podría explicar el ligero aumento de la bilirrubina sérica y del hierro, como consecuencia de hemólisis intravascular débil.

Farmacocinética

En el hombre, es independiente de la dosis, ya que el gadopentato de dimeglumina se comporta en el organismo como cualquier otro compuesto altamente hidrófilo y biológicamente inerte (p. ej., manitol o inulina). La osmolalidad es de 2.000 mOsm/l. Con una dosis de 0,25 mmol/kg de gadopentato de dimeglumina (aproximadamente 0,5 ml/kg), su vida media es de 90 minutos, semejante a la tasa de eliminación renal.

El compuesto no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta ni la barrera hematotesticular. Atraviesa en pequeña cantidad la barrera placentaria, aunque es eliminado rápidamente por el feto. No se ha demostrado desdoblamiento ni degradación metabólica del compuesto. Los quelatos de gadolinio se eliminan en forma inalterada por vía renal mediante filtración glomerular. La eliminación extrarrenal es muy pequeña. La tasa de depuración renal del medio de contraste es de 120 ml/min, comparable al *clearance* de inulina o creatinina. Según lo antedicho, la vida media en plasma aumenta en relación con el grado de insuficiencia renal. En pacientes con severo deterioro de la función renal (depuración de creatinina menor de 20 ml/min), los quelatos de gadolinio deben eliminarse por medio de hemodiálisis extracorpórea.^{1,3,5}

Reacciones adversas

Si bien existe en la literatura evidencia suficiente que documenta la seguridad del uso de medios de contraste con gadolinio, se han informado reacciones adversas relacionadas con su administración. En general varias publicaciones señalan una elevada eficacia, tolerancia y seguridad en la mayoría de los pacientes.¹⁰⁻¹²

Los efectos secundarios suelen ser leves a moderados, y de carácter transitorio, aunque se han registrado reacciones graves así como casos fatales.^{13,14}

La bibliografía consta de muy pocos reportes de reacciones severas con medios de contraste con gadolinio, a través de las millones de dosis administradas en todo el mundo.¹⁵⁻¹⁷

La incidencia de efectos adversos totales es de 2 a 4%, con aparición de reacciones moderadas y graves en menos de 1%.¹⁶

Las reacciones más comúnmente registradas son náuseas, cefalea, mareos, vómitos, molestias en el sitio de inyección, ardor localizado y una sensación generalizada de calor. Con una incidencia menor a 0,05%, han aparecido fiebre, confusión, trastornos sensoriales, arritmias, alteración de la función cardíaca, hipotensión, síncope; disnea, edema agudo de pulmón; dolor abdominal, diarrea, alteración de transaminasas; incontinencia urinaria, insuficiencia renal aguda (en pacientes con disfunción renal previa); artralgias, dolor torácico; flebitis, tromboflebitis, inflamación y necrosis tisular en el sitio de inyección; alteración del gusto y sudoración.

Recientemente se han identificado, a nivel mundial, varias decenas de casos de *dermatopatía fibrosa nefrogénica o fibrosis sistémica nefrogénica* en pacientes con insuficiencia renal a los que se les realizaron estudios de RMN con agentes de contraste con gadolinio. Todos sufrían insuficiencia renal, la mayoría de los casos eran agudos y algunos estaban en tratamiento dialítico.

El período previo a la aparición de los síntomas varía entre 2 días a 18 meses, en la mayoría de los casos de 2 a 3 meses.

Si bien la relación causa y efecto aún no puede determinarse de manera fehaciente, el vínculo parece posible, ya que se ha detectado la presencia de gadolinio en la biopsia de piel de estos pacientes.

Se ha descrito esta enfermedad con el uso de gadodiamida, gadopentato de dimeglumina o gadoversetamida. Sin embargo, se han reportado menos casos de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes que han recibido **gadoterato de meglumina (Dotarem®) o gadoteridol**. Puede ser debido a que su estructura química cíclica es más estable y la vida media de disociación es más larga. Esto evita la liberación de gadolinio, tóxico en estado libre, que permanece aprisionado en su estructura macrocíclica.^{18,19}

Alergia al gadolinio

Muy pocos casos han sido documentados de reacciones anafilácticas con todos los agentes con gadolinio. La incidencia total de estas reacciones alérgicas es de 0,1-0,2% y, de ellas, las graves se encuentran en el orden de 1/100.000 a 1/500.000 administraciones. Dillman J y colaboradores refieren 54 casos de reacciones alérgicas

en más de 78.000 administraciones, con una frecuencia en adultos del 0,07% (48 casos de 65.009 pacientes) y en niños de 0,04% (6 casos de 1.344).

De éstas, la mayoría fueron leves (40 casos: 74%), 10 fueron clasificadas como moderadas (19%) y sólo 4 como severas (7%). La American College of Radiology considera como **reacciones leves** al prurito, rash, urticaria, tos, congestión nasal, estornudos, leve edema en párpados o cara; como **moderadas**, la presencia de disnea, broncoespasmo, leve edema de laringe, taquicardia o bradicardia, hipertensión o hipotensión; y como **graves**, los casos de severo distrés respiratorio, convulsiones, falla cardíaca, angioedema progresivo.²⁰

Cabe mencionar que en pacientes que presentaron reacciones adversas, se destacan antecedentes de enfermedades respiratorias crónicas (en especial asma), enfermedades alérgicas y antecedentes de reacciones previas a medios de contraste iodados o con gadolinio.^{2,15,16,20}

Hasta fines de los años 90, **18 casos fatales** han sido reportados en relación al uso de gadopentato de dimeglumina. De ellos, 16 probablemente no estuvieron relacionados con la inyección del contraste. Diez de estos pacientes tenían enfermedad terminal avanzada. Uno falleció por infarto agudo de miocardio. Los 5 restantes tenían tumor primario o secundario cerebral, falleciendo a las 3-14 semanas tras la inyección.

Ciertamente, dos pacientes que padecían EPOC experimentaron shock anafilactoideo minutos luego del contraste y posterior deceso.¹⁵

La mayoría de estas reacciones alérgicas se presentan en forma inmediata, dentro de la media hora luego de su administración. En cambio, las reacciones retardadas son raras.

Si durante el procedimiento diagnóstico se presentan reacciones alérgicas, debe interrumpirse la inyección del contraste inmediatamente e instaurar el tratamiento específico. Se debe contar con materiales de resucitación (drogas, tubo endotraqueal, laringoscopio, esfigmomanómetro, monitoreo cardíaco, oxígeno) y personal entrenado para tratar y reconocer una reacción anafiláctica.^{15,16}

Fisiopatología de las reacciones alérgicas al gadolinio

Varios mecanismos han sido propuestos:^{15,16} fenómeno IgE dependiente, liberación de histamina de forma inespecífica, activación de sistemas enzimáticos (coagulación por vía intrínseca, precalicreína, fibrinógeno, prostaglandinas, leucotrienos) y alteraciones por hiperosmolaridad; aunque no se ha demostrado aún de forma fehaciente el fenómeno implicado en la génesis de la alergia a este compuesto.

Factores de riesgo

Se ha postulado como condiciones a un mayor riesgo de reacciones de adversas a: reacciones previas a medios de contraste iodados, asma severa, antecedentes de alergia a medicamentos, alimentos o sustancias de contacto, enfermedades asociadas como diabetes, hipertensión, deshidratación, feocromocitoma, masto-

citosis, disfunción hepática, cerebral, renal y cardiovascular, uso de betabloqueantes, IECA antidepresivos tricíclicos e IMAO.

Cabe destacar que, desde el punto de vista estructural, *no existe reactividad cruzada entre los medios de contraste con gadolinio y los medios iodados*, ya que son compuestos químicamente diferentes; los primeros son agentes que contienen átomos paramagnéticos, que incrementan la señal de imágenes captadas por el equipo de RMN.

Diagnóstico

No existen hasta el momento métodos de diagnóstico in vitro o in vivo confiables para detectar en forma anticipada los posibles pacientes que presentarán una reacción adversa a los medios de contraste con gadolinio.

A propósito, ha sido descrito en la literatura un caso de anafilaxia en una paciente femenina de 33 años luego de la administración de gadoterato de meglumina (Dotarem®). En el examen alergológico presenta, luego del acontecimiento, pruebas cutáneas de lectura inmediata –prick test e intradermorreacción– y test de liberación de histamina (TLH) en leucocitos positivas al gadoterato de meglumina. Dichos test (PCLI-TLH) fueron negativos con gadopentato de dimeglumina (Magnevist®).¹⁷ El artículo no expresa si se llevó a cabo prueba de provocación controlada con gadopentato de dimeglumina o si se lo utilizó como contraste alternativo.

Recientemente Hasdenteufel y cols., refieren tres casos de anafilaxia severa asociada a la primera exposición de gadoterato de meglumina. Al realizar los estudios alergológicos luego de la reacción (PCLI-TLH), éstos fueron positivos con los contrastes de estructura macrocíclica (gadoterato de meglumina, gadoteridol, gadobutrol) y negativos con las moléculas de cadena lineal (gadopentato de dimeglumina, gadodiamida, gadobenato de dimeglumina). Ello podría interpretarse que los pacientes alérgicos a medios de contraste de estructura macrocíclica tolerarían los agentes de contraste de cadena lineal, aunque esta aseveración aún no ha sido confirmada en la literatura internacional.^{21,22}

De los cinco casos presentados en el presente artículo, es llamativo el antecedente de reacción previa a MCRI en uno de los pacientes, y de asma bronquial en otro. Es necesario disponer de más datos para establecerlos fehacientemente como factores de riesgo. No obstante, y como una medida suplementaria de seguridad, algunos autores proponen en estos individuos el uso de premedicación con glucocorticoides y antihistamínicos antes de la administración de gadolinio.²

Sin embargo, Dillman y cols. prefieren evitar, en lo posible, la administración de medios de contraste con gadolinio en pacientes que previamente experimentaron una reacción severa o moderada a pesar de la premedicación.²⁰

En otro artículo, el mismo autor señala que de 78.353 inyecciones con gadolinio desde enero del 2001 a diciembre 2006, incluyendo un número no determinado de pacientes a los que se los había premedicado, sólo 9 pacientes experimentaron reacciones pseu-

doalérgicas a pesar del uso previo de corticoides y antihistamínicos. Seis eventos fueron leves y 3 moderados, la mayoría en mujeres.⁶ Dos tercios de los eventos ocurrieron en pacientes con historia de reacciones al gadolinio, y un tercio con antecedentes de episodios similares con MCRI.²³ Por lo antedicho, Dillman concluye que las reacciones adversas al gadolinio son infrecuentes y la mayoría de presentación leve a moderada.

Cabe aclarar que los 5 casos presentados en nuestro artículo son descriptivos de manifestaciones clínicas de reacciones anafilactoides, y no se pudo realizar test alergológicos para determinar si realmente presentan sensibilización, ya que no fueron oportunamente derivados al especialista en inmunología.

Conclusiones

La eficacia y seguridad de los medios de contraste con gadolinio ha sido demostrada, aunque en raras ocasiones pueden ocurrir reacciones anafilactoides.

Si bien en la literatura han sido individualizados muy pocos informes de reacciones severas con gadolinio, los datos sugieren que las esas reacciones son posibles y que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Por ello, las instalaciones de RMN deben contar con medidas de reanimación y personal entrenado para tratar y reconocer precozmente una reacción anafiláctica.

Antes de la indicación de RMN con medios de contraste con gadolinio, se deben tener en cuenta ciertos factores de riesgo, en especial antecedentes de reacciones previas a MCRI y enfermedades respiratorias crónicas como en nuestros casos presentados. Si bien falta de disponer de más datos, algunos autores plantean en estos pacientes el uso de premedicación con glucocorticoides y antihistamínicos.

Si bien el antecedente de reacción adversa previa a MCRI es considerado un factor de riesgo, *no existe reactividad cruzada entre los medios de contraste con gadolinio y MCRI, ya que son compuestos químicamente diferentes.*

Asimismo, *no existen hasta el momento métodos de diagnóstico in vitro o in vivo fiables para detectar en forma anticipada los posibles pacientes que presentarán una reacción adversa a los medios de contraste con gadolinio.*

Bibliografía

1. Strunk H, Shild H. Actual clinical use of gadolinium-chelates for non-MRI applications. *European Radiology* 2004;14:1055-1062.
2. Campos A, Alamar R, Castelló JV. Reacción anafilactoide por gadopentato de dimeglumina intravenoso en una resonancia magnética. *Medicina Clínica* Barcelona 1996;106(5):197.
3. Laboratorio Shering. Magnevist®. Gadopentato de Dimeglumina. <http://www.bayerscheringpharma.com.ar/upfiles/productos/MAGNEVIST.pdf>. Febrero 2006.
4. Radiological Society of North America, Inc. RadiologyInfo. Angiografía por resonancia magnética (ARM). <http://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm>. Diciembre 2005.
5. Tombach B, Heindel W. Value of 1.0 gadolinium chelates: review of preclinical and clinical data on gadobutrol. *European Radiology* 2002;12:1550-1556.

6. Sociedad Española de Radiología Médica. InfoRadiología. Angiografía por Resonancia Magnética. AngioResonancia. AngioRM. <http://www.inforadiologia.org/paginas/angiormn.htm>. 2004.
7. San Román JA, Soler Fernández R, y cols. Conocimiento básico necesario para realizar resonancia magnética en cardiología. Aplicación actual de resonancia magnética. Revista Española de Cardiología 2006;6:7-14.
8. Simoneto RC. Neuroimágenes en los tumores encefálicos malignos. Revista Neuroradiología. Vol. 2, n-4. <http://www.neuroradiologia.com/index.php>.
9. Alcántara D, M de la Fuente J. Agentes de contraste positivos en imagen por resonancia magnética para la diagnosis de cáncer. RevistaeSalud.com, Vol. 5, N° 17.
10. Olukotun AY, Parker JR, Meeks MJ, et al. Safety of gadoteridol injection: US clinical trial experience. Journal of Magnetic Resonance Imaging 1995; 5(1):17-25.
11. Shellock FG, Parker JR, Pirovano, G, et al. Safety characteristics of gadobenate dimeglumine: Clinical experience from intra- and interindividual comparison studies with gadopentetate dimeglumin. Journal of Magnetic Resonance 2006;24(6):1378-1385.
12. Chu WCW, Lam WWM, Metreweli C. Incidence of adverse events after IV injection of MR contrast agents In a Chinese population. Acta Radiologica 2000;41(6):662-666.
13. Tishiee S, Hoffman J. Anaphylactoid Reactios to IV gadopentetate Dimeglumina. American Journal of Neuroradiology (AJNR) 1990;11(6):1167.
14. Högström B, Kristoffersen DT, Lundby B, Svaland MG. Safety of gadodiamide injection in two different age groups. Journal of Magnetic Resonance Imaging 1996;6(1):255-257.
15. Jordan R, Mintz D. Fatal reaction to Gadopentetate Dimeglumine. American Roentgen Ray Society (AJR) 1995;164:743-744.
16. Tardy B, Guy C, Barral G, et al. Anaphylactic shock induced by intravenous gadopentetate dimeglumine. Lancet 1992;339(8791):494.
17. Beadovin E, Kanny G, Blanloeil Y, et al. Anaphylactic shock induced by gadoterate meglumine (Dotarem®). European Annals of Allergy and Clinical Immunology 2003;35(10):382-385.
18. Guerrero Lobo, CL. Fibrosis sistémica nefrógica en nefrópatas expuestos a gadolinio en estudios de resonancia magnética (Revisión Bibliográfica). Revista Médica de Costa Rica y CentroAmérica. 2008;45(586):335-339.
19. Penfield JG, Reilly RF. Nephrogenic systemic fibrosis risk: is there a difference between gadolinium-based contrast agents? Seminars in Dialysis 2008; 21(2):129-134.
20. Hasdenteufel F, Pharm H, Luyasu S, Renaudin JM, et al. Anaphylactic shock after first exposure to gadoterate meglumine: two case reports documented by positive allergy asseement. JACI 2008;121(2):527-528.
21. Hasdenteufel F, Pharm H, Luyasu S, Anaphylactic shock after first exposure to a macrocyclic gadolinium chelate. Hasdenteufel, JACI 2008;122(1):215-216.
22. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. American Journal of Roentgenol 2007;189:1533-1538.
23. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Allergic-like breakthrough reactions to gadolinium contrast agents after corticosteroid and antihistamine premedication. American Journal of Roentgenol 2008; 190:187-190.

Comité de Reacciones Adversas a Drogas

Las pruebas cutáneas con bencilpenicilina siguen siendo importantes en el diagnóstico de las reacciones inmediatas de hipersensibilidad a las penicilinas

Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins

A. Romano, L. Bousquet-Rouanet, M. Viola, F. Gaeta, P. Demoly, P.J. Bousquet

Allergy 2009;64:249-253

Comentario del Dr. Víctor Claudio Skrie. Especialista en Clínica Pediátrica (UNC). Especialista en Alergia e Inmunología (UNC). Médico del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Rep. Argentina

Resumen

Antecedentes. El hecho de que tanto Hollister-Stier como Allergopharma haya cesado la producción de penicilil-polilisina (PPL) y la mezcla de determinantes menores (MDM) en 2004, es un obstáculo importante en el diagnóstico de la hipersensibilidad a los β -lactámicos y puede producir consecuencias negativas.

Objetivo. Evaluar la contribución de las pruebas cutáneas con bencilpenicilina para el diagnóstico de la hipersensibilidad a penicilina mediada por IgE, con el fin de determinar cuánto podría compensar esta prueba cutánea la falta de disponibilidad de PPL y MDM.

Métodos. Se seleccionaron pacientes con antecedentes de reacciones inmediatas a penicilina y test cutáneo para uno o más reactivos de penicilina (PPL, MDM o bencilpenicilina), una o más penicilinas semisintéticas (ampicilina, amoxicilina o piperacilina) o ambos.

Resultados. Se seleccionaron en total 300 pacientes, 105 en el centro de Francia y 195 en los centros italianos. Las principales drogas responsables fueron la amoxicilina y ampicilina. La manifestación clínica más común fue la anafilaxia. Las pruebas cutáneas más frecuentemente positivas fueron con amoxicilina (188; 62,7%), ampicilina (151; 50,3%) y bencilpenicilina (111; 37,0%). Entre los 300 sujetos, 113 (37,7%) fueron positivos sólo para las penicilinas semisintéticas, 109 (36,3%) a ambas penicilinas semi-sintéticas y el clásico reactivo penicilina y 78 (26,0%) sólo a este último. En el último grupo, 64 (21,3% de los 300 sujetos) fueron positivos sólo a PPL y/o MDM y 14 (4,7%) a bencilpenicilina, de los cuales 8 (2,7%) fueron positivos sólo a este último.

Conclusiones. Las pruebas cutáneas con bencilpenicilina pueden compensar en parte la falta de PPL y de MDM. Por otra parte, puede aumentar ligeramente la sensibilidad del estudio diagnóstico alergológico y, por lo tanto, reducir el número de desafíos potencialmente peligrosos.

Comentario

Aunque las reacciones alérgicas a betalactámicos son las más frecuentes entre los antibióticos, su causa puede ser simplemente debida a su mayor uso, más que a su potencial inmunogénico. La incidencia de reacciones alérgicas a penicilina se cifra entre el 2 y el 3% y parece que la duración de los tratamientos previos no aumenta el riesgo de reacciones alérgicas. La incidencia de reacciones alérgicas graves es de 1 por 10.000 tratamientos y es aún menor por debajo de 12 años [1].

Los pacientes rotulados con alergia a la penicilina son generalmente tratados con antibióticos no beta-lactámicos. Debido a que el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro puede contribuir al desarrollo de la resistencia a los microorganismos y aumentar los costos de atención de la salud, se han considerado estrategias (incluida la prueba de dosificación, pruebas cutáneas y la desensibilización) para determinar qué pacientes son candidatos a la readministración de beta-lactámicos. Las reacciones alérgicas a cefalosporinas son mucho menos frecuentes, probablemente debido a su menor consumo. La atopia no parece ser un factor de riesgo en padecer reacciones alérgicas a estos compuestos [1].

Las pruebas cutáneas para penicilina detectan la presencia o ausencia de IgE específica para penicilina y predicen la probabilidad de reacciones alérgicas a la penicilina mediadas por IgE. Las prue-

bas cutáneas son utilizadas para determinar si un paciente con historia de una reacción alérgica puede tolerar la penicilina. Sólo el 60% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas a la penicilina han tenido una reacción alérgica cuando se administra penicilina nuevamente. Los resultados negativos de las pruebas cutáneas para el determinante mayor y los 3 determinantes menores de la penicilina tienen un valor predictivo negativo de 99% para el éxito en la tolerancia del paciente a la penicilina. La prueba con bencilpeniciloil-polilisina y con bencilpenicilina por sí sola, no detectará al menos el 10% de los pacientes alérgicos a la penicilina. El uso de una mezcla de bencilpenicilina y un determinante menor sin bencilpeniciloil-polilisina no detectarán entre el 25% y el 60%. Las pruebas cutáneas para amoxicilina ayudan a detectar alergia específica a las cadenas laterales. Los pacientes que se someten a pruebas cutáneas para penicilina antes de necesitar la terapia antibiótica tienen un bajo riesgo de resensibilizarse a la penicilina (3%). Las reacciones alérgicas sistémicas a la penicilina por las pruebas cutáneas son bajas: se produjeron en 0,12% en un gran estudio de 1.710 pacientes.

Las pruebas cutáneas demuestran un alto rango de seguridad y eficacia para el diagnóstico de alergia a la penicilina en pacientes con reacción dudosa a betalactámicos [2].

Los pacientes con pruebas cutáneas positivas para penicilina deben recibir antibióticos alternativos de ser posible. Sin embargo, cuando uno de los antibióticos beta-lactámicos es el único antibiótico indicado, o cuando un paciente no está en condiciones de someterse a pruebas cutáneas para penicilina, podría intentarse la desensibilización a los antibióticos.

La fiabilidad de las pruebas cutáneas en el diagnóstico de alergia a la penicilina se ha estudiado en 86 adultos y 167 niños con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad posible a la penicilina. Las pruebas cutáneas se realizaron con el determinante antigénico

principal de bencilpenicilina y los factores determinantes menores de bencilpenicilina, ampicilina, cloxacilina, meticilina y cefalotina. La frecuencia global de reacciones cutáneas positivas fue del 11,5%. Entre los pacientes con reacciones cutáneas positivas, alrededor de la mitad tenía antecedentes de reacciones inmediatas o acelerada a las penicilinas, pero 2 de 11 adultos y 50% de los niños en este grupo tenía una historia de exantema maculopapular de comienzo tardío. Se observó una baja frecuencia de reacciones cutáneas positivas cuando hubo un largo intervalo de tiempo entre los tiempos de reacción clínica y pruebas de la piel. De 169 pacientes que reaccionaron negativamente a la prueba cutánea que recibieron un desafío de las drogas específicas, sólo dos manifestaron urticaria leve, lo que indica la fiabilidad de las pruebas de la piel en la predicción de alergia a la penicilina. Los determinantes mayores y menores de bencilpenicilina fueron los reactivos más útiles. Una quinta parte de los pacientes con hipersensibilidad a la penicilina se habría perdido si el determinante principal de la bencilpenicilina sólo se había utilizado para la prueba cutánea. El uso adicional de los factores determinantes menores de los derivados de la penicilina, sin embargo, no aumentó sustancialmente la fiabilidad clínica del procedimiento de prueba cutánea [3].

Bibliografía

1. Yates AB. Manejo de pacientes con historia de alergia a antibióticos B-lactámicos. *Am J Med* 2008; 121: 572-576.
2. López Tiro JJ, Orea Solano M, Flores Sandoval G, Flores Sandoval G, Gómez Vera J. Pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores en pacientes con alergia dudosa a la penicilina. *Alergia Méx* 2001; 48(3):80-87.
3. Warrington RJ, Simons FE, Ho HW, Gorski BA. Diagnosis of penicillin allergy by skin testing: the Manitoba experience. *Can Med Assoc J* 1978; 118(7): 787-791.

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 completarse 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 generados 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 entorno 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.

Texto

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.

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 origina-

les. 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 una copia de la carta al autor del artículo referido, con el propósito de dar oportunidad en el mismo número de edición de la carta, de contestar o comentar la consulta o la 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.
- Afiliaciones 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.