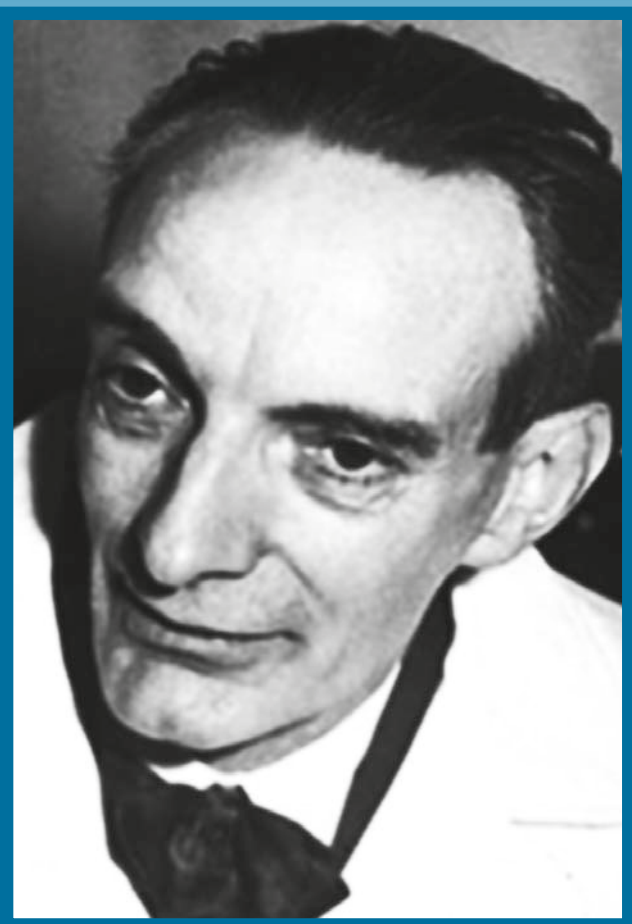


Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 44 - Número 2 - Año 2013



EDITORIAL

Trabajos destacados en este número

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Antihistamínicos. Parte I - Historia y características de los receptores histaminérgicos

ARTÍCULOS ORIGINALES

Toxocarosis: seroprevalencia y contaminación ambiental en dos comunas periurbanas de la ciudad de Córdoba, Argentina

Evaluación clínico-nutricional y del funcionamiento familiar en niños con alto nivel de riesgo de padecer inmunodeficiencia primaria

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



Vías Respiratorias

NEUMOTIDE

FLUTICASONA + SALMETEROL
ANTIINFLAMATORIO + BRONCODILATADOR



Acción Conjunta

Mayor Control*^{1;2}

Mejora los síntomas^{1;2}

Mejora la función pulmonar^{1;2}

Mejora los índices de calidad de vida^{1;2}

Presentaciones:

- Neumotide 125/25 mcg con aerocámara
Envases con 120 dosis
- Neumotide 50/25-125/25-250/25 mcg
Envases con 120 dosis

*vs. el uso de corticoides inhalatorios en monoterapia.

Referencias: 1) GINA report. Global Strategy for asthma Management and prevention 2009 (Update). www.ginasthma.org
2) McKeage K., Keam S. Salmeterol/Fluticasone propionate. A review of its use in asthma. *Drugs*. 2009. 69(13): 1799-1828.

Para obtener información completa para prescribir,
solicítarla al Departamento Médico de Laboratorios Phoenix.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809, Los Polvorines
(B1613AUE), Pcia. de Buenos Aires. Tel: 4489 8526 / Fax: 4489 8521
e-mail: info@phoenix.com.ar

VR3 26-06-10

www.phoenix.com.ar

Respiro
on line 
visite www.respiroonline.com.ar

Laboratorios

PHOENIX
Compromiso por la Salud



Alenys[®]

furoato de fluticasona

Alivia los síntomas
nasales y oculares
de la rinitis alérgica¹⁻⁴

1. Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S *et al.* Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy* 2007; 62:1078-1084.
2. Martín BG, Ratner PH, Hampel FC *et al.* Optimal dose selection of fluticasone furoate nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(2):216-25.
3. Haiser HB, Naclerio RM, Given J *et al.* Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1430-1437.
4. Ratner P, Andrews C, van Bavel J *et al.* Once-daily fluticasone furoate nasal spray (FF) effectively treats ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis (SAR) caused by mountain cedar pollen. *USAN approved name. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (Supp 1):S231.



La información de prescripción completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. Carlos Casares 3690 - B1644BCD -Victoria- Buenos Aires Tel.: 4725-8900. Este material está destinado exclusivamente para uso profesional de los médicos.



Regale aire
usted puede hacerlo

¿Por qué esperar para mejorar las expectativas de sus pacientes asmáticos?

La información para prescribir completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A.



GlaxoSmithKline

Carlos Casares 3690 (B1644BCD) Victoria
Buenos Aires. Tel (011) 4725-8900
700302161 DM 4948 B 17/08/11

Este material está destinado exclusivamente para uso profesional de los médicos.

SERETIDE[®]
salmeterol/propionato de fluticasona



AAIC

Editores

Germán D. Ramón, Iris V. Medina

Editores Asociados

Julio C. Orellana, Gabriel Gattolín

Secretarios de Redacción

Roberto Gustavo Serrano, Adrián Kahn, Gabriel O. Benhabib

Comité Consultivo

Guillermo Docena (La Plata, Argentina)

René Bailleau (Mar del Plata, Argentina)

Carlos D. Crisci (Rosario, Argentina)

Hugo E. Neffen (Santa Fe, Argentina)

Mario Sánchez Borges (Caracas, Venezuela)

Oscar Bottasso (Rosario, Argentina)

Marcelo Ocampo (La Plata, Argentina)

Luis Caraballo (Cartagena, Colombia)

Miguel Bergna (Buenos Aires, Argentina)

Ricardo Saranz (Córdoba, Argentina)

Daniel Colodenco (Buenos Aires, Argentina)

Leonardo Greiding (Buenos Aires, Argentina)

María Antonieta Guzmán (Chile)

Victoria Cardona Dahl (España)

Enrique Fernández Caldas (España)

Martin Bózzola (Buenos Aires, Argentina)

Claudio Parisi (Buenos Aires, Argentina)

Alfredo Gandur (Mendoza, Argentina)

Ardusso Ledit (Rosario, Argentina)

Jorge Quel (USA)

Diego Camp (Córdoba, Argentina)

Adriana Marcipar (Rosario, Argentina)

Alejandro Lozano (Córdoba, Argentina)

Jorge F. Máspero (Buenos Aires, Argentina)

Ricardo Del Olmo (Argentina)

Juan Carlos Muiño (Córdoba, Argentina)

Laura Barrionuevo (Bahía Blanca, Argentina)

Ignacio Ansotegui (España)

Juan F. Schuhl (Montevideo, Uruguay)

Alfonso Cepeda (Colombia)

Esta publicación es propiedad de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.

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*

Afiliada a la International Association of Allergy and Clinical Immunology y a la European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

Moreno 909 | (C1091AAS) 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.

Piedras 1333 2° C (C1240ABC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina

tel/fax (5411) 4362-1600 | e-mail info@publat.com.ar | <http://www.publat.com.ar>

ProAir BRONQUIAL

fluticasona - salmeterol

Plenitud Respiratoria



CAPSULAS PARA INHALACION

Proair Bronquial 250/50: envase conteniendo 60 cápsulas duras con polvo para inhalar más aplicador.

Proair Bronquial 500/50: envase conteniendo 60 cápsulas duras con polvo para inhalar más aplicador.

Descuento
PAMI 60%

AEROSOL

Proair Bronquial 125/25: envase conteniendo aerosol dosificador con 120 dosis.

Proair Bronquial 250/25: envase conteniendo aerosol dosificador con 120 dosis.

Producto en
IOMA

Descuento
PAMI 60%

VALE+
SALUD



Juntos para restablecer y preservar la salud de sus pacientes

Montpellier

TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA
www.montpellier.com.ar

• Calidad • Tecnología • Innovación
• Servicio • Compromiso

Sumario

EDITORIAL

Trabajos destacados en este número 38

In this issue

Dra. Mónica S. De Gennaro

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Antihistamínicos. Parte I - Historia y características de los receptores histaminérgicos 39

Antihistamines. Part I - History and characteristics of histaminergic receptors

Pablo A. Fasano

ARTÍCULOS ORIGINALES

Toxocariosis: seroprevalencia y contaminación ambiental en dos comunas periurbanas de la ciudad de Córdoba, Argentina 48

Toxocariosis: seroprevalence and environment contamination in two periurbana communities of Córdoba City, Argentina

Vanina N. Marini, Miguel A. Orsilles, Haydeé T. Varengo

Evaluación clínico-nutricional y del funcionamiento familiar en niños con alto nivel de riesgo de padecer inmunodeficiencia primaria 55

Family functioning, nutritional and clinical assessment of children with high risk of primary immunodeficiency

Alain R. Rodríguez-Orozco, Jesús Arellano-Garibay, Leticia Duarte-Pedraza, Carlos Gómez-Alonso, María D. Mogica-Martínez

REGLAMENTO

Reglamento y normas para la presentación de artículos 62

Trabajos destacados en este número

In this issue

Presentamos en este número el trabajo descriptivo observacional de la Dra. Vanina N. Marini y colaboradores "Toxocariosis: seroprevalencia y contaminación ambiental evaluadas en dos comunas periurbanas de la ciudad de Córdoba, Argentina". La toxocariosis es una infección zoonótica cosmopolita causada por los nemátodos parásitos *Toxocara canis* y *Toxocara cati*, provenientes de perros y gatos, respectivamente. En Argentina, las cifras reales de prevalencia de infección no se conocen con exactitud por tratarse de una patología que no es de notificación obligatoria y por la existencia de casos asintomáticos. Sin embargo, constituye un problema importante para la Salud Pública. Los resultados observados en el presente trabajo revelan la presencia de reacciones cruzadas en pruebas inmunoenzimáticas utilizadas para la detección de anticuerpos específicos anti *Toxocara sp.*, motivo por el cual se resalta la importancia del uso de técnicas confirmatorias con especificidad adecuada para valorar la prevalencia de esta infección.

También se publica en este número una evaluación clínico-nutricional y del funcionamiento familiar en niños con alto nivel de riesgo de padecer inmunodeficiencia primaria, trabajo a cargo del Dr. Alain R. Rodríguez Orozco y su grupo de colaboradores. Es un estudio transversal con grupos comparados que muestra diferencias en el funcionamiento familiar y factores de riesgo relacionados con infección y predisposición a ella entre los niños con puntaje PRIDE ≥ 25 y aquellos con puntaje < 25 .

Se incluye, a modo de revisión, la primera parte de una puesta al día sobre antihistamínicos que son de gran utilidad en la cotidianidad de la práctica clínica de nuestra especialidad. Esta revisión está a cargo del Dr. Pablo Fasano.

Esperamos que todos los temas abordados en este número de la *Revista Archivos* sean de vuestro interés para que esta siga siendo una herramienta de consulta y actualización científica permanente.

Dra. Mónica S. De Gennaro

Past President - AAAeIC



alerpriv D
LORATADINA PSEUDOEFEDRINA

El descongestivo y antialérgico de las vías aéreas superiores

Presentaciones

Comprimidos recubiertos: envase conteniendo 10

Jarabe: envase conteniendo 50 ml

VALE+
SALUD



PAMI 50%

Montpellier
TRADICIÓN Y AVANCE EN LA TERAPIA ARGENTINA
www.montpellier.com.ar

Antihistamínicos

Parte I - Historia y características de los receptores histaminérgicos

Antihistamines.

Part I - History and characteristics of histaminergic receptors

Pablo A. Fasano

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(2):39-47

RESUMEN

Los antihistamínicos han sido usados durante los últimos 50 años y se han convertido en los medicamentos de mayor prescripción en el mundo.

En este artículo se revisa el desarrollo de nuestro conocimiento referente a la histamina en el transcurso del siglo, como mediador biológico almacenado y liberado mayormente por los basófilos y mastocitos; mediador biológico situado en diferentes tejidos corporales, y otras células, con un papel fisiológico fundamental en el control de la secreción de ácido gástrico y un papel fisiopatológico en una gama de trastornos alérgicos.

La síntesis y estudios farmacológicos de agonistas y antagonistas selectivos han establecido la existencia de cuatro tipos de receptores de histamina y antagonistas de ellos, que han encontrado muy importantes aplicaciones terapéuticas.

Debido al aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas según el Libro Blanco de Alergia (WAO), se deben crear normas que promuevan el uso de los antihistamínicos de manera adecuada y racional. De esta manera, la correcta elección debe ser realizada de acuerdo a su eficacia, tolerabilidad, seguridad, grupo etario, situaciones y precauciones particulares en pacientes con algún riesgo incrementado.

El crear normas que promuevan una práctica terapéutica óptima o uso racional de dichos medicamentos. Elegirlos de acuerdo a su eficacia, tolerabilidad, seguridad, grupo etario, situaciones y precauciones especiales en pacientes portadores de ciertas enfermedades de riesgo a utilizarlos.

Palabras claves: histamina, receptores de histamina, antihistamínicos, farmacología.

Introducción

La rinitis alérgica afecta al 10-30% de los adultos y al 40% de los niños,¹ y es la enfermedad cuyos síntomas han sido históricamente controlados y paliados con el uso de varias generaciones de antihistamínicos.

La historia y la ciencia han redactado las bases que hoy nos permiten elegir cuál de todos ellos será más conveniente a la hora de instaurar nuestro plan terapéutico.

Es esencial promover la práctica terapéutica óptima y el uso racional de los antihistamínicos.

Conocer las propiedades y características más importantes de los antihistamínicos, ya que son consumidos en alta proporción por la población mundial, son de fácil acceso y costos, se prestan a automedicación y algunos son componentes de antigripales u otros medicamentos de venta libre.

La OMS, en su *Conferencia de Expertos en Uso Racional de Medicamentos* (URM), realizada en Nairobi en 1985, definió el URM como: “la situación en que el paciente recibe la medicación apropiada a su necesidad clínica, en las dosis correspondientes con sus requerimientos individuales, por un período adecuado de tiempo, y al menor costo para él y su comunidad”.

Era histamínica

En los comienzos, hacia 1907, se produjeron los primeros avances en la historia respecto de este tema, con el descu-

Especialista universitario en Inmunología Clínica-Alergia e Inmunología-Medicina Interna. Docente Alergia-Inmunología, Cátedra Medicina y Cirugía de la UnCo. Presidente de la SAAIS. Neuquén, Argentina.

Correspondencia: alergofas@gmail.com

brimiento, en calidad de “curiosidades químicas”, de dos compuestos que se sintetizaron paralelamente:

1. β -aminoetilimidazol o histamina
2. Acetilcolina (ACh)

Hace casi 100 años (1910-1919), Dales H y Laidlaw P² y sus colegas de los Laboratorios Wellcome aislaron unas sustancias que estimulaban el útero, contenidas en los extractos del cornezuelo del centeno como contaminante por acción bacteriana.

Esa sustancia H (así se llamó a aquella sustancia que hoy día se denomina histamina), luego de realizada una serie innovadora de experimentos para explorar sus acciones biológicas, demostró tener un efecto estimulante sobre el músculo liso del intestino y las vías respiratorias, vasodilatación y estimulación de la contractilidad cardíaca e inducción de un síndrome similar al shock cuando se inyectaba en animales.

Popielski (1920-1924) demostró que la histamina tenía un marcado efecto estimulante en la secreción de ácido en el estómago de perros.

En 1924, Lewis y Grant describieron la clásica “triple respuesta” a la histamina, que consiste en una mancha de color rojo debido a la vasodilatación y una roncha consecuencia del aumento de la permeabilidad e inflamación debida a un reflejo axonal.

En el 1927, Best, Lewis y otros aislaron la sustancia H de muestras frescas de hígado y pulmón, y reconocieron que era un constitutivo natural (endógeno) resultante de una amina presente en todos los tejidos; se la denominó “histamina”, a partir de la raíz griega “*histos*”, que significa tejido. Acumularon pruebas de que las células de la piel después de estímulos lesivos liberaban una sustancia H incluida en la reacción Ag-Ac.

Posteriormente se demostró la liberación de histamina en asociación con la reacción anafiláctica mediante dosis que muestran su presencia aumentada en el contenido de tejido pulmonar antes y después del shock. Del mismo modo, el aumento marcado del contenido de histamina en sangre después de la anafilaxia era suficiente para explicar dicho shock.

Era metabolismo de histamina - Origen y destino

El origen y el destino de la histamina en el cuerpo se ha estudiado extensamente durante el período de 1956 por Schayer,⁶ quien advirtió que la histamina se forma a partir de la L-histidina por la acción de la enzima histidina descarboxilasa y los inhibidores específicos de esta enzima, tales como la histamina α -fluorometil.

Hay dos vías principales para el catabolismo de la histamina:

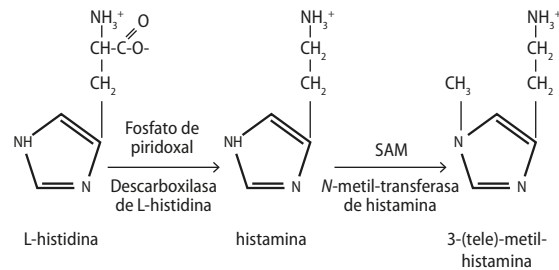


Figura 1. Síntesis y catabolismo de la histamina. Es el producto de la descarboxilación del aminoácido L-histidina, reacción catalizada por la enzima descarboxilasa de histidina. Es catabolizada por la N-metiltransferasa de histamina, que la convierte en el metabolito inactivo 3-(tele)-metil-histamina. SAM: S-adenosil-metionina.

En ellas intervienen las enzimas diaminoxidasa e histamina-metiltransferasa. El estudio de la vía fue facilitado en gran medida por la disponibilidad de un inhibidor potente y altamente específico de la diaminoxidasa, la aminoguanidina.

La vida media de la dosis farmacológicamente activa de histamina es menor de 10 segundos en la rata y de 20-30 segundos en el perro.

Los primeros estudios de determinación de los niveles de histamina utilizaron bioensayo, pero posteriormente se emplearon técnicas fluorométricas y radioenzimáticas.

Resumiendo, la histamina es una amina vasoactiva primaria derivada del imidazol, hidrofílica, de la familia de las aminas biógenas. Su estructura consiste en un anillo imidazol y un grupo amino unido a él por dos metilenos. En forma más descriptiva, estructuralmente la histamina [2-(4-imidazolil) etilamina] tiene un anillo imidazol y un grupo etilamino como cadena lateral (**Figura 1**).

A nivel periférico, la histamina es sintetizada por mastocitos, basófilos, linfocitos, plaquetas, células enterocromafines de la mucosa gástrica, células epidérmicas y neuronas del SNC.

Se sintetiza a partir de la histidina gracias a la L-histidina descarboxilasa.

Atraviesa de manera poco eficaz la barrera hematoencefálica, por lo que la histamina presente en el SNC proviene de las neuronas histaminérgicas y en menor proporción de los mastocitos locales.

Se distribuye en la mayoría de los tejidos excepto en el plasma y líquidos corporales, y se deposita y almacena en mastocitos y basófilos.

Dentro de las funciones esenciales, podemos actualmente considerar (**Tabla 1**):

1. Modulador de la inflamación y de la respuesta inmune,⁴ tanto en condiciones normales como patológicas (**Tabla 1 y 2**).

Tabla 1. La función de la histamina en la inflamación alérgica y modulación inmune.

RH1	RH2	RH3	RH4
↑ liberación de H y otros mediadores ↑ expresión de moléculas de adhesión celular y quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos ↑ capacidad de presentación Ag en las CPA Actividad coestimuladora en células B. Bloqueo inmunidad humoral e IgE, inducción de inmunidad celular (TH1), IFN, autoinmunidad	↓ de quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos ↑ IL-10 Supresión de IL-12 Desarrollo de TH2 o tolerancia inducida por células dendríticas	Probable // relacionada en inflamación neurogénica actividad proinflamatoria, ↑ actividad de la CPA Supresión de células y citoquinas TH2 Rol indirecto en alergia, autoinmunidad y rechazo de trasplante	↑ calcio citosólico y quimiotaxis de eosinófilos humanos ↑ IL-16 Inducción de inmunidad humoral y supresión de inmunidad celular

RH: receptor histaminérgico

Tabla 2. RH1, RH2, RH3, posible función inmunomoduladora.

- **la activación de RH1** ↑ la adhesión y quimiotaxis de los eosinófilos y los neutrófilos
- la producción de superóxido en Eo
- ↑ la expresión de **R** a factores del **C'** como C3b
- favorece la proliferación de las LT y B
- favorece las respuestas tipo Th1
- las células endoteliales también expresan RH1 y su activación ↑ la expresión de moléculas de adhesión como la **molécula de adhesión intracelular-I** (ICAM-1), la **molécula de adhesión vascular I** (VCAM-1) y la **selectina P**
- ↓ de la inmunidad humoral y la estimulación de la producción de IgE
- los leucocitos **expresan RH2** y la estimulación de estos **R reduce la activación, quimiotaxis y desgranulación** de los **N** y **Eo**
- en los monocitos y las **DC**, la **activación de RH2 suprime** la producción del **TNF-α** y de la **IL-12**, y ↑ la producción de la **IL-10**, la (-) de las respuestas Th1, efecto opuesto al generado por activación de los RH1
- (-) la síntesis de Ac en los LB, la proliferación de LT y la inmunidad celular
- **la activación del RH3** (-) la liberación de citoquinas por macrófagos alveolares, mastocitos y **DC**
- **la activación de los RH4** promueve la quimiotaxis de los mastocitos, **Eo** y **DC** por movilización de Ca^{2+} intracelular; sin efecto en la desgranulación, la **polimerización de la actina, cambios en la morfología celular** y en la **expresión de moléculas de adhesión**, eventos requeridos para la migración celular
- induce **cambios en la localización tisular de los mastocitos**, lo que explicaría la redistribución de estas células en la mucosa nasal observada en la rinitis alérgica
- los agentes quimiotácticos, como el **CXCL12**, pueden potenciar la respuesta funcional inducida por estimulación de los **RH4**

RH: receptor histaminérgico. R: receptor. C': complemento. N: neutrófilos. Eo: eosinófilos. DC: células dendríticas.

Tabla 3. Función de la histamina en el sistema nervioso central.

H1	H2	H3	H4
• ciclo del sueño y vigilia • consumo de alimentos • regulación de la temperatura • comportamiento de las emociones, agresividad, locomoción, memoria y aprendizaje	Neuroendocrino	Heterorreceptor presináptico: ↓ de la síntesis y liberación de histamina, dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina	No bien definido

2. Neuromodulador; participa en la regulación de (Tabla 3):

- el ciclo sueño-vigilia,
- la ingestión de agua y alimento,
- las conductas motora y sexual,
- el aprendizaje,
- la memoria.

El cerebro fue uno de los últimos órganos en los que se identificaron receptores de histamina. Esto fue en parte porque la histamina sistémicamente no pasa a través de la barrera hematoencefálica y se cree que la función de los receptores de histamina en el cerebro es responder a la acción del mediador liberado endógenamente.

Posteriormente, las neuronas histaminérgicas se identificaron en varias áreas del cerebro. Schwartz⁵ y sus colegas, en 1975, utilizaron técnicas generando lesiones para predecir la existencia de receptores histaminérgicos en neuronas. Por lo tanto, las lesiones unilaterales del haz prosencefálico medio en el hipotálamo lateral dieron como resulta-

do la disminución de la actividad histidina descarboxilasa (HDC) (utilizado como un marcador de las neuronas de histamina) en varias regiones del cerebro anterior ipsilateral de rata.

La existencia de las neuronas histaminérgicas se confirmó mediante técnicas de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos anti-HDC por Watanabe et al.⁶ en 1984.

Neuronas histaminérgicas se localizan en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, la región de las principales áreas del cerebro que están implicadas en muchas funciones, incluyendo la regulación de los procesos de sueño/vigilia, la alimentación y la memoria. La existencia de los receptores H1 subyace a los efectos sedantes de muchos de los antagonistas H1 clásicos, incluso a dosis terapéutica (Tabla 3).

Era antihistamínica

La motivación producida por la evidencia de que la histamina jugaba un papel activo en la alergia y la anafilaxia sir-

vió de estímulo para la búsqueda de compuestos capaces de contrarrestar los efectos patológicos de aquella, iniciada en el Instituto Pasteur de París, en la década de 1930, cuando estaba trabajando Daniel Bovet.

Él tenía acceso al banco de compuestos de Fournau y, como declaró en su conferencia Nobel: “teniendo en cuenta el número de características que la histamina, la acetilcolina y la adrenalina tienen en común, buscamos un antagonismo comparable al exhibido por los compuestos simpaticolíticos hacia epinefrina y por los compuestos parasimpaticolíticos hacia la acetilcolina”.

El primer compuesto reportado como un antihistamínico por Ungar, Loro y Bovet fue el benzodioxan adrenolítico, piperoxan (933 F), en 1937, que bloqueó el efecto de la histamina en el íleon del cobayo. Esto fue seguido poco después por el informe de Bovet y Staub (1937)⁷ de éteres fenólicos estructuralmente relacionados, como el éter (929 F) timol, la sustancia **2-isopropil-5-metilfenoxil-dietilamina** que protegía el conejillo de indias de los efectos letales de la anafilaxia inducida por histamina. El último compuesto ha demostrado ser demasiado tóxico para el desarrollo clínico, pero la sustitución del oxígeno del éter por un grupo amino condujo al descubrimiento de derivados de anilina etileno diamina.

Por su trabajo en antihistamínicos y curares, Bovet fue galardonado con el Premio Nobel 1957 de Fisiología o Medicina.

Así, en la década de 1940, los antagonistas de los receptores H1 (“los antihistamínicos”) produjeron y aún proporcionan un tratamiento sintomático valioso para enfermedades alérgicas como la fiebre del heno, que actualmente denominamos rinitis. A finales de los años 1970 y 1980, los antagonistas de los receptores H2 revolucionaron el tratamiento de la úlcera péptica y otras enfermedades relacionadas con el ácido gástrico. Los antagonistas de los receptores H3, aunque disponibles desde 1987, no han encontrado una función terapéutica tan rápidamente. Sin embargo, el descubrimiento de los derivados del nonimidazole⁸ como antagonistas de H3 ha proporcionado fármacos utilizados en ensayos para la obesidad y una variedad de trastornos del sistema nervioso central, tales como la memoria, déficits de aprendizaje y epilepsia. Por último, el más reciente, en 1999 fue descubierto el receptor H4 que promete el potencial de proporcionar fármacos que actúan sobre el sistema inmunológico con posibles aplicaciones en el asma y la inflamación.

El trabajo en compuestos anilino fue seguido en Francia en colaboración con Rhône-Poulenc y de forma independiente, durante los años de la Segunda Guerra (1939-1945), por los investigadores en los EE.UU.

El primer antihistamínico para ser utilizado en el hombre en 1942 fue Antergan™ (phenbenzamine, RP 2339), pero

fue reemplazado posteriormente por Neoantergan™ (mepiramina, pyrillamine, RP 2786), aún en uso por vía tópica para contrarrestar los efectos indeseables de la liberación de histamina en la piel.

Otros antihistamínicos continuaron, como difenhidramina (Benadryl™), tripelenamina, clorfeniramina y prometazina. Después de 1945, estos antihistamínicos fueron ampliamente utilizados en el tratamiento de diversos trastornos alérgicos tales como la rinitis alérgica y la urticaria. Sin embargo, los efectos secundarios no eran infrecuentes y la sedación fue un inconveniente para su uso, aunque algunos efectos secundarios fueron puestos a buen uso, por lo que los antihistamínicos como ciclizina (Marzine™) y difenhidramina en su forma de 8-cloroteofilinato (Dramamine™) se utilizan sobre todo como antieméticos para el mareo.

Era receptores de histamina

Receptores H1 - El comienzo

Estos receptores fueron los primeros en ser identificados, al estudiarse la participación de la histamina en respuestas alérgicas.

Pertencen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos).⁹ En los 90, un punto a destacar fue el establecimiento de la adenilato ciclasa / AMP cíclico como principal sistema de segundo mensajero de la acción de la histamina en los receptores H2 (Hill et al., 1997).¹⁰

Sorprendentemente, en esta década se estableció que la activación del receptor de la histamina H1 lleva a la acumulación de fosfato de inositol con movilización de calcio intracelular.

En ambos subtipos de receptores de histamina, esta actúa a través de las proteínas G, pero en el caso del receptor H1, probablemente está relacionada con la familia Gq/11, mientras que los receptores H2 de la histamina son generalmente aceptados para actuar a través de la familia de Gs de proteínas G.

Los receptores de histamina actualmente conocidos (H1, H2, H3 y H4) son los miembros de la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR), una familia con transducción de señales extracelulares a través de las proteínas G –Gq, Gs, Gi/o y G12/o, respectivamente– y muestran actividad constitutiva, es decir, actividad espontánea en ausencia de agonista, y, en estas circunstancias, los antagonistas pueden ser reclasificados como agonistas inversos (Hough LB, 2001).¹¹

Hoy sabemos que los receptores H1 se encuentran en neuronas, músculo liso (vascular, respiratorio y gastrointestinal), neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y B, células epiteliales y endoteliales.

Tabla 4. Clonación del receptor.

Receptores H1	Receptores H2/anti-H3	Receptores H3	Receptores H4
Descrito en 1966 por Ash y Schild. Clonado en 1993.	Descrito en 1972 por Black y cols.. Clonado en 1991.	Descrito en 1983 por Arrang y cols. Clonado en 1999 por Lovenberg y cols..	Descrito en 1994. Clonado en 2000.
Expresión del receptor Músculo liso bronquial (vía aérea, vascular), SNC (incluye neuronas postsinápticas), gastrointestinal, células endoteliales, médula de glándula suprarrenal.	Expresión del receptor Gastrointestinal (incluye células parietales del estómago), músculo liso, útero, células T reguladoras, SNC postsináptico, corazón.	Expresión del receptor Cerebro y músculo liso bronquial. Alta expresión de neuronas histamínicas y baja en otros sitios, SNC y nervios simpáticos y parasimpáticos	Expresión del receptor Alta expresión en médula ósea y células hematopoyéticas periféricas y baja en otros sitios (pulmón, hígado, bazo)
"Blanco de acción de los antihistamínicos"			

Entre sus funciones conocidas están la regulación de la proliferación celular y la diferenciación, la hematopoyesis, el desarrollo embrionario, la regeneración y cicatrización de heridas, así como un papel destacado en la neurotransmisión del sistema nervioso central.

Tienen actividad anticonvulsivante y contribuyen a la regulación del alerta y la atención, la cognición, el aprendizaje, la memoria y el ritmo circadiano de sueño-vigilia.

Receptores H1 de la histamina - El target en alergia.

La estimulación periférica del RH1 (Pr-RH1) de la histamina por lo general conduce a los síntomas de alergia, por ejemplo, en el caso de la rinitis alérgica, los principales síntomas son estornudos, rinorrea nasal y ocular, prurito y obstrucción nasal, mientras que en el caso de la urticaria, los síntomas principales son ronchas, erupciones, prurito y en ocasiones angioedema.

El primer radioligando descrito para la identificación del RH1 fue la [3H]-mepiramina

La histamina en este receptor desencadena la triple respuesta de Lewis:

1. Eritema central
2. Edema
3. Eritema periférico con palidez central

El **eritema** es provocado por la vasodilatación de arteriolas, metaarteriolas y capilares, que ocasionan enrojecimiento cutáneo y llevan a una disminución de la resistencia vascular periférica con caída de la presión arterial.

El aumento de la permeabilidad vascular lleva a la extravasación de líquido y proteínas plasmáticas, y provoca **edema**. El **prurito** se debe a la estimulación activa de terminales nerviosas libres de fibras C no mielinizadas.

Los antihistamínicos clásicos antagonizan los efectos de la histamina en una variedad de músculos lisos, aunque pusieron de manifiesto que algunas de las acciones de la histamina eran refractarias a la inhibición por estos fármacos. En los estudios *in vitro* se demostró la capacidad de la histamina para aumentar la frecuencia cardíaca e inhibir la contracción del útero de rata, y que no fue posible bloquearla con mepiramina y fármacos relacionados.

Del mismo modo, se demostró que la secreción gástrica estimulada por histamina era insensible a tres diferentes antihistamínicos (Ashford et al., 1949).¹²

Folkow et al. (1948)¹³ encontraron que la respuesta vasodilatadora a dosis más bajas de histamina en el gato anestesiado podría ser antagonizada por Benadryl, pero las dosis más altas eran completamente refractarias, y esto llevó a los autores en el resumen de su artículo a sugerir, por primera vez, que hay dos tipos de receptores sensibles a una sola histamina, de los cuales solo uno puede ser bloqueado por compuestos como Benadryl y compuestos relacionados.

Un año antes de la obra de Folkow, se publicó un artículo en el *British Journal of Pharmacology* por Schild (1947), que contribuyó considerablemente al análisis de poblaciones de receptores de histamina. En él se describe el desarrollo de una nueva escala para medir el antagonismo de drogas: **el valor pA2**.

En la introducción al documento, Schild afirmó que, cuando la actividad de un nuevo medicamento o fármaco antagonista tiene que ser definida en términos de alguna otra droga o de algunos de sus propios efectos, los resultados no son igualmente reproducibles ya que la actividad aparente varía en experimentos sucesivos pese a que las condiciones se mantengan tan constantes como sea posible. En estas circunstancias, las dificultades en la comparación de los resultados de un laboratorio con otro se agravan por la multiplicidad de los métodos utilizados y con frecuencia por la falta de información de su variabilidad, lo cual se aplica particularmente a los métodos de expresar el antagonismo de drogas. Esta medición apoya firmemente el concepto de la existencia de al menos dos receptores distintos de la histamina, ya que el valor de la mepiramina necesaria para antagonizar el efecto cronotrópico positivo de la histamina sobre el corazón de cobayo difería del que se obtiene en contra de la respuesta contráctil del íleon de cobayo.

Receptores H2 de la histamina

Las acciones farmacológicas de la histamina continuaron como objeto de estudio. En particular, Code et al. (1956)¹⁴ estudiaron intensamente su efecto estimulante sobre la secreción de ácido gástrico y llegaron a la conclusión de que esta acción no era simplemente un fenómeno farmacológico. Aunque la histamina tenía una función fisiológica en el control de la secreción de ácido, los princi-

pios se confirmaron unos 16 años más tarde con el descubrimiento de los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina.¹⁵

La histamina se consolidó como un potente vasodilatador, con su papel en diversos fenómenos vasodilatadores en la circulación periférica. Luego se propuso la existencia de nervios histaminérgicos, los cuales, para ser entendidos como tales, debieron esperar hasta el descubrimiento de los receptores H₃ de histamina, y sus agonistas y antagonistas. El hallazgo de que los antihistamínicos clásicos no podían bloquear todas las acciones de la histamina determinó la realización de un programa de investigación, iniciado en los laboratorios de SmithKline y French, en Welwyn Garden City, Reino Unido, bajo la dirección del Dr. James Negro. El objetivo del programa era confirmar la heterogeneidad del receptor de la histamina para descubrir un antagonista de receptor refractario a los antihistamínicos convencionales. Se argumentó que dicho agente puede ser utilizado para inhibir la secreción de ácido gástrico estimulada por histamina y proporcionar así una posible terapia para las enfermedades relacionadas con el ácido, tales como la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (ERGE).

En esta búsqueda de un antagonista de ese otro receptor de histamina, el punto de partida químico se basa en una analogía con el campo de las catecolaminas.

Del mismo modo, los antihistamínicos clásicos son moléculas voluminosas estructuralmente y muy diferentes.

Por lo tanto, se decidió que el punto de partida químico en la búsqueda de un antagonista de la segunda clase de receptor de histamina sería la estructura de sí misma.

El avance en la búsqueda de un ligando tal vino con la síntesis de Na-guanylhistamina, que demostró ser un agonista parcial débil en el corazón, el útero y la secreción gástrica. Entre 1964 y 1972 (Negro et al., 1972) fueron sintetizados y probados más de 700 compuestos, pero el éxito se logró con el descubrimiento de burimamida, que era 100 veces más potente que la Na-guanylhistamina y no actuaba como un agonista parcial. Burimamida demostró que era un antagonista competitivo altamente específico del receptor H₂.

El receptor de histamina H₂ es una proteína de 40 kDa con 359 aminoácidos que contiene siete cadenas transmembrana (TMI a TMVII) y es receptor acoplado a proteína G.

La mayor diferencia entre los receptores de histamina H₁ y H₂ es que el receptor H₂ tiene la tercera asa intracelular más corta que el H₁. El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 5. Los sitios responsables de la unión de la histamina son la cadena transmembrana 3 y 5.¹¹⁻¹⁶

Un segundo compuesto, más potente, con buena biodisponibilidad oral, se desarrolló pronto: la metiamida. Esta resultó ser de valor terapéutico en la enfermedad de úlcera duodenal, pero en algunos pacientes produjo granulocitopenia y eso impidió su explotación comercial.

Posteriormente, se desarrolló una molécula en la que el grupo tiourea fue reemplazado con un grupo cianoguanidina, que carecía de la toxicidad de la metiamida, y se llamó cimetidina.

Después de la cimetidina, se desarrollaron varios otros antagonistas de los receptores H₂ (Cooper et al., 1990)¹⁶ y, en particular, la ranitidina (Bradshaw et al., 1979).¹⁷ Este compuesto fue más potente que la cimetidina y, a diferencia de la cimetidina, no afectó a las enzimas del citocromo P450 en el hígado.

Más de 20 antagonistas H₂ entraron en desarrollo clínico, pero sólo tres, además de la cimetidina y la ranitidina (famotidina, nizatidina y roxatidina) fueron comercializados. Sir James Negro compartió el Premio Nobel 1988 de Fisiología y Medicina por su trabajo sobre los antagonistas de los receptores β y los antagonistas de los receptores H₂ de histamina en SmithKline y French.

Los receptores H₃ de histamina

Schwartz et al. (1975)⁵ también estudiaron la liberación de histamina a partir de las neuronas cerebrales en corteza de rata. Descubrieron que la histamina podría inhibir su propia liberación, y utilizaron antagonistas H₁ y H₂ para caracterizar el receptor implicado. Este efecto fue inhibido competitivamente por la burimamida a concentraciones nanomolares.

Ello lo llevó a proponer, en 1983, la posibilidad de que el (R)- α -metilhistamina era un potente agonista, lo cual fue confirmado con el descubrimiento y definitiva caracterización del receptor en 1987.¹⁸

Los receptores H₃ de histamina actúan como autorreceptores presinápticos que inhiben la síntesis y liberación de histamina en las neuronas histaminérgicas en el sistema nervioso central (SNC).¹⁹

También se producen como heteroreceptores en las neuronas no histaminérgicas, junto a la modulación de la liberación de otros neurotransmisores tales como la 5-hidroxitriptamina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina y GABA en el SNC y la periferia.

Se han propuesto potenciales aplicaciones terapéuticas para un antagonista, incluyendo la obesidad y una variedad de trastornos del SNC como alteración de la memoria y déficit de aprendizaje, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, esquizofrenia y trastornos del sueño.^{19,20}

La tioperamida ha sido ampliamente utilizada para la investigación de la participación y el papel de los receptores H₃ en la fisiología.

Importante avance - Clonación del receptor (Tabla 3)

La influencia de la biología molecular en el campo de los receptores de histamina hizo su primer impacto a principios de 1990.

Sorprendentemente, la clonación molecular del ADN que codifica para el gen H1 bovino y los receptores H2 caninos se produjo en el 1991.

Se demostró que es mucho más difícil encontrar el receptor H3, y este no fue clonado hasta 1999 por Lovenberg et al. (1999),^{21,22} en Johnson y Johnson, en San Diego, EE.UU.

La heterogeneidad entre los receptores de H3 se había sospechado a partir de la cinética de agonistas y las características de fijación de radioligandos. Y ello fue confirmado por estudios moleculares, que muestran que una sola forma del gen H3 dio lugar a múltiples isoformas de ARNm.

Esto condujo a la búsqueda de nuevas proteínas que podrían estar relacionadas con el receptor H3; el resultado fue el descubrimiento del receptor H4 de histamina, que se clonó por lo menos en 6 laboratorios de investigación y se publicó durante el período de 2000 a 2001.

Receptores H4 de histamina

El receptor H4, según Jablonowski et al. (2004),²³ se expresa preferentemente en diversas células del sistema inmunitario e induce la quimiotaxis de eosinófilos y mastocitos. También se ha identificado en linfocitos T, células dendríticas y basófilos.

Se sugiere que el receptor H4 está implicado, junto con el receptor H2, en el control de la liberación de IL-16 a partir de linfocitos humanos, y se ha especulado que un antagonista selectivo para H4 puede ser útil para ayudar a tratar el asma; también se ha reportado su eficacia en varios modelos de inflamación.

El receptor H4 muestra una considerable homología con el receptor H3 (58% para las regiones transmembrana, y un 34-35% en general). Muchos de los agonistas y antagonistas de H3 conocidos también se unen al receptor H4. Se han realizado estudios de mutagénesis dirigidos al sitio de unión, donde han investigado la base molecular para la unión de la histamina y sus antagonistas.^{24,25}

Era del almacenamiento y la liberación de la histamina

Aunque la evidencia de la heterogeneidad de los receptores de histamina se había proporcionado en la década de 1940, gran parte de la actividad de investigación en histamina en esa época se dedicó al estudio de su almacenamiento, la liberación y el metabolismo. Fue llevada a cabo por varios de los decanos de la farmacología británica, como Blaschko, Feldberg, Gaddum, Mongar, Paton, Perry, Riley, Schild, Trendelenburg y West.

Gran parte de ese trabajo se resumió en un Simposio de la

Fundación CIBA sobre histamina, junto con la Sociedad Fisiológica y la Sociedad Farmacológica Británica, en honor a Sir Henry Dale, y fue publicado en 1956 (Schayer W, 1956).³ Se tuvieron en cuenta algunos de los aspectos más destacados de la investigación respecto de la histamina en la década de 1950 y comienzos de 1960.

El almacenamiento de la histamina en los mastocitos quedó establecido por Riley y West cuando encontraron que algunos productos químicos eran capaces de inducir la liberación de histamina por ruptura de los mastocitos y ello se acompañaba por un depósito del contenido en los tejidos (Riley y West, 1952).²⁶

Además, hubo una fuerte correlación positiva entre el contenido de histamina y poblaciones de mastocitos en una variedad de tejidos.

Muchos de los estudios sobre la liberación de histamina se llevaron a cabo utilizando el compuesto 48/80, descrito por primera vez en detalle por Paton en 1951 (Feldberg W, Mongar JL, 1954).²⁷

Sin embargo, Riley y West fueron cuidadosos en señalar que algunos tejidos contenían muy pocos mastocitos y dar cuenta de su contenido en histamina, sugiriendo que otras células pueden almacenar histamina.

Posteriormente, se demostró que los basófilos de sangre, las plaquetas y las células enterocromafines del estómago eran fuentes adicionales de histamina. Se sabe ahora que, en las especies de mamíferos, la histamina puede estar presente en todos los tejidos en cantidades que varían de menos de 1 a más de 100 µg y, en general, piel, tejido conectivo, pulmón y gran parte del tracto gastrointestinal son ricos en histamina.

Antagonistas del Rh1

Se creía hasta hace poco tiempo que el mecanismo de acción de los antihistamínicos consistía solo en bloqueadores “inhibidores competitivos reversibles” de la interacción del RH1 y la histamina. Pero no son tan selectivos porque inhiben receptores colinérgicos (periféricos y centrales) y serotoninérgicos, entre otros.

Sin embargo, recientemente se ha descubierto que los receptores de histamina pueden tener 2 conformaciones diferentes: activa e inactiva.

La histamina actúa como agonista al combinarse y estabilizar la conformación activa del receptor, desviando de este modo el equilibrio hacia un estado de activación.

Del mismo modo, los antihistamínicos se combinan con la forma inactiva del receptor y la estabilizan “agonistas inversos” (inhiben la H y no simplemente bloquean).

Se han postulado en ser capaz de regular a la baja de la actividad constitutiva RH1, incluso en ausencia de histamina. Bovet D (Figura 2) et al. describen, en 1944, el **maleato de pirilamina**.



Figura 2. Daniel Bovet, en 1944.

Pronto se descubren la **difenhidramina** y **tripelamina**. La 1ra Generación de anti-RH1 en la década 1940-1950, **clorfeniramina**, **prometazina**, **triprolidina**, “muestra pobre selectividad, marcados efectos sedantes y anticolinérgicos”

Bibliografía

- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. eds. WAO White Book on Allergy. Milwaukee, WI: World Allergy Organization, 2011.
- Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolyethylamine. *J Physiol* 1910;41:318-344.
- Schayer RW. 1956. The origin and fate of histamine in the body. Ciba Foundation Symposium on Histamine ed. Wolstenholme, G.E.W. & O'Connor, C.M. pp. 183-188. London: J. and A. Churchill Ltd.
- Tanaka S, Ichikawa A. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes. *J Pharmacol Sci* 2006;101:19-23.
- Schwartz J-C. Histamine as a transmitter in the brain. *Life Sciences* 1975;17:503-518.
- Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, Tanaka J, Kubota H, Terano Y, Tohyama M, Wada H. Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res* 1984;295:13-25.
- Bovet D, Staub A-M. Action protectrice des éthers phénoliques an cours de l'intoxication histaminique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 1937;124:547-549.
- Cowart M, Altenbach R, Black L, Faghil R, Zhoa C, Hancock AA. Medicinal chemistry and biological properties of non-imidazole H3-antagonists. *Mini-Rev Med Chem* 2004;4:979-992.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev* 2008;88:1183-241.
- Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz J-C, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. International Union of Pharmacology, XIII, classification of histamine receptors. *Pharm Rev* 1997;49:253-278.
- Hough LB. Genomics meets histamine receptors: new subtypes, new receptors. *Mol Pharm* 2001;59:415-419.
- Ashford CA, Heller H, Smart GA. The action of histamine on hydrochloric acid and pepsin secretion in man. *Br J Pharmacol* 1949;4:153-1.
- Folkow B, Haeger K, Kahlson G. Observations on reactive hyperaemia as related to histamine on drugs antagonising vasodilatation induced by histamine and the vasodilator properties of adenosine triphosphate. *Acta Physiol Scand* 1948;15:244-278.
- Code CF. 1956. Histamine and gastric secretion Ciba Foundation Symposium on Histamineed. Wolstenholme, G.E.W. & O'Connor, C.M. pp. 189-220. London: J and A Churchill Ltd.
- Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H2 -receptors. *Nature* 1972; 236:385-90.
- Cooper DG, Young RC, Durant GJ, Ganellin CR. 1990. Histamine receptors *Comprehensive Medicinal Chemistry*ed. Emmett, J.C. Vol. 3, pp. 323-442. New York: Pergamon Press.

Clasificación

De acuerdo con su permeabilidad en el SNC:

1ra Generación: clásicos o sedantes.

2da Generación o poco sedantes.

3ra Generación o nuevos anti-H1: metabolitos activos o enantiómeros de los de 2da Generación.

Abstract

Antihistamines have been used for the past 50 years and have become the most prescribed drugs worldwide. This paper reviews the development of our knowledge concerning the histamine in the course of the century, as a biological mediator mostly stored and released by the basophils and mast cells located in different tissues, biological mediator body tissues and other cells, with a pathophysiological fundamental role controlling gastric acid secretion and in a range of allergic disorders.

The synthesis and pharmacological studies of selective agonists and antagonists have established the existence of four types of histamine receptors and antagonists of them, with therapeutic applications.

Due to the increased prevalence of allergic diseases according Allergy White Book (WAO), recommendations should be developed in order to promote the appropriate and rational use of antihistamines. Thus, the correct choice should be made according to efficacy, tolerability, safety, age group, situations and precautions in patients with an increased risk.

Key words: histamine, histamine receptors, antihistaminics, pharmacology.

17. Bradshaw J, Brittain RT, Clitherow JW, Daly MJ, Jack D, Price BJ, Stables R. Ranitidine (AM19065), a new potent, selective histamine H₂-receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1979;66:464.
18. Arrang J-M, Garbarg M, Lancelot J-C, Lecomte J-M, Pollard H, Robba M, Schunack W, Schwartz J-C. Highly potent and selective ligands for histamine H₃-receptors. *Nature* 1987;327:117-123.
19. Morisset S, Rouleau A, Ligneau X, Gbahou F, Tardivel-Lacombe J, Stark H, Schunack W, Ganellin CR, Schwartz J-C, Arrang J-M. High constitutive activity of the native H₃ receptor regulates histamine neurons in the brain. *Nature* 2000;408:860-864.
20. Stark H, Arrang J-M, Ligneau X, Garbarg M, Ganellin CR, Schwartz J-C, Schunack W. The histamine H₃ receptor and its ligands. *Progr Med Chem* 2001;38:279-308.
21. Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, De Esch IJP. The histamine H₃ receptor: from gene cloning to H₃ receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:107-120.
22. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, Jiang X, Pyati J, Huvar A, Jackson MR, Erlander MG. Cloning and functional expression of the human histamine H₃ receptor. *Mol Pharmacol* 1999;55:1101-1107.
23. Jablonowski JA, Carruthers NI, Thurmond RL. The histamine H₄ receptor and potential therapeutic uses for H₄ ligands. *Mini-Rev Med Chem* 2004;4:993-1000.
24. Shin N, Coates E, Murgolo NJ, Morse KL, Bayne M, Strader CD, Monsma FJ (Jr). Molecular modelling and site-specific mutagenesis of the histamine-binding site of the histamine H₄ receptor. *Mol Pharmacol* 2002;62:38-47.
25. Ligneau X, Morisset S, Tardivel-Lacombe J, Gbahou F, Ganellin CR, et al. Distinct pharmacology of the rat and human histamine H₃ receptors. *Br J Pharmacol* 2000;131:1247-1250.
26. Riley JF, West GB. Histamine in tissue mast cells. *J Physiol* 1952;117:72.
27. Feldberg W, Mongar JL. Comparison of histamine release by compound 48/80 and octylamine in perfused tissues. *Br J Pharmacol* 1954;9:197-201.

Toxocariosis: seroprevalencia y contaminación ambiental en dos comunas periurbanas de la ciudad de Córdoba, Argentina

Toxocariosis: seroprevalence and environment contamination in two periurbana communities of Córdoba City, Argentina

Vanina N. Marini¹, Miguel A. Orsilles², Haydeé T. Varengo³

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(2):48-54

RESUMEN

La toxocariosis humana es una enfermedad parasitaria que se encuentra en todo el mundo. Los humanos están infectados por la ingestión de los huevos que contaminan el medio ambiente. El diagnóstico serológico se lleva a cabo mediante inmunoensayo enzimático y por lo general confirmado por Western blot. El objetivo de este estudio fue determinar la concentración de anticuerpos contra *Toxocara canis* y el total de los niveles de IgE en suero, el número de eosinófilos en sangre y grado de contaminación del suelo por la técnica de flotación en dos ciudades de la periferia de la ciudad de Córdoba, Argentina. De las 64 muestras de 29,7% (19/64) fueron reactivos y 70% (45/64) no fueron reactivos por ELISA. Sólo una muestra fue positiva por Western blot (1/64). *Enterobius vermicularis*, *Giardia lamblia*, *Blastocystis* sp. y *Entamoeba coli* fueron las especies parasitarias más frecuentes que se encuentran en las heces. La concentración total de IgE mostró diferencias significativas entre los grupos. Los niveles de eosinófilos mostraron un aumento significativo en la muestra positiva confirmado por Western blot en comparación con los otros dos grupos. De las 70 muestras de suelo, 77% (54/70) estaban contaminadas con huevos de *Toxocara* sp. Estos resultados revelan la presencia de reacciones cruzadas en la prueba de ELISA. Por esta razón, se propone el Western blot como técnica confirmatoria. Podemos concluir que la toxocariosis humana es un problema de salud grave que al día de hoy recibió poca atención de la comunidad médica. Los programas educativos deben ser desarrolladas para promover el concepto social de la tenencia responsable de mascotas. Otros estudios serán necesarios para determinar la contribución de esta enfermedad parasitaria a la morbilidad general de la población.

Palabras claves: toxocariosis, epidemiología, seroprevalencia, diagnóstico, Western blot.

Introducción

La toxocariosis humana es considerada una zoonosis de amplia distribución geográfica; sin embargo, continúa siendo una infección parasitaria relativamente poco conocida. Los agentes causales son lar-

vas de nematodos parásitos, *Toxocara canis* y *Toxocara cati*, cuyos huéspedes definitivos son los perros y gatos, respectivamente.^{1,2}

Existe numerosa evidencia epidemiológica que indica que los casos humanos son ocasionados con mayor frecuencia por *T. canis*.²⁻⁴ La presencia de perros y gatos no desparasitados juega un rol importante en la transmisión de la infección, debido a que eliminan huevos con las heces. En las heces frescas estos huevos presentan una célula única que se desarrolla a larva en un tiempo de 10 a 15 días, luego de este período de maduración, la unidad fecal se desintegra y los huevos infectantes contaminan el medio ambiente: suelos, fomites, alimentos, agua, pelaje de animales, entre otros.^{2,5} El hombre se infecta por la ingestión accidental de huevos larvados, los cuales poseen una capa externa acelular que les permite resistir las condiciones adversas. Al ser ingeridos eclosionan en el intestino delgado y las larvas liberadas pene-

1. Bioquímica. Dra. en Ciencias Biológicas. Cátedra de Parasitología. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Católica de Córdoba.

2. Dr. en Bioquímica. Área Investigación de Enfermedades Transmisibles y Emergentes. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Católica de Córdoba.

3. Bioquímica, Especialista en Parasitología. Docente Titular Cátedra de Parasitología. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Católica de Córdoba.

Correspondencia: Vanina Marini, Fraguero 190 3º piso Dpto A. Córdoba, Rep. Argentina | Tel: 0351-156771373 | email: vmarini@hotmail.com

tran en la pared intestinal y migran a través del torrente sanguíneo a hígado, pulmones, músculos, ojos y sistema nervioso central.^{4,6,7}

Las manifestaciones clínicas y gravedad de la toxocariosis humana dependen del grado de daño de tejidos u órganos afectados del hospedero, causado tanto por la migración de las larvas como por los antígenos secretados-excretados que conducen a un proceso inflamatorio y que finalmente pueden conllevar a síndromes clínicos bien definidos, reconocidos como larva migrans visceral (LMV) y larva migrans ocular (LMO). Se ha señalado también toxocariosis encubierta como una tercera forma de ocurrencia de la infección en el ser humano y toxocariosis neurológica.^{2,8,9} Se conoce que la respuesta inmune generada en el hospedero, dependiendo del tejido afectado, está mediada por células T cooperadoras-1 (Th1) y T cooperadoras -2 (Th2), las cuales intervienen en los procesos de formación de granulomas, incremento de IgE y eosinófilos. En efecto, síntomas asociados a alergia, atopía y eosinofilia son manifestaciones que pueden observarse dependiendo de la respuesta inmune gatillada.^{10,11}

El diagnóstico de la toxocariosis de certeza en el hombre implica el hallazgo de larvas en los tejidos comprometidos mediante el estudio histopatológico de material de biopsia. Este método es de escasa eficacia y muy invasivo, motivo por el cual el acercamiento diagnóstico se logra mediante la detección de anticuerpos específicos a través de pruebas serológicas. La mayoría de estas se basan en enzimoimmunoensayos (ELISA) que emplean antígenos de excreción/secreción de larvas L2/L3 de *T. canis*, que tienen diferentes especificidad (90-92%) y sensibilidad (75-86%) según la calidad del antígeno utilizado y que detectan inmunoglobulinas totales.^{12,13} La confirmación habitualmente se efectúa mediante Western blot, prueba muy específica cuando se consideran las bandas de bajo peso molecular de 24, 30-35, 55 y 70 kDa, evitándose las reacciones cruzadas con otros helmintos.^{14,15}

En Argentina, las cifras reales de prevalencia de infección por *T. canis*, no se conocen con exactitud por tratarse de una patología que no es de notificación obligatoria y por la existencia de casos asintomáticos. Asimismo, existe poca información sobre la contaminación ambiental y su asociación con la transmisión de la infección. El objetivo del presente trabajo fue determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti *T. canis*, la concentración de IgE total, el nivel de eosinófilos en sangre periférica y el grado de contaminación ambiental de dos comunas periurbanas de la ciudad de Córdoba con características culturales y climáticas similares.

Materiales y métodos

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, de corte transversal.

Área de estudio: comunas periurbanas Villa El Prado (31°37'03.62" latitud sur 64°23'26.75" latitud oeste) y Los Cedros (31°31'34.90" latitud sur 64°16'55.31" latitud oeste) situadas sobre la Ruta Provincial N° 5 en el departamento de Santa María, a 23 y 14 km de la ciudad de Córdoba, respectivamente. La primera comuna cuenta con 1500 habitantes y la segunda con 1100. Tienen aproximadamente una población cercana a 900 niños y adolescentes conforme a los datos del censo 2010. Las condiciones socioeconómicas y ambientales son similares en ambas poblaciones: carecen de agua potable, sus habitantes se dedican a la fabricación de ladrillos, tareas rurales y de servicios en ciudades cercanas, Córdoba y Alta Gracia.

Población: se estudiaron 64 niños y adolescentes de entre 2 y 16 años de ambos sexos, que concurren por diferentes motivos al centro de salud (vacunación, control pediátrico, entre otros) cuyos padres accedieron mediante consentimiento informado.

Criterios de inclusión: niños y adolescentes de ambos sexos con edades comprendidas entre 2 y 16 años sin enfermedad aparente.

Criterio de exclusión: menores de 2 años y mayores de 16 años.

Evaluación socio-ambiental: a cada representante de familia se le realizó una encuesta epidemiológica para recabar información sobre tipo de vivienda, abastecimiento de agua potable, eliminación de excretas, presencia de animales domésticos (perro, gato), hábitos y síntomas clínicos relacionados con toxocariosis: anemia, alergia, manifestaciones cutáneas de alergia, alteraciones respiratorias y trastornos en la visión.

Obtención de muestras de suero: a partir de sangre entera sin anticoagulante e incubada a 37° C. Las muestras no fueron inactivadas, se alicuotaron y congelaron a -20° C hasta su uso.

Examen coproparasitológico: métodos directos, de concentración: técnica de sedimentación Telesman modificado y escobillado anal (Graham).

Se recolectaron muestras seriadas por al menos 5 días durante una semana. Se utilizó como conservador una solución de formol al 5% para el coproparasitológico y formol al 10% para el método de Graham. La detección de parásitos se realizó por medio de:

Examen macroscópico: mediante filtrado con doble gasa a fin de buscar la presencia de helmintos adultos o proglótides.

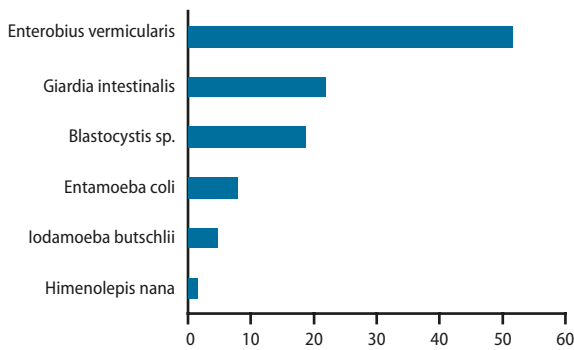


Figura 1. Especies parasitarias en los 64 pacientes estudiados.

Examen microscópico: se realizó en muestras seriadas formuladas mediante la técnica de Telesman modificada y de flotación (Willis) con solución saturada de $MgSO_4$. Escobillado anal: técnica de Graham para el hallazgo de huevos de *Enterobius vermicularis*.

Detección de anticuerpos específicos anti-*Toxocara canis*: mediante equipo comercial de ELISA (Ridascreen *Toxocara* IgG K7421, Biopharm) y Western blot. Para ELISA, las muestras se incubaron en una dilución 1:100 y se procesaron por duplicado, los resultados se consideraron como negativo (índice $\leq 0,9$) y positivo (índice $> 1,1$). La técnica de Western blot se realizó en el Departamento de Parasitología del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS “Carlos G. Malbrán” como método confirmatorio, empleando antígenos excreción-secreción (E-S) y antisuero anti IgG conjugado con peroxidasa.

Determinación de inmunoglobulina E total: mediante equipo comercial de ELISA (RADIM). Los resultados se expresaron como UI/l.

Recuento de eosinófilos en sangre periférica: mediante conteo leucocitario diferencial en extendidos de sangre coloreados con May-Grünwald-Giemsa sobre 100 elementos.

Evaluación de la contaminación ambiental con huevos de *Toxocara sp.*: se recolectaron 70 muestras de suelo (aproximadamente 250 g a 6 cm de profundidad) del área de recreo de las escuelas y de áreas externas de algunas viviendas en ambas comunas. Las muestras se almacenaron fraccionadas en bolsas de polietileno a temperatura ambiente para el análisis granulométrico y la identificación de huevos de *Toxocara sp.* mediante la técnica de flotación con Tween 20 / $MgSO_4$. Se realizó recuento de huevos por 25 g de tierra y se consideró: contaminación ligera (1-5 huevos), moderada (6-10 huevos) e intensa (mayor de 10 huevos). Los resultados se expresaron como porcentajes respecto del número total de muestras tomadas en cada comuna.

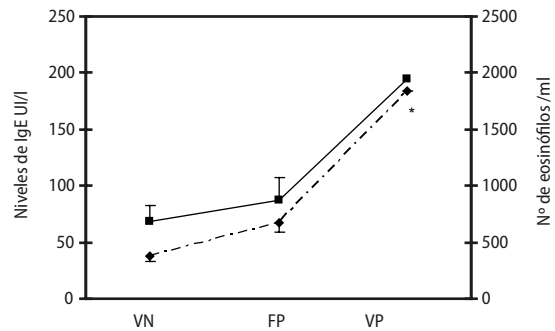


Figura 2. Niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E total en sangre periférica en los tres grupos de resultados obtenidos con huevos de *Toxocara sp.* Los valores entre paréntesis corresponden al nº de huevos observados en 25 g de muestra.

Tabla 1. Grado de contaminación de suelo (%) en ambas comunas con huevos de *Toxocara sp.* Los valores entre paréntesis corresponden al nº de huevos observados en 25 g de muestra.

	Ligera	Moderada	Intensa
Los Cedros	30,3 (10/33)	18,1 (6/33)	12 (4/33)
Villa El Prado	72,9 (27/37)	16,2 (6/37)	2,7 (1/37)

Estudio de las características fisicoquímicas de las muestras de suelo: se realizó en la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Católica de Córdoba. Se determinó textura (composición granulométrica mediante método del hidrómetro), salinidad (conductimetría) y pH por phmetría.

Análisis estadístico: se realizaron tablas de doble entrada para comparar resultados de ELISA comercial con resultados de Western blot. Para evaluar diferencias significativas en valores de eosinófilos y de IgE entre los grupos de pacientes (verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos) se realizaron análisis de la varianza con prueba de comparaciones múltiples de Tukey. Con la finalidad de asociar especies parasitarias con perfil serológico y con antecedentes clínicos se realizaron pruebas de independencia de Chi cuadrado. El nivel de significación fue de 5%.

Criterios éticos: se respetaron normas nacionales e internacionales para investigación en humanos (Helsinki 2002). El protocolo de la investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Católica de Córdoba. Los individuos fueron invitados a participar en este estudio y, luego de brindarles la información pertinente, fueron incluidos quienes manifestaron su consentimiento por escrito.

Resultados

La serología realizada demostró que de las 64 muestras procesadas por ELISA fueron reactivas 19 muestras (19/64) y no reactivas 45 (45/64), mientras que por Western blot solo una resultó positiva (1/64). Considerando la técnica de WB como método confirmatorio, la prevalencia de toxocariosis en la población estudiada fue de 1,6% (1/64). Los resultados se agruparon como verdaderos negativos (VN, n=45), falsos positivos (FP, n=18) y verdaderos positivos (VP, n=1).

Los coproparasitológicos mostraron que el 74% (Los Cedros) y 70% (Villa El Prado) de la población estaba parasitada y que las especies patógenas más frecuentes eran *Enterobius vermicularis*, *Giardia lamblia* y *Blastocystis sp.* (Figura 1). Respecto al grupo FP y en el paciente con serología confirmada, también se observó con mayor frecuencia *E. vermicularis* y *G. lamblia* (8/18 y 3/18, respectivamente). En un solo paciente se hallaron huevos de *Hymenolepis nana* en la muestra de heces.

En la Figura 2 se puede observar que la concentración de IgE total, si bien fue mayor en los FP y el VP respecto de los VN, no presentó diferencias significativas entre los grupos. En efecto, los valores medios hallados fueron, en los VN, de $68,9 \pm 13,34$ UI/l; en los FP, de $87,61 \pm 19,5$ UI/l, en tanto que el VP presentó una concentración de IgE=195 UI/l. Por otra parte, el recuento de eosinófilos/ml mostró una mayor tendencia en los FP respecto de los VN ($672,44 \pm 83,19$ y $378,98 \pm 52,62$ eosinófilos/ml, respectivamente), mientras que el VP presentó un incremento significativo de estas células respecto de los otros dos grupos (1875 eosinófilos/ml; $p \leq 0,001$).

En la Tabla 1 se observa que los suelos de ambas comunas están contaminados con huevos de *Toxocara sp.* En efecto, el 61% (20/33) de las muestras en Los Cedros y el 92% (34/37) de las muestras de suelo en Villa El Prado presentaron huevos de este nematelminto, aunque con diferente intensidad. La comuna de Los Cedros presentó un mayor porcentaje de muestras con un grado de contaminación intenso respecto a Villa El Prado (12% y 2,7%, respectivamente), independientemente del sitio donde fue tomada la muestra. Por otra parte, la frecuencia de huevos de *Toxocara sp.* en proceso de división o embrionados fue muy baja, 2 a 3 en ambas comunas; también se hallaron huevos de *Uncinaria*.

Los resultados del análisis fisicoquímico respecto de las características granulométricas del suelo fueron: en Los Cedros, textura franco arcillo limosa, pH=8,3; en Villa El Prado, areno franco, pH=7,8.

Respecto de las características socioambientales de las comunas, las calles son de tierra y las viviendas corresponden fundamentalmente a casas con techos de ladrillo y piso de

cemento (89%). El baño está ubicado dentro de la mayoría de las viviendas (73%) sin sistema de arrastre de agua y sin conexión a desagüe de red pública (cloacas).

La eliminación de excretas es a cielo abierto en el 25% de las viviendas. La principal forma de abastecimiento de agua es a través de bidones con agua potabilizada por la comuna.

Discusión

Como se mencionó anteriormente, la toxocariosis humana corresponde al grupo de infecciones parasitarias en el que resulta dificultoso demostrar la presencia del agente etiológico por métodos parasitológicos convencionales. El hallazgo de larvas de *Toxocara sp.* en material de biopsia confirma la infección, pero es un método muy invasivo, motivo por el cual la búsqueda de anticuerpos específicos es la herramienta de laboratorio más utilizada. En el presente trabajo se utilizó ELISA como técnica de tamizaje y se observó que el 29,7% de las muestras fueron reactivas mientras sólo una de ellas lo fue por Western blot. Estos resultados sugieren la presencia de falsos positivos que podrían ser consecuencia de reacciones cruzadas debido a que la población está altamente parasitada. En efecto, tanto en el grupo FP como en el paciente con serología confirmada las especies parasitarias patógenas más frecuentes fueron *E. vermicularis*, *G. lamblia* y *Blastocystis sp.* Sin embargo, no se observó asociación estadísticamente significativa entre estas especies y el perfil serológico. Además, se encontraron especies no patógenas como *Iodamoeba butschlii* y *E. coli*, las cuales indican que los individuos fueron expuestos a contaminación fecal. Respecto de nematelmintos responsables de reactividad cruzada con *Toxocara sp.* como *Ascaris lumbricoides*, si bien en los coproparasitológicos no se han hallado huevos ni ejemplares adultos, no se puede descartar esta posibilidad debido a que se tomó sólo una muestra seriada de cada paciente. Los resultados de la serología realizada por ELISA coinciden con otros estudios realizados en nuestro país y en América Latina en poblaciones con condiciones sanitarias precarias, en las cuales se observó, mediante esta metodología, un porcentaje similar de anticuerpos específicos anti *T. canis* como también una importante prevalencia de parasitosis intestinales.¹⁵⁻¹⁸ En regiones de elevada prevalencia de infecciones parasitarias, la coinfección con diferentes especies puede modular la respuesta inmune del hospedero, motivo por el cual la serología puede no ser concluyente. Si bien algunos autores consideran que la técnica de ELISA para detectar IgG específicos presenta un buen grado de correlación con el Western blot, y que este debería ser utilizado como test confirmatorio,¹⁹⁻²¹ otros investigadores exponen que el mayor problema en el diagnóstico serológico de toxoca-

riosis es la falta de métodos de referencia que contribuyan al diagnóstico definitivo.^{22,23} En este sentido, coincidimos con Magnaval JK et al.³ y Bojanich M et al.²⁴ en que sería importante evaluar la seroprevalencia de una población poliparasitada con metodologías que utilizan antígenos de bajo peso molecular o recombinantes asociados a mayor especificidad y hacer una interpretación cautelosa de los resultados en el contexto clínico epidemiológico del paciente. Es necesario resaltar que una serología positiva no siempre indica enfermedad ni permite distinguir si la infección es anterior o reciente debido a que los anticuerpos específicos pueden permanecer por años.^{23,9}

Asimismo, algunos autores destacan la importancia de la detección de IgG específica, en pacientes con eosinofilia y síntomas de alergia que no poseen diagnóstico definitivo cuando las pruebas cutáneas son negativas o presentan resultados no concluyentes.²⁵

Otro isotipo que juega un rol importante en la respuesta inmune frente a parásitos y que también gatilla mecanismos de hipersensibilidad es la IgE. Algunos trabajos han reportado incremento de eosinófilos y de IgE total en pacientes infectados con *Toxocara sp.*^{26,27} En el presente estudio, si bien la concentración de IgE total fue mayor en los pacientes FP y en el paciente con serología confirmada, no se encontró diferencia significativa entre los grupos. El incremento de esta inmunoglobulina en pacientes con anticuerpos específicos anti *Toxocara sp.* ha sido descrito en numerosos trabajos;^{11,27,28} sin embargo, en este caso, la producción elevada de IgE total podría estar gatillada por diferentes factores que favorecen el predominio de la respuesta Th2, entre ellos la presencia de otras parasitosis. Por su parte, el recuento de eosinófilos en sangre periférica fue mayor en el grupo FP respecto del negativo y significativamente más elevado en el paciente con serología positiva confirmada respecto de los otros dos grupos. Si bien en la población estudiada se hallaron otras especies parasitarias que pueden provocar incremento de eosinófilos como *G. lamblia* y *Blastocystis sp.*, no debería descartarse la posibilidad de otros factores inductores como asma y enfermedades alérgicas, las cuales no fueron evaluadas mediante pruebas específicas en este trabajo. En este sentido, algunos autores resaltan que la infección por *T. canis* no puede ser considerada la única causa que gatilla el incremento de eosinófilos hallado en pacientes con síntomas inespecíficos o asintomáticos.^{17,29} Con respecto a síntomas clínicos asociados con toxocariosis, en este trabajo no se encontró asociación estadística entre presencia de anticuerpos específicos y síntomas clínicos a partir de datos obtenidos de las encuestas epidemiológicas (anemia, alergia, manifestaciones cutáneas de alergia, alteraciones respiratorias y trastornos en la visión).

En lo que respecta a la epidemiología de esta parasitosis, la presencia de perros no desparasitados en todos los ho-

gares y perros vagabundos fue una característica de ambas comunas. Los huevos de *Toxocara sp.* presentes en sus excretas contaminan los espacios públicos constituyendo un importante factor de riesgo asociado a la transmisión de la infección.^{15,30,31} En el presente trabajo se observó un importante porcentaje de contaminación del suelo 77% (54/70) con huevos de *Toxocara sp.* en ambas comunas, lo cual, sumado a las deficientes condiciones de saneamiento ambiental (falta de agua potable, cloacas, presencia de mascotas no desparasitadas, entre otras) facilitaría la transmisión no solo de la toxocariosis sino también de especies parasitarias como las observadas en este estudio.

Por otra parte, se conoce que las características climáticas y del suelo son factores que favorecen la viabilidad y transmisión de huevos de helmintos.³²⁻³⁵ En la literatura existen resultados discrepantes acerca de la influencia de los constituyentes granulométricos en la prevalencia de huevos de *Toxocara sp.* en suelo. Salinas et al.³⁶ detectaron mayor cantidad de muestras positivas en suelo arcillo-lodosos considerando que retienen la humedad, lo cual favorece la evolución de los huevos a su estadio infectante. Coincidiendo con este criterio, Pierangeli et al.³⁷, en un estudio realizado en la Patagonia Argentina, atribuyeron al suelo arenoso y seco no haber detectado huevos ni larvas de helmintos. En nuestro trabajo, sin embargo, el mayor porcentaje de contaminación se halló en la comuna de Villa El Prado, cuyo suelo es arena franco indicando que otros factores además de las características granulométricas están involucrados en la contaminación ambiental con huevos de *Toxocara sp.*, como la presencia de mascotas no desparasitadas.

En conclusión, los resultados observados en el presente trabajo revelan la presencia de reacciones cruzadas en pruebas inmunoenzimáticas utilizadas para la detección de anticuerpos específicos anti *Toxocara sp.*, motivo por el cual se resalta la importancia del uso de técnicas confirmatorias con especificidad adecuada para valorar la prevalencia de esta infección. El alto grado de contaminación de suelo con huevos de *Toxocara sp.* en estas comunas plantean la necesidad de continuar con estudios epidemiológicos y ambientales para promover su importancia en el equipo de salud y en la población con el objetivo de controlar los factores involucrados en su transmisión.

Abstract

Human toxocariasis is a parasitic disease found worldwide. Human are infected by the ingestion of their eggs that contaminate the environment. Serological diagnosis is performed by enzyme immunoassay and usually confirmed by Western blot. The aim of this study was to determine the concentration of *Toxocara canis* antibodies and total IgE serum levels, the number of blood eosinophils and soil contamination degree by flotation techni-

que in two suburban towns of Cordoba city, Argentina. Of the 64 samples 29.7% (19/64) were reactive and 70% (45/64) were not reactive by ELISA. Only one sample was positive by Western blot (1/64). *Enterobius vermicularis*, *Giardia lamblia*, *Blastocystis sp.* and *Entamoeba coli* were the most frequent parasitic species found in feces. Total IgE concentration showed no significant differences between groups. Eosinophil levels showed a significant increase in the positive sample confirmed by Western blot compared to the other two groups. Of the 70 soil samples, 77% (54/70) were contaminated with *Toxocara sp.* eggs. These results reveal the presence of cross-reactions in ELISA test. For this reason, we propose western blotting as a confirmatory technique. We can conclude that human toxocariosis is a serious health problem that to the present received little attention by the health community.

Education programs should be developed to promote the social concept of a responsible pet ownership. Further studies will be required to ascertain the contribution of this parasitic disease to the overall morbidity of populations.

Key words: toxocariosis, epidemiology, seroprevalence, diagnosis.

Agradecimientos

A bioquímicos y técnicos del laboratorio de Inmunoparasitología del Instituto Malbrán, por su colaboración técnica, especialmente la Dra Katherina Vizcaychipi por sus sugerencias y la lectura del manuscrito. Al Dr. Arnaldo Mangeaud por el análisis estadístico de los datos.

Bibliografía

- Schantz PM, Glickman LT, Ascarids of cats and dogs: a public health and veterinary medicine problem. *Bol Oficina Sanit Panam* 1983;94:571-586.
- Despommier D, Toxocariosis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:265-272.
- Magnaval JF, Fabre R, Maurières P, Charlet JP, De Larrard B Application of the Western blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariosis. *Parasitol Res* 1991;77(8):697-702.
- Glickman LT, Chaudry IU, Constantino J, et al. Pica patterns, toxocariosis and elevated blood lead in children. *Am J Trop Med Hyg* 1981;28(1):77-80.
- Sievers G, Concha C, Gádick P. Prueba de una técnica para recuperar huevos de *T. canis* de muestras de tierra. *Parasitol latinoam* 2007;62: 61-66.
- Holland C, O'Lorcain P, Taylor M, Kelly A. Sero-epidemiology of toxocariosis in school children. *Parasitol* 1995;110:534-542.
- Hotez PJ. Jun. Visceral and ocular larva migrans. *Semin Neurol* 1993;13(2):175-179.
- Delgado O, Rodríguez-Morales AJ. Aspectos clínico-epidemiológicos de la toxocariosis: una enfermedad desatendida en Venezuela y América Latina. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* 2009;49(1):1-33.
- Roldán W, Espinoza Y, Huapaya P, Jiménez S. Diagnóstico de la Toxocariosis Humana. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2010;27(4):613-620.
- Kayes SG. Human toxocariosis and the visceral larva migrans syndrome: correlative immunopathology. *Chem Immunol* 1997;66:99-124.
- Pawlowski Z. Toxocariosis in humans: clinical expression and treatment dilemma. *J Helminthol* 2001;75(4):299-305.
- Jacquier P, Gottstein B, Stingelin Y, Eckert J. Immunodiagnosis of toxocariosis in humans: evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent. *J Clin Microbiol* 1991;29:1831-1835.
- Yamasaki H, Arakaki K, Chooi Lim P, Mak J, Taib R, Auki T. Development of a highly specific recombinant *Toxocara canis* second-stage larva excretory-secretory antigen for immunodiagnosis of human toxocariosis. *J Clin Microbiol* 2000;38:1409-1413.
- Magnaval JF, Glickman LT, Dorchie P, Morassin B Highlights of human toxocariosis. *Korean J Parasitol* 1991;39(1):1-11.
- Chiodo P, Basualdo J, Ciarmela L, Pezani B, Apezteguía M, Miniville M. Related factors to human toxocariosis in a rural community of Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101(4):397-400.
- Paludo ML, Falavigna DL, Elefant GR, Gomes ML, Baggio ML, Amadei LB, et al. Frequency of *Toxocara* infection in children attended by the health public service of Maringá, south Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2007;49:343-348.
- Roldán W, Espinoza Y, Atúnacar A, Ortega E, Martínez A, Saravia M. Frequency of eosinophilia and risk factors and their association with toxocara infection in schoolchildren during a health survey in the north of Lima, Perú. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 2008;50(5):273-278.
- Rubinsky-Elefant G, Silva-Nunes M, Malafronte RS, Muniz PT, Ferreira MU. Human toxocariosis in rural Brazilian Amazonia: seroprevalence, risk factors, and spatial distribution. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79:93-98.
- López MA, Bojanich MV, Alonso ME, Alonso JM. Immunoblotting para diagnóstico de toxocariosis humana en un área subtropical. *Parasitol Latinoam* 2005a;60:127-131.
- Archelli S, Kozubsky L. *Toxocara* y Toxocariosis. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2008;42 (3):379-384.
- Roldán WH, Espinoza YA. Evaluation of a fan enzyme-linked immunoelectrotransfer blot test for the confirmatory serodiagnosis of human toxocariosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:411-418.
- Chieffi PP, Dos Santos SV, Queiroz ML de, Lescano SA. Human toxocariosis: contribution by Brazilian researchers. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009;51:301-308.
- Wathanakulpanich D. Diagnostic Trends of Human Toxocariosis. *J Trop Med Parasitol* 2010;33:44-52.
- Bojanich M, Marino G, López M, Alonso J. An evaluation of the dot-ELISA procedure as a diagnostic test in an area with a high prevalence of human *Toxocara canis* infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107(2): 194-197.
- Qualizza R, Incorvaia C, Grande R, Makri E, Allegra L. Seroprevalence of IgG anti-*Toxocara* species antibodies in a population of patients with suspected allergy. *Int J General Medicine* 2011;4: 783-787.
- Alonso J, Bojanich M, Chamorro M, Gorodner J. *Toxocara* seroprevalence in children from a subtropical city in Argentina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42:349-351.

27. Dattoli V, Freire S, Mendonca L, Santos P, Meyer R, Alcantara-Neves N Toxocara canis infection is associated with eosinophilia and total IgE in blood donors from a large Brazilian centre. *Tropical Med and Int Health* 2011;16(4):514-517.
28. Smith H, Holland C, Taylor M, Magnaval JF, Schantz P, Maizels R. How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. *Trends Parasitol* 2009;25(4):182-88.
29. Fragoso R, Macedo Monteiro MB, Moreira LemosE, Lima Pereira FE Anti-Toxocara antibodies detected in children attending elementary school in Vitoria, State of Espírito Santo, Brazil: prevalence and associated factors. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2011 44(4):461-466.
30. Manini MP, Marchioro AA, Colli CM, Nishi L, Falavigna-Guilherme AL Association between contamination of public squares and seropositivity for Toxocara spp. in children. *Vet Parasitol* 2012;188:48-52.
31. Rocha S, Ferreira Pinto RM, Petrollini Floriano A, Teixeira LH, Bassili B, Martinez A, da Costa S and Montani Caseiro M Environmental analyses of the parasitic profile found in the sandy soil from the Santos Municipality beaches, sp, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 2011;53(5):277-281.
32. Tiyo R, Guedes TA, Falavigna DL, Falavigna-Guilherme AL Seasonal contamination of public squares and lawns by parasites with zoonotic potential in southern Brazil. *J Helminthol* 2008;82(1):1-6.
33. Alonso JM, Luna AC, Fernández GJ, Bojanich MV, Alonso ME Huevos de Toxocara en suelos destinados a la recreación en una ciudad argentina. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2006; 40(20): 219-222.
34. Laird Pérez RM, Carballo Arrieta D, Reyes Zamora E, García Roche R., Prieto Díaz V Toxocara sp. en parques y zonas públicas de ciudad de La Habana. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2000;38(2):112-116.
35. Cazorla Perfetti D, Morales Moreno P, Acosta Quintero ME Contaminación de suelos con huevos de Toxocara spp (Nematoda, Ascaridia) en parques públicos de la ciudad de Coro, Estado Falcón, Venezuela. *Revista Científica FCV-LUZ* 2007;12(2):117-122.
36. Salinas P, Matamala M, Schenone H. Prevalencia de hallazgo de huevos de Toxocara canis en plazas de la Región Metropolitana de la ciudad de Santiago, Chile. *Bol Chil Parasitol* 2001;57:102-105.
37. Pierangeli N, Giayetto A, Manacorda A, Barbieri L, Soriano S, Veronesi A, Pezzani B, Minvielle M, Basualdo J. Estacionalidad de parásitos intestinales en suelos periurbanos de la ciudad de Neuquén, Patagonia, Argentina. *Trop Med and Int Health* 2003;8(3):259-263.

Evaluación clínico-nutricional y del funcionamiento familiar en niños con alto nivel de riesgo de padecer inmunodeficiencia primaria

Family functioning, nutritional and clinical assessment of children with high risk of primary immunodeficiency

Alain R. Rodríguez-Orozco¹, Jesús Arellano-Garibay², Leticia Duarte-Pedraza², Carlos Gómez-Alonso³, María D. Mogica-Martínez⁴

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2013;44(2):55-61

RESUMEN

Antecedentes. Los estados de inmunodeficiencia impactan en el funcionamiento familiar. **Objetivo.** Comparar el funcionamiento familiar y aspectos clínico-nutricionales entre niños con alto nivel de sospecha de inmunodeficiencias primarias y aquellos con menor nivel de sospecha. **Lugar de aplicación.** Clínica de atención primaria. **Diseño.** Estudio transversal con grupos comparados. Población. 400 niños entre 1 año y 7 años 11 meses de edad, asignados a dos grupos, uno integrado por aquellos con puntaje ≥ 25 en la escala PRIDE (primary immunodeficiency disease evaluation), $n=9$ y otro integrado por aquellos que alcanzaron un puntaje ≤ 25 en la evaluación con la escala PRIDE, $n=391$. **Material y métodos.** Los grupos se compararon con respecto a funcionamiento familiar, estado nutricional y criterios clínicos de riesgo para inmunodeficiencias primarias. **Resultados.** Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas de puntaje PRIDE con infecciones respiratorias altas >8 , episodios de otitis media aguda ≥ 4 , episodios de sinusitis aguda ≥ 2 , infecciones de vías respiratorias bajas ≥ 2 , no respuesta a ≥ 3 esquemas de antibióticos para un mismo cuadro de infección, infecciones urinarias >6 , infecciones del sistema nervioso central, enfermedades alérgicas o autoinmunes concomitantes, caída del cordón umbilical > 30 días y funcionamiento familiar. Las áreas más dañadas del funcionamiento familiar fueron roles y armonía. **Conclusiones.** Hubo diferencias en el funcionamiento familiar y factores de riesgo relacionados con infección y predisposición a ella entre los niños con puntaje PRIDE ≥ 25 y aquellos con puntaje <25 .

Palabras claves: : inmunodeficiencias primarias, factores de riesgo, familia, estado nutricional, evaluación nutricional, niños, infecciones, cordón umbilical, riesgo de infección, riesgo de inmunodeficiencias.

1. Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana De San Nicolás De Hidalgo. Morelia. Instituto de Investigaciones Científicas en Familia, Alergia e Inmunología. Morelia. México.

2. Unidad de Medicina Familiar N° 80. Instituto Mexicano del Seguro Social. Morelia. Michoacán.

3. Centro de Investigaciones Biomédicas de Michoacán. Instituto Mexicano del Seguro Social.

4. Departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Alain R. Rodríguez-Orozco. División de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez". Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Rafael Carrillo esquina Salvador González Herrejón s/n. Bosque Cuauhtemoc. Colonia Centro. CP 58000. PO Box 136. Morelia, Michoacán. México | Tel/Fax: +52 443 3400513 | email: arorozco69@yahoo.com.mx

Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de más de 130 trastornos que afectan directamente la función y/o el desarrollo del sistema inmunológico y tienen etiologías y fisiopatologías complejas. Aunque se trata de enfermedades poco frecuentes, su diagnóstico suele ser tardío y esto en algunos casos condiciona la aparición de complicaciones tempranas.^{1,2}

Tradicionalmente, la sospecha de inmunodeficiencias primarias se ha hecho sobre la base de las formas clínicas de presentación y no se contaba en nuestro medio con un instrumento que pudiera orientar a médicos no exper-

Tabla 1. Asociación entre talla y puntaje de la escala PRIDE por grupos de edad.

Grupo de edad (años.meses)	Puntaje PRIDE	Talla					P
		Alta	Ligeramente alta	Normal	Ligeramente baja	Baja	
1 a 3.11	≥25	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (5,4%)	0 (0,0%)	0 (0,00%)	0,647
	<25	9 (100,0%)	13 (100,0%)	53 (94,6%)	7 (100,0%)	16 (100,0%)	
4 a 5.11	≥25	1 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,145
	<25	8 (88,9%)	28 (100,0%)	77 (98,7%)	24 (100,0%)	2 (100,0%)	
6 a 7.11	≥25	0 (0,00%)	0 (0,0%)	3 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0,168
	<25	9 (100,0%)	41 (100,0%)	93 (96,9%)	6 (100,0%)	5 (83,3%)	

tos en el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, en sospechar que se encuentran frente un paciente con alto riesgo de padecer estos trastornos. Recientemente, nuestro grupo realizó la validación preliminar de una escala para determinar alto nivel de sospecha de inmunodeficiencias primarias en población mexicana: *Primary Immunodeficiency Diseases Evaluation, PRIDE*.³ Esta escala toma como punto de corte un puntaje de 25 y se considera que aquellos niños con puntaje igual o mayor a 25 tienen probabilidad más alta de padecer inmunodeficiencias primarias. En este estudio se incluyeron 75 pacientes ($13,9 \pm 11,8$ años de edad) en quienes bajo recomendación de expertos se aconsejó descartar enfermedades por inmunodeficiencia primaria. Cuando se realizó la validación estadística de la escala se obtuvo que el coeficiente de concordancia kappa con diagnóstico clínico fue 0,872, error estándar de 0,072: en intervalo de confianza del 95% [0,73-1,013] la escala mostró sensibilidad de 98,3%, especificidad de 86,6%, valor predictivo positivo 96,7%, valor predictivo negativo 92,8%, la razón de probabilidad positiva fue 7,3358 y la razón de probabilidad negativa 0,0196.³

Este trabajo se realizó con el objetivo de comparar el funcionamiento familiar, el estado nutricional, y factores clínicos de riesgo para inmunodeficiencias primarias entre niños con alto nivel de sospecha de inmunodeficiencias primarias y aquellos en que el nivel de sospecha es menor.

Material y métodos

Estudio transversal llevado a cabo en la Unidad de Medicina Familiar N° 80 de Morelia, y en la consulta de pediatría del Hospital General Regional N° 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la ciudad de Morelia, México.

El tamaño muestral se estimó para población finita partiendo de 24.220 niños entre 1 y 7 años 11 meses de edad adscritos hasta el 30 de julio de 2010 en la Unidad de Medicina Familiar N° 80 del IMSS en la ciudad de Morelia, México. No se incluyeron niños con diagnóstico de inmunodeficiencias secundarias; tampoco aquellos con enfermedades crónicas ni aquellos cuyos padres no dieron el consentimiento por escrito para que sus hi-

jos participaran en el estudio. El estudio fue aprobado por los comités institucionales de ética e investigaciones. Finalmente integraron la muestra del estudio 400 niños, clasificados en dos grupos según el puntaje alcanzado en la escala PRIDE. Un grupo con mayor riesgo de padecer inmunodeficiencias primarias (≥ 25 puntos), y el otro grupo con menor riesgo de padecer inmunodeficiencias primarias (< 25 puntos). Cada uno de estos grupos se estratificó por edades como sigue: 1 año a 3 años 11 meses, 4 años a 5 años 11 meses, y 6 años a 7 años 11 meses. Las variables antropométricas peso, talla y estado nutricional se determinaron de acuerdo a las tablas de peso para la edad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por índice de masa corporal (IMC) en los niños de 2 años en adelante.

Clasificación del riesgo de padecer inmunodeficiencia primaria mediante la escala PRIDE

Es una escala útil para sospechar inmunodeficiencias primarias en población mexicana: cuando el puntaje es igual o mayor de 25 existe alto el riesgo de padecer inmunodeficiencias primarias y el paciente debe ser remitido a servicios especializados para confirmar o excluir el diagnóstico.

Estimación del funcionamiento familiar

Se usó la escala FF-SIL (Prueba de Percepción del Funcionamiento Familiar), aplicada a la persona responsable del niño. Con esta evaluación se puede obtener un valor mínimo de 14 puntos y un máximo de 70 puntos. La escala consta de 14 preguntas con cinco respuestas posibles a las cuales se asigna puntaje de la siguiente forma: casi nunca 1 punto, pocas veces 2 puntos, a veces 3 puntos, muchas veces 4 puntos, casi siempre 5 puntos. El puntaje total se obtiene al sumar los puntos a las respuestas de la encuesta y la familia se clasifica según su nivel de funcionamiento en familia funcional (70 a 57 puntos), familia moderadamente funcional (56 a 43 puntos), familia disfuncional (42 a 28 puntos) y familia severamente disfuncional (27 a 14 puntos).⁴

Análisis estadístico

Se empleó *t* de Student o U de Mann Whitney para las variables continuas y se realizó análisis estratificado por grupos de edades. Se evaluó la fiabilidad de la escala PRIDE

Tabla 2. Asociación entre estado nutricional y puntaje de la escala PRIDE por grupos de edad.

Grupo de edad (años.meses)	Puntaje PRIDE	Estado nutricional						p
		Obesidad	Sobrepeso	Normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición severa	
1 a 3.11	[≥] 25	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (1,0%)	2 (2,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,233
	<25	8 (7,90%)	7 (6,90%)	50 (49,50%)	13 (12,90%)	7 (6,90%)	13 (12,90%)	
4 a 5.11	[≥] 25	1 (0,70%)	1 (0,70%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,628
	<25	25 (17,70%)	25 (17,70%)	45 (31,90%)	23 (16,30%)	10 (7,10%)	11 (7,80%)	
6 a 7.11	[≥] 25	0 (0,00%)	2 (1,30%)	2 (1,30%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,568
	<25	32 (20,30%)	29 (18,40%)	57 (36,10%)	18 (11,40%)	10 (6,30%)	8 (5,10%)	

mediante prueba alfa de Cronbach y prueba de mitades de Gutman. Se usó ANOVA para comparar las categorías del funcionamiento familiar entre grupos.

Resultados

Se encuestó a un total de 400 niños durante los meses de octubre y noviembre de 2010, 218 (54,5%) niños y 182 (45,5%) niñas. La consistencia interna de la escala PRIDE se determinó con el cálculo del alfa de Cronbach, el cual fue 0,717 y se confirmó con el método de mitades de Gutman 0,737.

Los niños participantes se dividieron en tres grupos de edad: de 1 año a 3.11 años 101 (25,3%), de 4 años a 5.11 años 141 (35,3%), y de 6 años a 7.11 años 158 (39,5%). La media de edad fue de $4,30 \pm 1,70$ años.

Luego de evaluar los niños con la escala PRIDE para clasificarlos en niños con alto riesgo de inmunodeficiencias primarias (aquellos con puntaje igual o mayor de 25 en la escala PRIDE), y niños con riesgo menor (puntaje menor de 25 en la escala PRIDE), se observó que 9 niños (2,25%) obtuvieron un puntaje igual o mayor de 25, de los cuales 6 (2,805%) fueron del sexo masculino y 3 (1,60%) del sexo femenino, mientras que 391 (97,75%) obtuvieron un puntaje inferior a 25, de los cuales 212 (97,20%) fueron del sexo masculino y 179 (98,40%) fueron del sexo femenino. No se encontró asociación entre puntaje PRIDE y grupos de edades de forma que fue homogénea la distribución de los niños en los tres grupos de edades analizados ($p=0,691$). La media de la edad de los niños que participaron en el estudio fue $4,30 \pm 1,70$ años.

Se clasificó la talla en base a las tablas de talla para la edad de la OMS. Los niños según su talla se clasificaron en talla alta 27 niños (6,8%), talla ligeramente alta 82 (20,5%), talla normal 230 (57,5%), talla ligeramente baja 37 (9,3%), talla baja 24 (6,0%), con una media de talla de $1,04 \pm 0,15$ (Tabla 1). No se encontró asociación entre talla y puntaje PRIDE para ningún grupo de edades.

El estado nutricional en los niños de 1 año a 1.11 años de edad se valoró en base a las tablas de peso para la edad de la OMS, y por índice de masa corporal en los niños de 2 años en adelante. Se encontraron niños con obesidad 66 (16,5%), niños con sobrepeso 64 (16%), niños con peso

Tabla 3. Asociación entre consanguinidad y puntaje de la escala PRIDE por grupos de edad.

Grupo de edad	Puntaje PRIDE	Consanguinidad de los padres		p
		Sí	No	
1 a 3.11 años	[≥] 25	2	1	0,002*
	<25	96	2	
4 a 5.11 años	[≥] 25	1	1	0,003*
	<25	133	6	
6 a 7.11 años	[≥] 25	4	0	0,663
	<25	147	7	

* Cifra estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

normal 155 (38,8%), niños con desnutrición leve 56 (14%), niños con desnutrición moderada 27 (6,8%), niños con desnutrición severa 32 (8%) (Tabla 2). No se encontraron diferencias entre grupos de estudio con respecto a la variable estado nutricional.

En lo referente a consanguinidad, 383 (95,8%) no presentaron consanguinidad y 17 (4,3%) presentaron consanguinidad. Al evaluar la asociación entre consanguinidad y puntaje PRIDE se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para niños entre 1 año y 5 años 11 meses (Tabla 3).

La Tabla 4 muestra los factores de riesgo para diagnóstico de inmunodeficiencias primarias relacionados con predisposición a infecciones y con infecciones en niños; estimados con la escala PRIDE. Llama la atención que todos ellos fueron más frecuentes en niños con puntaje PRIDE [≥]25 que en aquellos con puntaje menor a 25, estos se consideran factores de riesgo en la escala PRIDE. El número de infecciones respiratorias >8 en el último año y el número de episodios de otitis media ³4 fueron los antecedentes de infección más importantes, ya que fueron estadísticamente significativos para todas las edades al comparar niños con puntaje PRIDE [≥]25 con aquellos con puntaje menor a 25. La caída tardía del cordón umbilical y los antecedentes de enfermedad alérgica o autoinmune concomitantes fueron también antecedentes destacables que pueden relacionarse con el mayor número de infecciones en pacientes con puntaje PRIDE [≥]25 (Tabla 4).

Una vez que se analizó la relación entre puntaje PRIDE y funcionamiento familiar estimado con la escala FF-SIL, se encontró que en el grupo de 1 años a 3.11 años fue frecuente encontrar familias disfuncionales cuyos hijos al-

Tabla 4. Factores de riesgo para diagnóstico de inmunodeficiencias primarias relacionados con predisposición a infecciones y con infecciones estimados con la escala PRIDE.

Factor de riesgo	Grupo de edad	P
Número de infecciones respiratorias altas > 8/último año	1 a 3.11 años	0,001*
	4 a 5.11 años	<0,001*
	6 a 7.11 años	0,001*
Número de episodios de otitis media aguda ³ 4/último año	1 a 3.11 años	<0,001*
	4 a 5.11 años	0,005*
	6 a 7.11 años	0,033*
Número de episodios de sinusitis aguda ³ 2/último año	1 a 3.11 años	0,758
	4 a 5.11 años	0,017*
	6 a 7.11 años	<0,001*
Infecciones de vías respiratorias bajas ³ 2/último año	1 a 3.11 años	0,132
	4 a 5.11 años	0,694
	6 a 7.11 años	0,005*
No respuesta a ³ 3 esquemas de antibióticos para un mismo cuadro de infección	1 a 3.11 años	0,042
	4 a 5.11 años	0,011*
	6 a 7.11 años	0,001*
Más de seis infecciones urinarias en el último año	1 a 3.11 años	0,721
	4 a 5.11 años	0,679
	6 a 7.11 años	0,002*
Presencia de infecciones del sistema nervioso central último año	1 a 3.11 años	0,860
	4 a 5.11 años	0,758
	6 a 7.11 años	<0,001*
Presencia de enfermedades alérgicas o autoinmunes concomitantes	1 a 3.11 años	0,010*
	4 a 5.11 años	0,610
	6 a 7.11 años	0,007*
Caída del cordón umbilical > 30 días	1 a 3.11 años	0,368
	4 a 5.11 años	0,006*
	6 a 7.11 años	0,014*

*Cifra estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

canzaron un puntaje PRIDE ³25 ($p=0,001$), 2/3 de las familias con un niño entre 1 y 3.11 años de edad con puntaje PRIDE ³25. fueron familias disfuncionales (Tabla 5). Al analizar la relación entre puntaje PRIDE y los dominios de la escala FF-SIL entre grupos de edades, cuando estos se compararon entre sí con ANOVA, se encontraron cifras estadísticamente significativas en los dominios de rol ($p=0,009$) y armonía ($p=0,033$) (Tabla 6).

Discusión

La condición de alto riesgo de sospecha de inmunodeficiencias primarias fue mayor en el género masculino, lo cual concuerda con lo referido habitualmente.^{5,6} No se encontraron diferencias en cuanto a talla y a estado nutricional cuando se compararon niños con puntaje PRIDE ³25 con aquellos con puntaje <25, lo cual se relaciona con el hecho de que alteraciones en estos parámetros suelen asociarse a padecimientos de varios años de evolución que no han recibido diagnóstico y tratamiento oportuno.^{7,8}

La consanguinidad se ha asociado tradicionalmente con riesgo de padecer inmunodeficiencias.^{1,9,10} De acuerdo con la base de datos de inmunodeficiencias de la Sociedad

Europea para las inmunodeficiencias, hay antecedente de consanguinidad en el 8,8% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.¹¹ En nuestro estudio este antecedente fue más evidente en los niños más pequeños, situación muy preocupante por tratarse de un factor de riesgo modificable con intervenciones educativas en la comunidad. Esto podría estar relacionado con condiciones culturales y regionales no exploradas en este estudio, como nivel de escolaridad de los padres, hábitat en poblaciones cerradas y alejadas en la que viven pocas familias y donde es más difícil elegir como pareja a no parientes, bajo per cápita familiar, alto índice de migraciones. Estos factores deben ser abordados en otros estudios por su alta frecuencia en poblaciones rurales de nuestro Estado. Con respecto a los factores relacionados con infecciones o predisposición a infecciones se encontró una clara prevalencia mayor de estos problemas en aquellos niños que alcanzaron puntaje PRIDE ³25. Tradicionalmente el alto número de infecciones, muchas de ellas de difícil control, ha sido el hallazgo más regular en la mayoría de las enfermedades por inmunodeficiencias primarias descritas. Neumonía y sepsis son causas frecuentes de mortalidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias y junto a infecciones virales y consanguinidad, se han señalado como factores predictores de mortalidad en un estudio reciente que tomó como base el registro kuwaiti de inmunodeficiencias primarias.¹⁰ El grado de funcionamiento familiar se ha señalado como un factor importante a tener en cuenta en la evolución de las enfermedades crónicas de la infancia y en la puesta en marcha de respuestas de afrontamiento de la enfermedad por la familia,¹² porque puede propiciar un clima favorecedor del control de los síntomas o favorecer la perpetuidad de estos. El uso por la familia de estrategias de afrontamiento pasivas más que las activas,¹³ y el pobre uso de redes sociales de apoyo,¹³⁻¹⁵ son factores que limitan la obtención de recursos instrumentales por la familia y se relacionan también con la calidad del funcionamiento familiar. Asociado a la evolución del asma en niños, se han encontrado en nuestro medio problemas en el manejo de los sentimientos y emociones entre miembros de la familia, una comunicación poco funcional y pobre uso de las potencialidades afectivas de la familia para enfrentar la enfermedad.¹⁶ El pobre control de la enfermedad inmunológica de la infancia en nuestro medio se ha asociado también a pobre manejo de la autoridad y de las jerarquías en la familia.¹⁷ Esto propicia la perpetuidad de los síntomas, asociado a una percepción inadecuada de la enfermedad por los padres, quienes con frecuencia no se percatan de las herramientas que como familia disponen para enfrentar la enfermedad.¹⁸

En este estudio encontramos que en el grupo de 1 a 3.11 años de edad se encontró asociación entre puntaje PRIDE ³25 y disfunción familiar: no se ha superado la crisis que

Tabla 5. Funcionamiento familiar según grupo de edades y puntaje PRIDE.

Grupo de edad (años.meses)	Puntaje PRIDE	Funcionamiento familiar n (%)				p
		Familias funcionales	Familias moderadamente funcionales	Familias disfuncionales	Familias severamente disfuncionales	
1 a 3.11	³ ≥25	0 (0,00%)	1 (4,3%)	2 (22,2%)		0,001*
	<25	69 (100,00%)	22 (95,7%)	7 (77,8%)		
4 a 5.11	³ ≥25	2 (2,4%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,692
	<25	80 (97,6%)	48 (100,0%)	9 (100,0%)	2 (100,0%)	
6 a 7.11	³ ≥25	3 (3,3%)	1 (1,9%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,894
	<25	89 (96,7%)	53 (98,1%)	11 (100,0%)	1 (100,0%)	

* Cifra estadísticamente significativa (p<0,05).

Tabla 6. Comparación de las áreas del funcionamiento familiar evaluadas con el cuestionario FF-SIL entre grupos según puntaje alcanzado con la escala PRIDE.

Variable	Puntaje PRIDE ≥25 N=9 $\bar{X} \pm EE$	Puntaje PRIDE <25 N=391 $\bar{X} \pm EE$	t	p
Cohesión	8,66±0,6	8,60±0,08	0,107	0,915
Armonía	7,00±0,79	8,31±0,09	-2,13	0,033*
Comunicación	8,66±0,50	8,28±0,09	0,607	0,544
Permeabilidad	8,22±0,54	8,10±0,09	0,178	0,859
Afectividad	7,88±0,80	8,76±0,09	-1,398	0,163
Roles	6,33±1,13	8,19±0,10	-2,69	0,009*
Adaptabilidad	7,88±0,58	8,27±0,09	-0,615	0,539

Se compararon entre grupos los puntajes alcanzados en cada una de las áreas del funcionamiento familiar evaluadas con el cuestionario FF-SIL. $\bar{X} \pm EE$: media \pm error estándar. * Cifra estadísticamente significativa (P<0,05)

ha representado tener un hijo pequeño que desde los primeros meses de nacido permanece “con síntomas” una gran parte del año y que ha recibido múltiples tratamientos. Suele encontrarse estructuras rígidas en estas familias, que les dificultan engendrar un cambio y echar mano de sus recursos para enfrentar esta crisis familiar.¹⁶ En esta etapa de la vida, los niños dependen de los padres o tutores la mayor parte de sus días, y las ausencias al trabajo de los padres y a la escuela son situaciones que profundizan el malestar familiar.

En este estudio, las áreas del funcionamiento familiar más dañadas fueron roles y armonía. En la categoría roles, la prueba FF-SIL evalúa el hecho que cada miembro de la familia cumpla las responsabilidades y funciones negociadas en el seno familiar. La no existencia de límites precisos en la relación entre los miembros de la familia, los problemas en la jerarquización de los papeles, la violación de la autoridad de los padres y la existencia de coaliciones y alianzas entre miembros de diferentes subniveles familiares (padres, abuelos e hijos) crea grandes dificultades en el manejo de la autoridad y en la calidad de los roles asignados a cada miembro de la familia mexicana con niños que padecen enfermedad crónica.¹⁶⁻¹⁸ En la categoría armonía, la escala FF-SIL evalúa la correspondencia entre los intereses y necesidades individuales con los de la familia en un equilibrio emocional positivo; las alteraciones en esta área se relacionan con el manejo distorsionado de los roles antes referido y con la no distribución equitativa del cuidado del niño entre los padres, con frecuencia delegado en la madre.^{16,17}

Los niños cuyo puntaje fue igual o superior a 25 en la escala PRIDE fueron remitidos a servicios de Alergia e

Inmunología para descartar inmunodeficiencias primarias y realizar su seguimiento en coordinación con el Servicio de Infectología; aquellos a los que se les detectó compromiso del funcionamiento familiar y del estado nutricional fueron remitidos a sus unidades de medicina familiar para realizar su manejo en coordinación con el Servicio de Psicología.

Conclusiones

La aplicación de la escala PRIDE a niños con infecciones frecuentes y la evaluación del funcionamiento de sus familias permite identificar a niños que requieren evaluación especializada por expertos en inmunodeficiencias primarias, e identificar áreas de oportunidad para el manejo psicoterapéutico de estas familias.

Abstract

Background. Immunodeficiency states impact on family functioning.

Objective. To compare family functioning, clinical and nutritional status among children with high suspicion of primary immunodeficiencies versus those in which the level of suspicion is lower.

Design. Cross-sectional study with compared groups.

Population. 400 children between 1 year and 7 years 11 months of age, assigned to two groups according to PRIDE (primary immunodeficiency disease evaluation) ³25 average, n=9 and the other composed of those who scored below 25 on the assessment with that scale, n = 391.

Material and methods. The groups were compared regarding: family functioning, nutritional status and clinical risk criteria for primary immunodeficiencies. **Results.** Statistically significant associations were found among PRIDE scoring with following variables: upper respiratory infections >8, episodes of acute media otitis ³4, two or more episodes of lower respiratory infections, sinusitis ³2, three or more schedules of antibiotics to treat the same infection, more than six urinary tract infections in the past year, central nervous system infections, allergic or autoimmune concomitant diseases, drop of umbilical

cord > 30 days and family functioning. The most damaged areas of family functioning were roles and harmony.

Conclusions. There were differences in family functioning and related risk factors for both infection and predisposition to that between children receiving 25 or more points after PRIDE evaluation and those with PRIDE score below 25.

Key words: primary immunodeficiencies, risk factors, family, nutritional status, nutritional assessment, children, infections, umbilical cord, risk of infection, risk of immunodeficiencies.

Bibliografía

- Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann NY Acad Sci* 2011 Nov;1238:15-23.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:s182-94.
- Mogica-Martínez MM, Vázquez-Leduc A, Ortega Martell JA, Gómez-Alonso C, Rodríguez-Orozco AR, Rico Arrollo M, Becerril-Ángeles M. Validación de la escala PRIDE (Primary Immunodeficiency Diseases Evaluation) para determinar alto nivel de sospecha de inmunodeficiencias primarias en población mexicana. *Rev Alerg Mex* 2012;59(4):192-198.
- De la Cuesta D, Pérez E., Louro I., Bayarre H. Un instrumento de funcionamiento familiar para el médico de la familia. *Rev Cub Med Gen Integr* 1996;12(1):24-31.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiency. *N Engl J Med* 1995;333(7):431-440.
- Wang LL, Jin YY, Hao YQ, Wang JJ, Yao CM, Wang X, Cao RM, Zhang H, Chen Y, Chen TX. Distribution and clinical features of primary immunodeficiency diseases in Chinese children (2004-2009). *J Clin Immunol* 2011 Jun;31(3):297-308.
- Horwood C, Butler LM, Vermaak K, Rollins N, Haskins L, Nkosi P, Neilands TB, Qazi S. Disease profile of children under 5 years attending primary health care clinics in a high HIV prevalence setting in South Africa. *Trop Med Int Health* 2011 Jan;16(1):42-52.
- Saavedra Juárez N, Chávez Ramos JE, Gómez Alonso C, Rodríguez-Orozco AR. Low height and weight associated with lead-chronic intoxication in a group of children from families potters. *Nutr Hosp* 2010 May-Jun;25(3):470.
- Mohammadinejad P, Aghamohammadi A, Abolhassani H, Sadaghiani MS, Abdollahzade S, Sadeghi B, Soheili H, Tavassoli M, Fathi SM, Tavakol M, Behniafard N, Darabi B, Pourhamdi S, Rezaei N. Pediatric patients with common variable immunodeficiency: long-term follow-up. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(3):208-214.
- Al-Herz W, Moussa MA. Survival and predictors of death among primary immunodeficient patients: a registry-based study. *J Clin Immunol* 2012 Jun;32(3):467-473.
- Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G, ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* 2012 Mar;167(3):479-491.
- Martin S, Calabrese SK, Wolters PL, Walker KA, Warren K, Hazra R. Family functioning and coping styles in families of children with cancer and HIV disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2012 Jan;51(1):58-64.
- Rotheram-Borus MJ, Stein JA, Jiraphongsa C, Khumtong S, Lee SJ, Li L. Benefits of family and social relationships for Thai parents living with HIV. *Prev Sci* 2010 Sep;11(3):298-307.
- Martin SC, Wolters PL, Klaas PA, Perez L, Wood LV. Coping styles among families of children with HIV infection. *AIDS Care* 2004 Apr;16(3):283-292.
- Medellín Fontes MM, Rivera-Heredia ME, López-Peñaloza J, Kanán-Cedeño EG, Rodríguez-Orozco AR. Funcionamiento familiar y su reacción con las redes de apoyo social e una muestra de Morelia, México. *Salud Mental* 2012;35:147-154.
- Rodríguez-Orozco AR, Kanán-Cedeño G, Vázquez-Romero ME, León-Gutiérrez A, Barbosa-Sánchez CE, Tejeda-Cárdenas RG. Perfil organizativo funcional de la familia nuclear psicossomática con un hijo asmático. *Salud Mental* 2008;31:63-68.
- Rodríguez-Orozco AR, Kanán-Cedeño EG, Barbosa-Sánchez CE, Tejeda-Cárdenas RG, Vázquez-Romero ME, León-Gutiérrez A. The extended family and the poor asthma control in children. A look at family functioning, authority and hierarchies. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40(1):62-65.
- Rodríguez-Orozco AR, Kanán-Cedeño EG, Guillén Martínez E, Campos Garibay MJ. Family functioning and illness perception of parents of children with atopic dermatitis, living without skin symptoms, but with psychosomatic symptoms. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011 Mar;10(1):61-65.

ANEXO

Tabla PRIDE (Primary Immunodeficiency Disease Evaluation). Estimación de Riesgo de Inmunodeficiencia Primaria

Factores de riesgo	Valor de riesgo	Puntaje	Valor de riesgo	Puntaje
Edad (inicio)	< 2 años	2	> 2 años	1
Sexo	Masculino	3	Femenino	1
Valoración de peso y talla	P3 o debajo	1	≥ P10	0
Número de infecciones respiratorias altas/año	> 8	3	8 o menos	1
Meningitis	Presente	3	Ausente	0
Infecciones de vías respiratorias bajas ≥ 2/año	Presente	3	Ausente	0
Sinusitis ≥ 2/año	Presente	3	Ausente	0
Otitis ≥ 4/año	Presente	3	Ausente	0
Persistencia de una infección en una región anatómica	Presente	3	Ausente	0
Diarrea prolongada o recurrente	Presente	2	Ausente	1
Abscesos	Presente	2	Ausente	0
Dermatitis recurrente	Presente	2	Ausente	0
Enfermedades alérgicas y/o autoinmunes	Presente	2	Ausente	0
Hepatomegalia o esplenomegalia	Presente	1	Ausente	0
Caída cordón umbilical > de 30 días	Presente	1	Ausente	0
Fiebre sostenida sin causa aparente	Presente	1	Ausente	0
Artritis o artralgiás	Presente	1	Ausente	0
Estomatitis	Presente	1	Ausente	0
Neoplasias linfáticas	Presente	1	Ausente	0
Respuesta a antibióticos por infección	≥ 3 esquemas	3	< 3 esquemas	1
AHF (muertes neonatales, inmunodeficiencias, consanguinidad)	Presente	3	Ausente	0
Complicaciones posvacunación	Presente	1	Ausente	0
Radiológicos (confirman diagnóstico clínico)	Presente	1	Ausente	0
Alteración en biometría hemática	Presente	1	Ausente	0
Gérmenes no habituales	Presente (con cultivo)	3	Presente (clínico)	1
Suma de puntaje		50		6

P3 y P10 se refieren a valores de percentiles en la evaluación peso/ talla según tablas de referencia para niños mexicanos.

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, juntamente 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 carta o 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 recomienda 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 deberá 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 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 aceptará como referencia 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 debe 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.

Seretide[®]
salmeterol / propionato de fluticasona

Seretide[®] 100
(Salmeterol 50 mcg
Fluticasona 100 mcg)
Diskus x 60 dosis

Seretide[®] 250
(Salmeterol 50 mcg
Fluticasona 250 mcg)
Diskus x 60 dosis

Seretide[®] 500
(Salmeterol 50 mcg
Fluticasona 500 mcg)
Diskus x 60 dosis

Posología ☀️ 1 inhalación por la mañana 🌙 1 inhalación por la noche

- **Formato para libros:** Ringsven MD, Bond D. Título del libro, edición, ciudad de edición; editorial; año.
- **Formato para capítulos:** Phillips SJ, Wishnant JP. Título del capítulo. En: Título del Libro subrayado, editores del libro en formato similar a los autores, edición, ciudad de edición: editorial; año: página de inicio-página de fin.
- **Formato para páginas Web:** Autores si los hubiere. Título o nombre de la página. Dirección completa de acceso al navegador precedida por <http://...>, mes y año de revisión.

Tablas

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

Gráficos

Los gráficos (barras o tortas) en blanco y negro deben ser legibles y claros, deberán estar realizados en formato 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 la gráfica 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 con nombre de archivo "figura" seguido del número correlativo de aparición en el texto, con extensión JPG (p. ej.: figura1.jpg) Se prefiere formato TIFF, independientemente 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.

B. Artículos originales

Deben describir totalmente, pero lo más concisamente posible los resultados de una investigación clínica o de laboratorio 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 como así también el nombre de departamento e institución y los grados académicos. Debe constar la declaración de descargo de responsabilidad si las 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 exten-

Seretide[®]
salmeterol / propionato de fluticasona

Seretide[®] Aerosol HFA 50
[Salmeterol 25 mcg]
Fluticasona 50 mcg]
Aerosol x 120 dosis

Seretide[®] Aerosol HFA 125
[Salmeterol 25 mcg]
Fluticasona 125 mcg]
Aerosol x 120 dosis

Seretide[®] Aerosol HFA 250
[Salmeterol 25 mcg]
Fluticasona 250 mcg]
Aerosol x 120 dosis

Posología ☀️ 2 inhalaciones (2 puffs) por la mañana 🌙 2 inhalaciones (2 puffs) por la noche

gsk
GlaxoSmithKline

La información para prescribir completa está disponible a pedido en la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. - C. Casares 3690 - B1644BCD - Victoria - Bs. As. Tel.: 4725-8900

dido en la especialidad (p. ej.: ICAM-1, IgE). Dada la importancia que tienen los resúmenes de los trabajos para su difusión nacional e internacional, los mismos se presentaran 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.

Abreviaturas y símbolos

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

Texto

Introducción

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

Métodos

Se debe 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 que aplique y la concordancia con la Declaración de Helsinki en su última adaptación.

En el caso de ensayos con medicamentos, se debe aclarar la aplicación del ICH (International Conference in Harmony) y de la resolución ANMAT vigente a la fecha de realizado el estudio. 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 (ej.: epi info).

Resultados

Se cuantificarán y presentarán con indicadores apropiados de error (ej.: intervalos de confianza). No depender sólo 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. Solo destacar o resumir las observaciones importantes. Evitar el uso no técnico de términos estadísticos (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

HYPERSOL



Reestablece las defensas naturales

Estéril
sin conservantes


Cassará

Único Productor Argentino de Aerosoles Antiasmáticos



Obstrucción nasal

Obstrucción con inflamación

Hypersol unidosis / Hypersol

Hypersol B 50 / Hypersol B 100

Fórmula: Cada 100 ml contiene solución salina hipertónica estéril de Cloruro de Sodio al 3%

Fórmula: Cada dosis contiene: Budesonide 50 µg / 100 µg respectivamente

otros trabajos si se considera necesario. Explicitar las debilidades del trabajo.

Agradecimientos

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

C. Comunicaciones rápidas

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

D. Comunicaciones breves y reportes de casos

Casos interesantes por su rareza o comunicaciones científicas breves serán considerados 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

Cartas cortas referidas a artículos publicados recientemente en AAIC y otros aspectos de particular interés para la especialidad, serán evaluados por el Consejo Editorial. Tendrá un pequeño título en español e inglés. Será precedida por el encabezado "Sr. Editor:" y deben contar con menos de 500 palabras, incluyendo datos breves en formato de tabla. Contará con un máximo de 5 referencias bibliográficas. Si la carta es aceptada, en todos los casos el Consejo Editorial enviará copia de la

carta al autor del artículo referido, dando oportunidad en el mismo número de edición de la carta, de contestar o comentar la consulta y/u opinión del autor de la carta, con las mismas limitaciones de extensión.

F. Artículos de revisión

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

G. Artículos de opinión

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

H. Cesión de derechos

Modelo de Transferencia de derechos de autor

El/los autor/es transfieren la propiedad intelectual del artículo a *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* en el caso de que el manuscrito sea publicado. El/los abajo firmante/s declaran que el artículo es original, 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. El/los autor/es confirman que han revisado y aprobado la versión final del artículo.

FLUTICORT

Fluticasona propionato 50 mcg / 125 mcg / 250 mcg



La fluticasona argentina



Único Productor Argentino de Aerosoles Antiasmáticos

 Reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma

 Potente acción antiinflamatoria pulmonar

I. Lista de control

- Carta de solicitud de presentación con la transferencia de los derechos
- Carta en caso de existir Conflicto 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
- Nota de copyright

J. Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.