

Premio GSK
al mejor trabajo de investigación en asma
Premio AAAeIC
al mejor trabajo de investigación en alergia,
poster XXXVIII Congreso Anual

ISSN 1515-9825

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 46 - Número 3 - Año 2015



ARTÍCULO ORIGINAL | PREMIO GSK ARGENTINA

Impacto de la frecuencia y la gravedad de la rinitis sobre la función pulmonar en niños y adolescentes sin asma

ARTÍCULO ORIGINAL | PREMIO AAAeIC

IgE sérica e IgA salival, total y específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* y subpoblaciones leucocitarias en niños atópicos y no atópicos con asma y/o rinitis

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El proceso vasculítico de las úlceras aftosas recidivantes orales podría ser inducido por una microbiota intestinal alterada. Primera parte

RESÚMENES DE TRABAJOS

XXXVIII Congreso Anual AAAeIC. Trabajos presentados en formato póster

Publicación Oficial de

AAAeIC

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

BUDESONIDE - FORMOTEROL

Neumoterol

Sinergia terapéutica
en el control del Asma y la EPOC.¹

- Rápido inicio de acción broncodilatadora y acción prolongada.¹
- Rápido alivio de los síntomas y mejoría de la función pulmonar.¹
- Enjuagar la boca luego de la aplicación para disminuir el riesgo de desarrollo de candidiasis¹
- Mayor conveniencia para el paciente.²



Aplicador de fácil uso.
Permite controlar la dosis administrada.¹

Incrementa la adherencia al tratamiento.^{*2}



Presentaciones:

- Neumoterol 200 mcg:
Envases con 60 y 120 cápsulas con y sin aplicador.
- Neumoterol 400 mcg:
Envases con 60 cápsulas con aplicador.

Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones y se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado. Niños y adolescentes menores de 18 años: el tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con NEUMOTEROL 200 no está recomendando en niños y adolescentes. NEUMOTEROL 400 Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1-2 inhalaciones, dos veces al día. EPOC: NEUMOTEROL 200 Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. NEUMOTEROL 400 Dosis recomendadas Adultos (a partir de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad (alergia) a budesonide, formoterol o lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche). **Advertencias y precauciones:** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento. Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible un broncodilatador de acción rápida por separado como terapia de rescate. No deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. Se puede producir broncospasmo paradójico con aumento inmediato de las sibilancias. Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalado. Se aconseja el enjuague de la boca con agua después de inhalar la dosis para minimizar el riesgo de infección orofaríngea por Candida. Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4. Administrar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrofica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave y en los pacientes con intervalo QTc prolongado. En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias se debe reconsiderar la dosis e incluso la necesidad de corticosteroides inhalatorios. Las dosis elevadas de agonistas β_2 pueden provocar hipopotasemias graves. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β_2 , se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas β_2 , como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. El tratamiento con agonistas β_2 puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. Fecha de última revisión: Agosto 2011, Disp. N° 5409, Información abreviada.

*vs. el uso de dos inhaladores por separado. Referencias: 1) Prospectos aprobados por ANMAT Agosto 2011.
2) Global Strategy for asthma Management and prevention. Global Initiative for asthma. Updated 2012.



Respiro ONLINE www.respiroonline.com.ar

La información para prescribir completa está disponible a pedido en la Dirección Médica de Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. Calle (R 202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809, Los Polvorines (B1613AUE), Pcia. de Buenos Aires. Tel: 4489 8526 / Fax: 4489 8521. Ante la eventualidad de un evento adverso que involucre un producto de Laboratorios Phoenix, por favor tener a bien reportarlo a: farmacovigilancia@phoenix.com.ar
VR 204 0614 B

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. Martin 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.



GlaxoSmithKline

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.



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.



salmeterol/propionato de fluticasona



AAIC

Editores

Gabriel Gattolín, René A. Baillieu

Editores Asociados

Cora Onetti, Claudio A. S. Parisi

Secretarios de Redacción

Pablo Fasano, Adrián Kahn, Patricia Garneró

Comité Consultivo

Guillermo Docena (La 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)

Arduso 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 | (CI091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina

Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356 | Fax: +54-11-4334-7680

archivos@alergia.org.ar | <http://www.archivos.alergia.org.ar>

La revista *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* tiene frecuencia trimestral y publica trabajos relacionados con la alergia y la inmunología en su más amplio sentido. El contenido de los artículos es responsabilidad directa de sus autores y no necesariamente refleja la opinión del Consejo Editorial. En la elección del material publicado se provee información correcta y actualizada, pero la continua evolución de la medicina hace que el médico en última instancia sea quien evalúe si ella es válida y adecuada para un paciente. Tampoco se asume ningún tipo de responsabilidad científica o jurídica de los productos o servicios publicitados ni se responderá a quejas realizadas por los respectivos responsables.

Producción editorial, comercial y gráfica PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.

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>

SUMARIO

Summary

EDITORIAL | EDITORIAL

René A. Baillieu

ARTÍCULO ORIGINAL | PREMIO GSK ARGENTINA

ORIGINAL ARTICLE | GSK ARGENTINA AWARD

IMPACTO DE LA FRECUENCIA Y LA GRAVEDAD DE LA RINITIS SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES SIN ASMA

Impact of frequency and severity of rhinitis on lung function in children and adolescents without asthma

Ricardo J. Saranz, Alejandro Lozano, Natalia A. Lozano, María del Pilar Bovina Martijena, Laura V. Sasía, Yanina V. Berardi, María Fernanda Agresta, Luciano Ianiero, Marina F. Ponzio

ARTÍCULO ORIGINAL | PREMIO AAAeIC
ORIGINAL ARTICLE | AAAeIC AWARD

87 ARTÍCULO DE REVISIÓN REVIEW ARTICLE

EL PROCESO VASCULÍTICO DE LAS ÚLCERAS AFTOSAS RECIDIVANTES ORALES PODRÍA SER INDUCIDO POR UNA MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA. PRIMERA PARTE

Vasculitis process of recurrent aphtae's ulcers could be induced by altered gut microbiota. First part

Casariego ZJ, Pérez A, Madrazo JM

88

RESÚMENES DE TRABAJOS ABSTRACTS

XXXVIII CONGRESO ANUAL AAAEIC. PRESENTACIONES EN FORMATO PÓSTER

XXXVIII Annual Congress AAAeIC. Poster presentations

95

IGE SÉRICA E IGA SALIVAL, TOTAL Y ESPECÍFICA PARA DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS Y SUBPOBLACIONES LEUCOCITARIAS EN NIÑOS ATÓPICOS Y NO ATÓPICOS CON ASMA Y/O RINITIS

Total and Dermatophagoides pteronyssinus specific IgE and salivary IgA and leukocyte populations in atopic and non-atopic children with asthma and/or rhinitis

Horacio Marcelo Serra, Stefanía Santo, María Inés Pereira, Pablo Romero, Adriana Cassinerio, Telma Varela, Omar Romero, Julio César Orellana

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES RULES OF PUBLICATIONS

106

112

127

SUMARIO ANALITICO

Analytical summary

EDITORIAL

René A. Baillieu

ARTÍCULO ORIGINAL | PREMIO GSK ARGENTINA

IMPACTO DE LA FRECUENCIA Y LA GRAVEDAD DE LA RINITIS SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES SIN ASMA

Introducción. Se han observado alteraciones espirométricas en pacientes con rinitis, sin asma, proporcionales al grado clínico de la rinitis establecido por la guía Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). Recientemente se ha validado una nueva clasificación de la rinitis como ARIA modificada (ARIA_m), que disocia la forma moderada de la grave. Se desconoce el impacto de la rinitis sobre la función pulmonar considerando su frecuencia y gravedad por separado. **Objetivos.** Determinar las posibles alteraciones de la función pulmonar y su potencial reversibilidad al broncodilatador en niños y adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica sin asma, de acuerdo a su frecuencia (intermitente y persistente) y gravedad (leve, moderada y grave) establecida según ARIA_m. **Población y métodos.** Estudio observacional, analítico de corte transversal, que incluyó pacientes de ambos sexos, entre 5 y 18 años, con rinitis alérgica y no alérgica, sin asma. Se realizó espirometría por curva flujo-volumen y se analizó la existencia de anomalías en la función pulmonar y la respuesta broncodilatadora en relación con el grado de rinitis por ARIA_m ajustando un modelo logístico. Se consideró un valor de $p < 0,05$ para establecer significación estadística.

Resultados. Se incluyeron 189 pacientes. En 42

(22,2%) se observó al menos un parámetro alterado en la función pulmonar. Los pacientes con rinitis persistente exhibieron mayor afectación de la función pulmonar que los de grado intermitente ($p=0,0257$). El defecto funcional fue más frecuente en las formas grave y moderada que en el grado leve ($p=0,0052$) y fue independiente de la condición de atopia ($p=0,1574$ para frecuencia y $p=0,5378$ para gravedad). No se encontró diferencia en la reversibilidad al broncodilatador entre los grupos ($p=0,1859$ y $p=0,0575$, respectivamente). **Conclusiones.** La alteración de la función pulmonar se asoció con rinitis persistente. Fue más prevalente en las formas moderada y grave pero no existieron diferencias significativas entre ambas. El defecto funcional se demostró tanto en rinitis alérgica como no alérgica.

Ricardo J. Saranz, Alejandro Lozano, Natalia A. Lozano, María del Pilar Bovina Martijena, Laura V. Sasía, Yanina V. Berardi, María Fernanda Agresta, Luciano Ianiero, Marina F. Ponzio

ARTÍCULO ORIGINAL | PREMIO AAAeIC

IGE SÉRICA E IGA SALIVAL, TOTAL Y ESPECÍFICA PARA DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS Y SUBPOBLACIONES LEUCOCITARIAS EN NIÑOS ATÓPICOS Y NO ATÓPICOS CON ASMA Y/O RINITIS

Objetivo. Investigar inmunológicamente niños con problemas respiratorios de asma y/o rinitis (atópicos o no atópicos) en la búsqueda de evidencias que permitan una mejor comprensión del desbalance que padecen estos niños en su sistema inmune.

Materiales y métodos. Se estudiaron 47 niños de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 6 y 15 años, que concurrieron a la consulta por afecciones respiratorias compatibles con asma y/o rinitis a la División de Alergia e

Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba. Según la información obtenida en la anamnesis, examen físico y prick tests, fueron divididos en dos grupos: atópicos (n=25) y no atópicos (n=22). Luego que los padres firmaron el consentimiento informado y los niños mayores a 7 años dieron su asentimiento para participar del trabajo de investigación, se tomaron muestras de sangre y saliva, para determinar concentración y actividad específica en inmunoglobulinas (Igs) así como estudiar poblaciones leucocitarias y subpoblaciones linfocitarias.

Resultados. Como era previsible, los niveles de IgE sérica total y los porcentajes relativos de eosinófilos sanguíneos se mostraron significativamente elevados en el grupo de los niños atópicos (A) con respecto a los no atópicos (NA). El estudio de IgE sérica específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* solo arrojó resultados positivos en los pacientes A y se observó una correlación significativa entre los niveles de IgE total y específica para dicho alérgeno, y entre los niveles de prick y RAST. Los niveles séricos de IgG e IgA no demostraron diferencias de significación entre ambos grupos. El estudio de la IgA salival (IgAs) total permitió observar en el grupo de los niños NA concentraciones significativamente mayores que las correspondientes al grupo de pacientes A. Sin embargo, al estudiar la IgAs específica para el *D. pteronyssinus*, se observó lo inverso: los pacientes A tienen casi el doble de IgAs específica para el alérgeno respecto del grupo NA. En el estudio de subpoblaciones de células T (CD3, CD4 y CD8), no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Las subpoblaciones de linfocitos B CD27- y linfocitos B CD27+ tuvieron valores similares en ambos grupos (aproximadamente 80% y 20%, respectivamente). En ambos grupos, alrededor de un 50% de los linfocitos B CD27+ expresaron IgD y el 50% restante fueron IgD-. Sin embargo, el grupo de niños A tuvo dos veces menos de linfocitos B que expresan alta

densidad de la molécula CD27 (CD27+++), con respecto a los niños NA ($p=0,044$). Conclusión. Entre los parámetros inmunológicos investigados encontramos diferencias significativas entre niños A y NA en las concentraciones totales y específicas para el *D. pteronyssinus* en los isotipos de IgE e IgAs, y en una subpoblación de linfocitos B CD27+++. Dichos hallazgos son analizados en la discusión del manuscrito.

Horacio Marcelo Serra, Stefanía Santo, María Inés Pereira, Pablo Romero, Adriana Cassinerio, Telma Varela, Omar Romero, Julio César Orellana

ARTÍCULO DE DE REVISIÓN

EL PROCESO VASCULÍTICO DE LAS ÚLCERAS AFTOSAS RECIDIVANTES ORALES PODRÍA SER INDUCIDO POR UNA MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA. PRIMERA PARTE

Considerando a las úlceras aftosas recidivantes (RAU) como lesiones vasculíticas orales, de alta morbilidad y tratamiento dificultoso, aún permanece desconocida su etiología. Se ha publicado su alta frecuencia y prevalencia en pacientes VIH reactivos; afecta también a individuos inmunocompetentes. Se refiere un estudio inmunohistoquímico compatible con la presencia de vasculitis leucocitoclástica.

Se analiza la inmunología de la mucosa oral y la microbiota de las úlceras aftosas recidivantes.

Casariago ZJ, Pérez A, Madrazo JM

RESÚMENES DE TRABAJOS

XXXVIII CONGRESO ANUAL AAAEIC.
PRESENTACIONES EN FORMATO
PÓSTER

EDITORIAL

EDITORIAL

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(3):87

Estimados amigos

Con este nuevo número de *Archivos* despedimos el año 2015, que nos brindó enseñanzas y satisfacciones, pero por sobre todo, tuvo una gran intensidad y pasión, con colegas que se multiplicaron para colaborar en la marcha de nuestra Institución.

Los Dres. R.J. Saranz, A. Lozano y colaboradores presentan un interesante trabajo sobre las relaciones que tiene la rinitis y su eventual evolución hacia asma en niños de 5 a 18 años, tomando como parámetro las alteraciones espirométricas en pacientes riniticos sin asma. Curiosamente, el estudio encuentra mayor relación entre la alteración de la función pulmonar con el carácter de rinitis persistente independientemente de su condición de alérgica o no alérgica, sugiriendo que los estudios de espirometría podrían limitarse a este conjunto de pacientes.

H.M. Serra y colaboradores nos proponen una atractiva hipótesis que cuestiona nada menos que el controversial mecanismo por el cual actúa la inmunoterapia sublingual a partir del dosaje de IgE sérica e IgA salival, total y específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* y estudio de subpoblaciones linfocitarias en pacientes atópicos y no atópicos con asma y o rinitis. Sus planteamientos resultan convincentes en la medida en que profundizamos en los intrincados y proteiformes caminos de la inmunopatología, leyendo una pormenorizada disección de los mecanismos inmunológicos y su manera de valorarlos mediante técnicas en constante evolución.

Casariago, Pérez y Madrazo exponen la primera parte de un meticuloso estudio sobre las RAU (úlceras aftosas recurrentes). Ahondan en su patogenia inmunológica y el papel de la microbiota, preguntándose si los agresores llamados patobiontes destruirían la tolerancia inmune oral, agravando el curso de las RAU.

El resto de este ejemplar ha sido dedicado a trabajos presentados en formato Poster en nuestro XXXVIII Congreso Anual, por lo que si no tuvo la oportunidad de asistir o no tuvo ocasión de examinarlos, este es el momento. Estoy seguro que encontrará alguno que le interese.

Por último, quiero expresar mi sincero agradecimiento a todos los autores por el tiempo y el esfuerzo que han dedicado para transmitirnos sus observaciones y sus experiencias.

Dr. René A. Baillieu
Presidente de la AAAeIC

IMPACTO DE LA FRECUENCIA Y LA GRAVEDAD DE LA RINITIS SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES SIN ASMA

Impact of frequency and severity of rhinitis on lung function in children and adolescents without asthma

Ricardo J. Saranz¹, Alejandro Lozano¹, Natalia A. Lozano¹, María del Pilar Bovina Martijena¹, Laura V. Sasia¹, Yanina V. Berardi¹, María Fernanda Agresta², Luciano Ianiero³, Marina F. Ponzio³

RESUMEN

Introducción. Se han observado alteraciones espirométricas en pacientes con rinitis, sin asma, proporcionales al grado clínico de la rinitis establecido por la guía Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA).

Recientemente se ha validado una nueva clasificación de la rinitis como ARIA modificada (ARIAm), que disocia la forma moderada de la grave. Se desconoce el impacto de la rinitis sobre la función pulmonar considerando su frecuencia y gravedad por separado.

Objetivos. Determinar las posibles alteraciones de la función pulmonar y su potencial reversibilidad al broncodilatador en niños y adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica sin asma, de acuerdo a su frecuencia (intermitente y persistente) y gravedad (leve, moderada y grave) establecida según ARIA.

Población y métodos. Estudio observacional, analítico de corte transversal, que incluyó pacientes de ambos sexos, entre 5 y 18 años, con rinitis alérgica y no alérgica, sin asma. Se realizó espirometría por curva flujo-volumen y se analizó la existencia de anomalías en la función pulmonar y la respuesta broncodilatadora en relación con el grado de rinitis por ARIA ajustando un modelo logístico. Se consideró un valor de $p < 0,05$ para establecer significación estadística. **Resultados.** Se incluyeron 189 pacientes. En 42 (22,2%) se observó al menos un parámetro alterado en la función pulmonar. Los pacientes con rinitis persistente exhibieron mayor afectación de la función pulmonar que los de grado intermitente ($p = 0,0257$). El defecto funcional fue más frecuente en las formas grave y moderada que en el grado leve ($p = 0,0052$) y fue independiente de la condición de atopia ($p = 0,1574$ para frecuencia y $p = 0,5378$ para gravedad). No se encontró diferencia en la reversibilidad al broncodilatador entre los grupos ($p = 0,1859$ y $p = 0,0575$, respectivamente).

Conclusiones. La alteración de la función pulmonar se asoció con rinitis persistente. Fue más prevalente en las formas moderada y grave pero no existieron diferencias significativas entre ambas. El defecto funcional se demostró tanto en rinitis alérgica como no alérgica.

Palabras claves: rinitis, espirometría, ARIA, clasificación, pruebas de función pulmonar.

ABSTRACT

Background: Subclinical spirometric abnormalities have been observed in patients with rhinitis without asthma, proportional to the clinical grade established by Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guideline. Recently has been validated a new criteria of rhinitis classification designed as ARIA modified (ARIAm), which allow to discrimination moderate to severe grades. Rhinitis impact on lung function according to frequency and severity considering separately is unknown.

Objectives: To investigate possible subclinical alterations in lung function and bronchodilator reversibility in children and adolescents with allergic and non-allergic rhinitis without asthma, according to the frequency and severity criteria of rhinitis classified by ARIA.

Methods: In an observational cross sectional study we included children and adolescents aged 5 to 18 years with symptoms of allergic and non-allergic rhinitis without asthma. Spirometry was performed by flow-volume curve and we analyzed the abnormalities in respiratory function and bronchodilator response in relation to clinical grade of rhinitis by ARIA using an adjusted logistic model. A p value $< 0,05$ was considered statistically significant.

Results: We studied 189 patients; 42 (22.2%) had some spirometric abnormalities. Patients with persistent rhinitis had greater impairment of lung function compared to intermittently grade ($p = 0,0257$). The functional defect was more frequent in rhinitis severe and moderate than mild grade ($p = 0,0052$) and was independent of atopy status both frequency ($p = 0,1574$) and severity ($p = 0,5378$). There was no difference in bronchodilator reversibility between groups ($p = 0,1859$ and $p = 0,0575$ respectively).

Conclusion: Impaired lung function was associated with persistent rhinitis. It was more prevalent in moderate and severe rhinitis, but there wasn't a significant difference between them. The functional defect was demonstrated in both allergic and nonallergic rhinitis.

Key words: rhinitis, spirometry, ARIA, classification, respiratory function test.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(3):88-94

1. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola. Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Rep. Argentina.

2. Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Rep. Argentina.

3. Cátedra de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Rep. Argentina.

Premio GSK Argentina al mejor trabajo de Investigación en Asma. XXXVIII Congreso de Alergia e Inmunología Clínica. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

Correspondencia: Ricardo J. Saranz | Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Oncativo 1248, X5004FHP Córdoba, Rep. Argentina | rsaranz@arnet.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Este trabajo científico se realizó con financiación de la Secretaría de Investigación y Vinculación Tecnológica de la Universidad Católica de Córdoba.

Recibido: 07/2015 | Aceptado: 08/2015

INTRODUCCIÓN

La rinitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal caracterizada por rinorrea, estornudos, obstrucción y/o prurito nasal, que adquiere relevancia por su alta prevalencia y por el compromiso en la calidad de vida de quienes la padecen¹⁻³.

El nexo entre la vía aérea superior e inferior ha sido reconocido desde principios del siglo pasado⁴, pero se ha investigado en profundidad en las últimas dos décadas con el modelo de relación entre rinitis y asma^{5,6}. Datos epidemiológicos indican que más del 80% de los pacientes con asma tienen rinitis y 10 a 40% de los que padecen rinitis tienen asma, por lo que muchos autores han sugerido la hipótesis de “una vía aérea única, una sola enfermedad” como expresión de una entidad anatómo-patológica indivisible^{1,2,7,8}. Con base en este concepto, la relación entre la vía aérea superior y la inferior reviste interés no sólo epidemiológico sino también fisiopatológico, clínico y tiene directas implicancias terapéuticas^{6,9,10}.

La guía ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)^{1,2} ha propuesto una clasificación clínica de la rinitis por frecuencia y gravedad de los síntomas. Pacientes que manifiestan síntomas menos de cuatro días por semana o menos de cuatro semanas consecutivas se corresponden con *rinitis intermitente* mientras que la presencia de síntomas por más de cuatro días a la semana y más de cuatro semanas consecutivas califica como *rinitis persistente*. La gravedad se determina según el *impacto en la calidad de vida* fundamentada en cuatro parámetros: limitaciones en la escolaridad, de las actividades diarias, interrupción del sueño y existencia de síntomas molestos. Se considera *leve* cuando ningún aspecto está afectado y *moderada-grave* la que compromete de uno a cuatro parámetros.

El estudio multicéntrico PEDRIAL (*Rinitis Alérgica Pediátrica*)¹¹ ha validado recientemente una nueva clasificación de la rinitis modificada de ARIA original (ARIAM), que permite diferenciar la forma moderada de la grave. Así, la rinitis leve no tiene ningún parámetro de calidad de vida afectado, la forma moderada compromete de uno a tres ítems y la grave involucra a pacientes con la totalidad de los parámetros afectados.

Nuevas evidencias han detectado alteraciones subclínicas en la función pulmonar en pacientes con rinitis alérgica y no alérgica que no manifiestan asma¹²⁻¹⁶, proporcionales al grado clínico de rinitis establecido por ARIA original¹⁵, con reactividad incrementada al broncodilatador^{15,17}, hallazgos que podrían ser la expresión de una enfermedad común que afecta a toda la vía respiratoria. Se desconoce aún el impacto de la rinitis sobre la función pulmonar considerando este nuevo enfoque, es decir, su frecuencia (intermitente, persistente) y su gravedad (leve, moderada y grave) por separado. El objetivo del presente estudio fue determinar las posi-

bles alteraciones de la función pulmonar y su potencial reversibilidad al broncodilatador en niños y adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica, sin asma, en relación con su frecuencia y gravedad.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, de corte transversal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron niños y adolescentes de ambos sexos, entre 5 y 18 años, que consultaron a un Servicio de Alergia e Inmunología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, desde el 30 de diciembre de 2011 al 31 de mayo de 2013, con diagnóstico de rinitis basado en la presencia de dos o más síntomas nasales (rinorrea, bloqueo, prurito y/o estornudos). Se incluyeron en forma sucesiva pacientes con rinitis alérgica y no alérgica, de acuerdo con la presencia o no de sensibilidad a aeroalérgenos determinada por pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata y se dividieron en los grupos clínicos establecidos en el estudio PEDRIAL según frecuencia y gravedad por separado¹¹.

Se excluyeron los pacientes con las siguientes condiciones:

- Antecedente de asma o síntomas equivalentes por historia clínica.
- Infección respiratoria grave.
- Infección aguda o crónica de vías aéreas superiores.
- Alteraciones nasales anatómicas y poliposis.
- Antecedente de uso de inmunoterapia alérgeno-específica (subcutánea o sublingual).
- Medicación con esteroides tópicos o sistémicos, antihistamínicos, antagonistas de leucotrienos y alfa-adrenérgicos (tópicos o sistémicos) en las últimas cuatro semanas.
- Fumadores activos y/o expuestos al humo de cigarrillo en el ámbito familiar.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA RINITIS POR GRADOS

Se estableció de acuerdo a los criterios de ARIAM basados en el estudio PEDRIAL¹¹. Según la frecuencia, pacientes que presentaron síntomas menos de cuatro días a la semana o menos de cuatro semanas consecutivas fueron clasificados como *rinitis intermitente*; la existencia de síntomas por más de cuatro días a la semana y más de cuatro semanas consecutivas fue considerada *rinitis persistente*. La gravedad de la rinitis se determinó según el *compromiso de la calidad de vida* (limitaciones en la escolaridad, actividades diarias, sueño y existencia de síntomas molestos), en *leve* (ningún ítem afectado), *moderada* (uno a tres de los aspectos de calidad de vida comprometidos) y *grave* (cuatro parámetros afectados).

VARIABLES ESTUDIADAS

Se consideró edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y duración de la rinitis. Se realizaron espirometría por curva flujo-volumen y pruebas cutáneas con alérgenos de lectura inmediata por *prick test*.

La duración de la rinitis se estableció mediante la diferencia entre edad de inicio de los síntomas y la edad del niño al momento del diagnóstico. El *porcentaje de vida afectada* fue resultado de la ecuación: $[(\text{edad de diagnóstico} - \text{edad de inicio}) / \text{edad de diagnóstico}] \times 100$.

Para las pruebas cutáneas con alérgenos se utilizó un panel estandarizado con los siguientes alérgenos del laboratorio Alergo-Pharma® (Buenos Aires, Argentina): ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*), hongos ambientales (*Alternaria sp*, *Aspergillus sp*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Penicillium*), epitelio de perro, epitelio de gato y pólenes de árboles, gramíneas, compuestas y tala, solución salina fenolada (control negativo) e histamina 1 mg/ml (control positivo).

Las pruebas se efectuaron en la cara anterior del antebrazo, utilizándose una lanceta tipo *Pricker* (Diater Laboratorios®, Buenos Aires, Argentina) con lectura a los quince minutos con regla milimetrada. Se consideró positiva la presencia de una pápula de tres o más milímetros como promedio de la lectura de los diámetros ortogonales¹⁸. La existencia de una o más pruebas cutáneas con alérgenos positivas se asoció con rinitis alérgica; su ausencia fue compatible con el fenotipo no alérgico de rinitis.

La curva flujo-volumen se realizó con un espirómetro Vitalograf® modelo 2120 UK, de acuerdo con las normas internacionales de *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS)¹⁹. Se determinaron los parámetros capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la FVC (FEV1), coeficiente FEV1/FVC y FEF 25-75%, calculados directamente por el programa incluido en el aparato utilizado según tabla de valores normales de Knudson²⁰. Se consideraron valores anormales inferiores al 80% para los tres primeros parámetros y al 65% para FEF 25-75%, respectivamente, en relación con los valores predictivos normales²¹.

Se valoró la respuesta broncodilatadora luego de 15 minutos de la administración inhalatoria de 200 µg de salbutamol (Ventolín®, GlaxoSmithKline) mediante la cámara espaciadora Aerocámara® de 500 ml con válvula unidireccional. Se calificó positiva una mejoría en el FEV1 $\geq 12\%$ respecto al valor basal prebroncodilatador²¹. Se eligió la mejor de tres determinaciones basales y tres posbroncodilatador, que cumplieran los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad según ATS/ERS¹⁹.

Las pruebas cutáneas con alérgenos y la espirometría por curva flujo-volumen fueron realizadas por el mismo operador sin conocimiento de las otras variables estudiadas. Para

evitar variaciones circadianas, todos los estudios complementarios fueron realizados entre las 09:00 y 12:00 AM.

ASPECTOS ÉTICOS

El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS) de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba. Se realizó cumpliendo con la normativa de la declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas y de acuerdo con la ley de la Provincia de Córdoba (Argentina) sobre Investigación en Seres Humanos N° 9694/09. Se solicitó el consentimiento informado para la realización de todas las intervenciones y para el uso de los datos y se garantizó su confidencialidad según la Ley Nacional de Protección de Datos Personales N° 25326/00.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de la ocurrencia de alteración en la función pulmonar, cualquiera fuera su origen, de la afectación en cada uno de los parámetros respiratorios y el de la respuesta broncodilatadora positiva en relación con el grado de rinitis se realizó ajustando un modelo logístico. El modelo incluyó, además de la duración y gravedad de la rinitis, las covariables sexo, edad, peso, talla, IMC, atopia, antecedentes familiares de alergia, duración de la rinitis y porcentaje de vida afectada. El propósito de la inclusión de estas covariables fue eliminar los posibles efectos confusores con el grado de rinitis. Se consideró un nivel de significación del 5% para establecer significación estadística. Para el ajuste de estos modelos se utilizó la función glmer de la librería lme4²² de R²³, implementadas en la interfaz de InfoStat²⁴.

RESULTADOS

Se incluyeron 189 niños y adolescentes de ambos sexos, entre 5 y 18 años (106 varones; 56%), cuyas características demográficas y generales distribuidas según frecuencia y gravedad de la rinitis se observan en las **Tablas 1 y 2**.

En 42 de 189 pacientes (22,2%) se observó al menos un parámetro alterado en la función pulmonar (**Tabla 3**). Se demostró que los pacientes con rinitis persistente tuvieron una mayor afectación de la función pulmonar que aquellos con rinitis intermitente ($p=0,0257$) (**Tabla 4**).

El defecto funcional fue más frecuente en las formas grave y moderada respecto del grado leve ($p=0,0052$) (**Tabla 5**), pero no hubo diferencias significativas entre las dos primeras. En todos los casos fue independiente de la condición de atopia tanto para frecuencia ($p=0,1574$) como para gravedad ($p=0,5378$). No se encontró diferencia en la reversibilidad al broncodilatador entre los grupos (**Tablas 4 y 5**).

TABLA 1. Características demográficas de los pacientes con rinitis según frecuencia de los síntomas por ARIAm*.

Variable	Rinitis intermitente (n=48)	Rinitis persistente (n=141)	p-valor
Edad (años)	11,41±3,42 (6,08-18,67)	11,34±3,36 (5,08-18,00)	0,9040
Peso (kg)	41,95±13,70 (19,00-75,50)	42,56±16,55 (17,00-92,00)	0,8188
Talla (metros)	1,48±0,17 (1,14-1,80)	1,47±0,19 (1,12-1,88)	0,7230
Índice de masa corporal	18,53±2,84 (14,48-25,88)	18,83±3,57 (11,24-30,36)	0,6026
Edad inicio síntomas (años)	5,90±4,18 (0,5-15)	6,11±3,59 (0,5-16)	0,7419
Duración de la rinitis (meses)	66,04±44,88 (9,00-184,00)	62,74±40,21 (3,00-204,00)	0,6345
Porcentaje de vida afectada	49,36±28,26 (5,08-94,64)	46,54±25,36 (3,03-96,00)	0,5178
Atópicos	83%	73%	0,1400
Masculinos	56%	53%	0,7132

Los datos se expresan como media+DE y (rango o recorrido). * ARIAm: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma modificada.

TABLA 2. Características demográficas de los pacientes con rinitis según gravedad de los síntomas por ARIAm*.

Variable	Rinitis leve (n=65)	Rinitis moderada (n=77)	Rinitis grave (n=47)	p-valor
Edad (años)	10,30 ^a ±3,36 (5,42-18,00)	11,28 ^a ±2,99 (5,08-18,67)	12,94 ^b ±3,42 (6,92-18,00)	0,0002
Peso (kg)	38,10 ^b ±14,68 (17,00-77,00)	43,51 ^a ±15,25 (17,30-85,70)	46,54 ^a ±17,19 (19,00-92,00)	0,0143
Talla (metros)	1,42 ^b ±0,17 (1,12-1,73)	1,49 ^a ±0,17 (1,13-1,81)	1,53 ^a ±0,19 (1,14-1,88)	0,0027
Índice de masa corporal	18,26±3,38 (11,24-27,58)	18,95±3,52 (12,64-30,36)	19,11±3,20 (13,23-26,59)	0,3455
Edad inicio síntomas (años)	5,76±3,52 (0,50-15)	6,02±3,75 (0,50-16)	6,55±4,03 (1,00-15,5)	0,5414
Duración de la rinitis (meses)	54,54 ^b ±37,52 (3,00-184,00)	63,17 ^b ±39,69 (6,00-156,00)	76,77 ^a ±46,18 (9,00-204,00)	0,0185
Porcentaje de vida afectada	45,11±25,37 (3,03-94,00)	47,59±27,17 (5,08-96,00)	49,67±25,54 (7,63-94,44)	0,6546
Atópicos	65 ^b %	75 ^b %	91 ^a %	0,0026
Masculinos	54%	60%	45%	0,2635

Los datos se expresan como media+DE y (recorrido). * ARIAm: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma modificada.

DISCUSIÓN

Este estudio confirma la existencia de alteraciones en la función respiratoria determinada por espirometría en un porcentaje considerable de niños y adolescentes con rinitis sin asma.

Las conexiones fisiológicas y patológicas entre las vías aéreas superior e inferior han sido consideradas por diversos autores^{4,9,10} y se ha reconocido una “vía aérea única” en la guía ARIA^{1,2}. Así, la nariz y el pulmón son órganos estrechamente relacionados desde el punto de vista epidemiológico, anatómico y funcional, con directas implicancias patológicas, clínicas y terapéuticas^{6,9,10,25}.

La rinitis ha sido clasificada tradicionalmente por ARIA en 2001¹ y ratificada en 2008², en grados clínicos, considerando en forma conjunta parámetros de frecuencia y gravedad, en intermitente leve y moderada-grave y persistente leve y moderada-grave. Estos han sido reconocidos para definir la estrategia terapéutica tanto en la práctica clínica de primer nivel como especializada, y para estudios de investigación epidemiológicos y clínicos.

TABLA 3. Distribución de la afectación de los parámetros funcionales respiratorios en los pacientes con rinitis (n=189).

Parámetro funcional afectado	n (%)
FVC	17 (8,9)
FEV1	20 (10,6)
FEV1/FVC	20 (10,6)
FEF 25-75%	18 (9,5)
Función pulmonar alterada	42 (22,2)

FVC: capacidad vital forzada, FEV1: flujo espiratorio forzado en el primer segundo de la FVC. FEF 25-75%: flujo espiratorio medio forzado entre el 25 y 75% de la FVC.

En 2012, el estudio PEDRIAL¹¹ validó una nueva clasificación en una población pediátrica con diagnóstico de rinitis de múltiples centros europeos. Considerando un puntaje de síntomas y una escala visual analógica, se corroboraron las categorías de rinitis intermitente y persistente y se demostraron diferencias clínicas entre las formas moderada y grave, que en la clasificación inicial de ARIA se consideraron asociadas^{1,2}. Esto podría ser útil para una mejor diferenciación clínica y una optimización de las medidas terapéuticas.

TABLA 4. Distribución porcentual de la alteración en la función pulmonar; anomalías en los distintos parámetros espirométricos y respuesta broncodilatadora, según frecuencia de la rinitis por ARIAm*.

Variable	Rinitis intermitente (n=48)	Rinitis persistente (n=141)	p-valor	p-valor atopía
FVC (% anormales <80%)	3%	7%	0,1822	0,0095
FEV1 (% anormales <80%)	5%	9%	0,3192	0,0306
FEV1/FVC (% anormales <80%)	6%	8%	0,6713	0,3791
FEF 25-75% (% anormales <65%)	5%	9%	0,3224	0,0427
Pacientes con función pulmonar alterada (%)	11%	25%	0,0257	0,1574
Pacientes con respuesta broncodilatadora positiva (%)	4%	9%	0,1859	0,4682

* ARIAm: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma modificada.

TABLA 5. Distribución porcentual de la alteración en la función pulmonar; anomalías en los distintos parámetros espirométricos y respuesta broncodilatadora, según la gravedad de la rinitis por ARIAm*.

Variable	Rinitis leve (n=65)	Rinitis moderada (n=77)	Rinitis grave (n=47)	p-valor	p-valor atopía
FVC (% anormales <80%)	1% ^b	8% ^a	10% ^a	0,0090	0,0255
FEV1 (% anormales <80%)	1% ^b	9% ^a	15% ^a	0,0008	0,0694
FEV1/FVC (% anormales <80%)	5%	8%	9%	0,6141	0,2847
FEF 25-75% (% anormales <65%)	3%	10%	10%	0,1359	0,0791
Pacientes con función pulmonar alterada (%)	9% ^b	23% ^a	36% ^a	0,0052	0,5378
Pacientes con respuesta broncodilatadora positiva (%)	3%	9%	14%	0,0575	0,7423

* ARIAm: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma modificada.

Evidencias recientes observaron diferencias en la afectación de la función pulmonar proporcionales al grado clínico de rinitis clasificado por ARIA original¹⁵. Las formas persistentes moderadas-graves tuvieron una afectación significativamente mayor en los parámetros espirométricos que los grados intermitentes leve y moderada-grave y persistente leve¹⁵. En la presente investigación, se estudiaron las diferencias de afectación de la función pulmonar considerando las categorías de frecuencia (intermitente, persistente) y gravedad (leve, moderada y grave) por separado. Los pacientes con rinitis persistente tuvieron mayor alteración funcional respiratoria que aquellos con rinitis intermitente. Asimismo, los calificados como moderados y graves no fueron diferentes entre sí pero presentaron una mayor afectación pulmonar que los leves. Estas observaciones son coincidentes con la hipótesis de que a mayor compromiso de la vía aérea superior, mayor es el impacto sobre la función pulmonar pero, aunque clínicamente se pueden diferenciar entre rinitis de grados moderado y grave, esto no se traduce, con la misma precisión, en una anomalía funcional paralela.

La reversibilidad del defecto espirométrico de pacientes con rinitis podría tener implicancias terapéuticas. En un primer estudio se observó mayor respuesta broncodilatadora en los grados moderado-grave, ya sean intermitente o persistente¹⁵. Considerando por separado las condiciones de frecuencia y gravedad, no pudimos reproducir los mismos hallazgos dado que la reversibilidad obtenida no

fue significativa. Especulamos que la asociación frecuencia y gravedad del ARIA original se relacionaría mejor con el compromiso de la vía aérea inferior y su eventual reversibilidad que con su consideración por separado.

La existencia de anomalía en la función pulmonar fue independiente de la presencia de atopía: ambas formas de rinitis, alérgica y no alérgica, presentaron similar compromiso funcional. Esto sugiere que el impacto de la rinitis sobre la vía aérea inferior, aun en ausencia de asma, sería propio de la condición de rinitis y no estaría asociado a su etiología¹⁴.

La rinitis en pacientes pediátricos tiene un compromiso subclínico de la función pulmonar proporcional a la magnitud de la enfermedad, pero el valor pronóstico de estos hallazgos no está determinado. Está demostrado que la rinitis es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma²⁶⁻²⁸ y que los esteroides de aplicación endonasal pueden mejorar el defecto funcional en niños con rinitis alérgica sin asma²⁹, pero no existen investigaciones prospectivas que establezcan que los pacientes con rinitis y alteraciones en su función pulmonar tengan más riesgo de desarrollar asma. Posiblemente esto dependa de factores genéticos comunes para una eventual coexistencia futura de rinitis y asma^{30,31}, que podría tener una expresión inicial subclínica en la alteración de la función pulmonar, pero no existe una evidencia exacta que lo avale.

Estas potenciales implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas serían razones suficientes para sugerir que en pacientes

con rinitis, sin síntomas de asma, se realice un cuidadoso examen semiológico del tórax y una evaluación funcional respiratoria por espirometría tal como lo propone la guía ARIA^{1,2}. Nuestros resultados respaldarían la indicación de pruebas de función pulmonar solo en las formas persistentes y moderada y grave de rinitis, haciendo innecesaria su determinación rutinaria en grados clasificados como intermitentes y leves lo que podría contribuir a un ahorro para la salud pública, sugerencia que debiera confirmarse con estudios que incluyan un mayor número de pacientes y reproducibles con otros centros.

El presente trabajo tiene la fortaleza, por un lado, de confirmar la afectación asintomática de la función pulmonar en niños y adolescentes con rinitis observada por otros autores¹²⁻¹⁶ y, por otro, que el análisis de los datos excluyó variables potencialmente confusoras. Reconocemos las limitaciones que ofrece en la práctica clasificar los grados clínicos de rinitis, dado que estos manifiestan variabilidad con el tiempo y pueden estar influenciados por la subjetividad entre operadores. Quedan por establecer las implicancias clínicas y pronósticas definitivas de estos hallazgos y sus potenciales connotaciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio sugieren la existencia de alteraciones funcionales respiratorias en un importante porcentaje de niños y adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica, sin asma. La afectación fue más prevalente en las formas clasificadas como persistentes y moderada y grave. El defecto no presentó diferencias entre rinitis moderada y grave consideradas por separado. La presencia de algún parámetro de la función pulmonar alterado fue independiente de la condición de atopia. La disociación entre frecuencia y gravedad de la rinitis no permitió establecer diferencias en la reversibilidad del defecto funcional.

UTILIDAD POTENCIAL DE LOS RESULTADOS

Permiten profundizar en el conocimiento de la fisiología de la vía aérea como una unidad y detectar el impacto funcional del grado clínico de la rinitis sobre la vía aérea inferior, lo que podría tener potenciales connotaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):S147-S334.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the WHO, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63:S8-S160.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

- **Ricardo J. Saranz;** e-mail: rsaranz@arnet.com.ar
Concepción de la idea y diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de los mismos. Redacción del artículo y revisión crítica y aprobación de la versión final.
- **Alejandro Lozano;** e-mail: aloza@uccor.edu.ar
Concepción de la idea y diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de los mismos. Redacción del artículo y revisión crítica y aprobación de la versión final.
- **Natalia A. Lozano;** e-mail: nati_lozano@hotmail.com
Concepción de la idea y diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de los mismos. Redacción del artículo y revisión crítica y aprobación de la versión final.
- **María del Pilar Bovina Martijena;** e-mail: m_del_pilar_b_m@hotmail.com
Recolección de datos, búsqueda, análisis e interpretación de la bibliografía. Revisión crítica y aprobación de la versión final.
- **Laura V. Sasia;** e-mail: verdeledu@hotmail.com
Recolección de datos, búsqueda, análisis e interpretación de la bibliografía. Revisión crítica y aprobación de la versión final.
- **Yanina V. Berardi;** e-mail: yaniberardi@hotmail.com
Recolección de datos, búsqueda, análisis e interpretación de la bibliografía. Revisión crítica y aprobación de la versión final.
- **María Fernanda Agresta;** e-mail: ferny_agresta@hotmail.com
Recolección de datos, búsqueda, análisis e interpretación de la bibliografía. Revisión crítica y aprobación de la versión final.
- **Luciano Ianiero;** e-mail: lucianoianiero@hotmail.com
Recolección de datos, búsqueda, análisis e interpretación de la bibliografía. Revisión crítica y aprobación de la versión final.
- **Marina F. Ponzio;** e-mail: mponzio@mater.fcml.unc.edu.ar
Recolección de datos, búsqueda, análisis e interpretación de la bibliografía. Revisión crítica y aprobación de la versión final.

3. Gentile D, Bartholow A, Valovirta E, Scadding G, Skoner D. Current and future directions in pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol: in Practice* 2013; 1:214-26.
4. Sluder G. Asthma as a nasal reflex. *JAMA* 1919;73:589-591.
5. Saranz RJ. Vías aéreas unidas e impacto recíproco entre rinosinusitis y asma. *Alergia Immunol Clin* 2002;19(3):71-77.
6. Cruz A. The "united airways" require an holistic approach to management. *Allergy* 2005; 60: 871-874.
7. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
8. Dixon AE. Rhinosinusitis and asthma: the missing link. *Curr Opin Pulmonary Med* 2009;15:19-24.
9. Kariyawasam HH, Rotiroti G. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21:79-86.
10. Agresta MF, Saranz RJ, Lozano A, Lonzano NA. Relación entre rinitis y asma: ¿Está todo dicho? *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2014; 71(2):111-121.
11. Montoro J, Del Cuvillo A, Mullol J, Molina X, Dávila I, Ferrer M, Jáuregui I, Sastre J, Valero A. Validation of the modified allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: the PEDRIAL study. *Allergy* 2012;67: 1437-1442.
12. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy* 2008;63:255-260.
13. Ciprandi G, Capasso M. Association of childhood perennial allergic rhinitis with subclinical airflow limitation. *Clin Exp Allergy* 2010;40:398-402.
14. Chawes BL. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis. *Dan Med Bull* 2011; 58(5):1-23.
15. Agresta MF, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A, Sasía LV, Bovina Martijena MP, Ianiero L. Función pulmonar relacionada al grado clínico de rinitis en niños y adolescentes sin asma. *Arch Arg Alergia Immunol Clin* 2014; 45(2):85.
16. Ianiero L, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A, Sasía LV, Ramírez M, Cuestas E. Análisis de la curva flujo-volumen en niños y adolescentes con rinitis alérgica sin asma. *Arch Argent Pediatr* 2013;111 (4):322-327.
17. Ciprandi G, Signori A, Tosca MA, Cirillo I. Bronchodilation test in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2011; 66: 694-698.
18. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, Golden D. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:580-592.
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-338.
20. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976;113: 587-600.
21. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.
22. Bates D, Maechler M, Bolker B and Walker S. (2013). lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4. R package version 1.0-4. <http://CRAN.R-project.org/package=lme4>
23. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
24. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, Gonzalez L, Tablada M, Robledo CW. InfoStat versión 2013. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>
25. Scadding G, Walker A. Poor asthma control? – Then look up the nose. The importance of co-morbid rhinitis in patients with asthma. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 222-228.
26. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Korobaef M, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-304.
27. Eriksson J, Bjerg A, Lötvall J, et al. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma. *Respir Med* 2011;105; 1611-1621.
28. Higuchi O, Adachi Y, Itazawa T, et al. Rhinitis has an association with asthma in school children. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27;22-25.
29. Kessel A. The impact of intranasal corticosteroids on lung function in children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:932-937.
30. Bouzigon E, Forabosco P, Koppelman GH, et al. Meta-analysis of 20 genome wide linkage studies evidenced new regions linked to asthma and atopy. *Eur J Hum Genet* 2010; 18:700-706.
31. Boulay MV, Morin A, Laprise C, Boulet LP. Asthma and rhinitis: what is the relationship? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012,12:449-454.

IgE SÉRICA E IgA SALIVAL, TOTAL Y ESPECÍFICA PARA *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS* Y SUBPOBLACIONES LEUCOCITARIAS EN NIÑOS ATÓPICOS Y NO ATÓPICOS CON ASMA Y/O RINITIS

Total and *Dermatophagoides pteronyssinus* specific IgE and salivary IgA and leukocyte populations in atopic and non-atopic children with asthma and/or rhinitis

Horacio Marcelo Serra¹, Stefania Santo², María Inés Pereira², Pablo Romero³, Adriana Cassinero³, Telma Varela⁴, Omar Romero³, Julio César Orellana⁴.

RESUMEN

Objetivo. Investigar inmunológicamente niños con problemas respiratorios de asma y/o rinitis (atópicos o no atópicos) en la búsqueda de evidencias que permitan una mejor comprensión del desbalance que padecen estos niños en su sistema inmune. **Materiales y métodos.** Se estudiaron 47 niños de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 6 y 15 años, que concurren a la consulta por afecciones respiratorias compatibles con asma y/o rinitis a la División de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba. Según la información obtenida en la anamnesis, examen físico y prick tests, fueron divididos en dos grupos: atópicos (n=25) y no atópicos (n=22). Luego que los padres firmaron el consentimiento informado y los niños mayores a 7 años dieron su asentimiento para participar del trabajo de investigación, se tomaron muestras de sangre y saliva, para determinar concentración y actividad específica en inmunoglobulinas (Igs) así como estudiar poblaciones leucocitarias y subpoblaciones linfocitarias. **Resultados.** Como era previsible, los niveles de IgE sérica total y los porcentajes relativos de eosinófilos sanguíneos se mostraron significativamente elevados en el grupo de los niños atópicos (A) con respecto a los no atópicos (NA). El estudio de IgE sérica específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* solo arrojó resultados positivos en los pacientes A y se observó una correlación significativa entre los niveles de IgE total y específica para dicho alérgeno, y entre los niveles de prick y RAST. Los niveles séricos de IgG e IgA no demostraron diferencias de significación entre ambos grupos. El estudio de la IgA salival (IgAs) total permitió observar en el grupo de los niños NA concentraciones significativamente mayores que las correspondientes al grupo de pacientes A. Sin embargo, al estudiar la IgAs específica para el *D. pteronyssinus*, se observó lo inverso: los pacientes A tienen casi el doble de IgAs específica para el alérgeno respecto del grupo NA. En el estudio de subpoblaciones de células T (CD3, CD4 y CD8), no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Las subpoblaciones de linfocitos B CD27- y linfocitos B CD27+ tuvieron valores similares en ambos grupos (aproximadamente 80% y 20%, respectivamente). En ambos grupos, alrededor de un 50% de los linfocitos B CD27+ expresaron IgD y el 50% restante fueron IgD-. Sin embargo, el grupo de niños A tuvo dos veces menos de linfocitos B que expresan alta densidad de la molécula CD27 (CD27+++ con respecto a los niños NA (p=0,044). **Conclusión.** Entre los parámetros inmunológicos investigados encontramos diferencias significativas entre niños A y NA en las concentraciones totales y específicas para el *D. pteronyssinus* en los isotipos de IgE e IgAs, y en una subpoblación de linfocitos B CD27+++ . Dichos hallazgos son analizados en la discusión del manuscrito.

Palabras claves: hipersensibilidad, atopía, asma, rinitis, IgE, IgA salival, linfocitos B.

ABSTRACT

Purpose. To perform an immunological investigation in children with respiratory problems of asthma and/or rhinitis (atopic or non atopic) in order to get a better understanding of the immune system imbalance in these patients. **Materials and methods.** 47 children of both sexes, aged between 6 and 15 years, who were attended for respiratory diseases at the Division of Allergy and Immunology at Children's Hospital de la Santísima Trinidad from Córdoba city were studied. According to information obtained on clinical history, physical examination and prick tests they were divided into two groups: Atopics (n=25) and non-atopic (n=22). After parents signed informed consent and children over 7 years assent to participate in the research work, samples of blood and saliva were taken to determine immune globulins concentrations and specific activities as well as to study leukocyte populations and lymphocytes subpopulations. **Results.** As expected, levels of total serum IgE and the relative percentages of blood eosinophils were significantly higher in the group of atopic (A) children with regard to non-atopic (NA) children. The study of specific serum IgE for *Dermatophagoides pteronyssinus* only showed positive results in the A group, and positive correlations between the levels of total and specific IgE, as well as prick and RAST values. Serum IgG and IgA levels showed no significant differences between both groups. Total salivary IgA concentrations were significantly higher in the group of NA children than in the group of A patients. Surprisingly, when specific salivary IgA for *D. pteronyssinus* was studied, the opposite was observed: Atopic patients have nearly twice specific salivary IgA for this allergen than the NA children. In the study of T cells subpopulations (CD3, CD4 and CD8), no significant differences between groups were observed. The subpopulations of CD27-B cells and CD27+ B cells were similar in both groups (roughly 80% and 20%, respectively). In both groups, approximately 50% of CD27+ B cells expressed IgD and the remaining 50% were IgD-. However, atopic children had less than half B cells expressing high density of CD27 molecule (CD27+++ with respect to the NA children (p=0.044). **Conclusion:** Among the immunological parameters investigated, we found significant differences between A and NA children in the concentrations of total and specific IgE and salivary IgA to the allergen, and in a subpopulation of CD27+++ B cells. These findings are debated in the discussion of the manuscript.

Key words: hypersensitivity, atopy, asthma, rhinitis, IgE, salivary IgA, B lymphocytes.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(3):95-105

1. CIBICI, Facultad Ciencias Químicas, UNC.
2. Laboratorio de Inmunología, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.
3. Laboratorio Privado de Inmunología.
4. División de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.

Premio AAAeIC al mejor trabajo en Investigación Clínica en Alergia. XXXVIII Congreso de Alergia e Inmunología Clínica. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

Correspondencia: hserra@bioclin.fcq.unc.edu.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 07/2015 | Aceptado: 08/2015

INTRODUCCIÓN

El término *rinitis* se utiliza para describir a un grupo heterogéneo de trastornos nasales caracterizado por uno o más de los siguientes síntomas clínicos: congestión nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos. El asma es una condición clínica compleja y heterogénea, en donde participan múltiples factores genéticos y ambientales, que conducen a la tríada patológica de obstrucción intermitente y reversible de las vías respiratorias, inflamación bronquial crónica con infiltrado leucocitario e hipertrofia de las células del músculo liso bronquial e hiperreactividad a los broncoconstrictores¹⁻⁴.

Estudios previos realizados en el mundo desarrollado han demostrado fehacientemente un claro aumento de las tasas de incidencia del asma durante la segunda mitad del siglo XX^{5,6}. En todos los casos el aumento de asma y sensibilización alérgica se correlacionó con mejoras en las condiciones de vida (prosperidad) de los grupos poblacionales estudiados. Otras investigaciones han aportado nuevas evidencias de que probablemente el aumento de los pacientes con asma se debe a uno o más cambios ambientales operando en un subconjunto genéticamente predispuesto de la población^{7,8}.

En el año 2001, la revista *Allergy* publicó un *position paper* sobre nomenclatura alérgica, trabajo que fue encargado por la *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* a un grupo de profesionales especialistas en esta disciplina médica⁹. En dicho documento se define el término *hipersensibilidad* como un conjunto de síntomas y signos reproducibles, iniciados por la exposición a un estímulo definido y a una dosis tolerada en individuos normales. El término *alergia* se define como una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos, y el término *atopia* como una reacción de hipersensibilidad alérgica en donde participan mecanismos inmunológicos tales como linfocitos Th2 productores de IL-4, IgE específicas para alérgenos, células cebadas, eosinófilos y productos liberados por dichas células. Basándonos en esta terminología utilizaremos de ahora en adelante términos como asma/rinitis atópicas y asma/rinitis no atópicas. Los conocimientos sobre patogenia y fisiopatología del asma y la rinitis resultan de estudios en humanos y de modelos animales, pero es necesaria cierta cautela en la extrapolación a partir de datos obtenidos en estos modelos experimentales para tratar de entender lo que está sucediendo en estas dos patologías. El asma y la rinitis son procesos inflamatorios iniciados por diferentes moléculas (inocuas y/o nocivas para el epitelio respiratorio) que inducen la liberación de citocinas tales como IL-33, IL-25 y TSLP, las cuales son capaces de promover el desarrollo de Th2 específicos de alérgenos altamente polarizadas¹⁹.

Estos linfocitos, productores de grandes cantidades de IL-4, IL-5 e IL-13, juntamente con moléculas liberadas por células cebadas y eosinófilos dañan las mucosas de las vías respiratorias¹¹⁻¹⁴.

Evidencias más reciente sugieren que otros tipos celulares también contribuyen al desarrollo de estos procesos inflamatorios: células linfoides innatas tipo II^{15,16}, células dendríticas¹⁷, células Th17¹⁸⁻²¹ y distintos tipos de células T reguladoras^{22,23}.

Independientemente de la causa y/o niveles de gravedad, los pacientes pueden experimentar exacerbaciones agudas, a menudo en asociación con infecciones respiratorias producidas por ciertos virus²⁴. Recientemente se han obtenido evidencias de que el virus influenza puede promover hiperreactividad de vías aéreas independientemente del sistema inmune adaptativo, mediante la inducción de IL-33 que activa células linfoides innatas productoras de IL-13 con efectos directos sobre células del epitelio respiratorio y musculares lisas²⁵. El virus respiratorio sincitial puede inducir la expresión y bioactividad de indolamina 2,3-dioxigenasa por células dendríticas, enzima que induce la apoptosis selectiva de linfocitos Th1 y contribuye a respuesta inmune sesgada a un perfil Th2²⁶.

El asma habitualmente comienza en la infancia o durante la adolescencia. Muchos niños que han tenido eccema o alergia digestiva en la infancia, seguido de rinitis (fenotipo atópico) terminan desarrollando asma, lo que es conocido como *la marcha alérgica*. Parecería que el fenotipo atópico se hereda de manera diferente que la tendencia al asma. Si bien las rinitis más comunes son las atópicas, también hay numerosos casos de rinitis no atópicas (infecciosa, hormonal, por drogas o alimentos, etc.). Alrededor de un 70% de casos de asma está asociado con individuos atópicos, pero la sensibilización atópica no es esencial ni suficiente para el desarrollo de esta condición patológica. En el 30% restante de los pacientes, el asma puede no estar asociada con IgE y puede ser desencadenada por diferentes estímulos no inmunológicos.

El objetivo de nuestro trabajo fue investigar las concentraciones de inmunoglobulinas séricas y salivales (totales y específicas para *Dermatophagoides pteronyssinus*) y el perfil de subpoblaciones linfocitarias circulantes en dos grupos: uno de niños atópicos (A) con asma/rinitis, no sometidos a inmunoterapia, y otro con una clínica similar pero sin evidencias de enfermedad atópica (NA).

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Investigación transversal sobre parámetros inmunológicos en dos grupos de niños con rinitis/asma. Un grupo que según la anamnesis, examen físico y *prick test* para alérgenos inhalantes fue clasificado como grupo A, monosensibili-

TABLA I. Poblaciones leucocitarias en ambos grupos (no atópicos y atópicos).

	Glóbulos blancos Células/ μ l Media (DE)	Neutrófilos % Media (DE)	Eosinófilos % Media (DE)	Monocitos % Media (DE)	Linfocitos % Media (DE)
No atópicos	7.612,76 (2.118,46)	44,36 (10,61)	5,88 (2,92)	9,00 (3,20)	41,04 (10,16)
Atópicos	8.400,94 (2.049,74)	44,22 (9,37)	9,96 * (3,46)	8,50 (2,09)	37,65 (9,32)

*: $p=0,008$.

zado a *D. pteronyssinus* (atópico); y otro grupo que luego de similar examen y con *tests* cutáneos negativos para todos los alérgenos inhalantes estudiados fue considerado como NA.

COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este estudio de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Polo Sanitario del Niño y del Adulto, y registrado en el Registro Provincial de Investigación en Salud (RePIS) con el N° 1183. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Se solicitó consentimiento informado a los padres y asentimiento a los niños mayores de 7 años.

PACIENTES

Niños de ambos sexos, de 6 a 15 años de edad, de igual condición social en la ciudad de Córdoba que concurrieron a la División de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la ciudad de Córdoba y consultaron con síntomas compatibles de enfermedad alérgica respiratoria (rinitis/asma). Todos fueron evaluados clínicamente (examen físico y anamnesis) para descartar otras patologías y ninguno estaba con tratamiento inmunológico (esteroides sistémicos y/o inhalatorios, inmunosupresores, inmunoterapia específica) previo o al momento de la consulta y de la realización de los estudios *in vivo* e *in vitro*.

EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Se realizó anamnesis, examen físico y *prick tests* para *D. pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria*, *Chaetomium*, *Cladosporidium* y *Fusarium*, controles con solución salina e histamina glicerinada con *kit* de *Allergo Pharma* en cara anterior del antebrazo como ha sido previamente descrito²⁷. Como resultado de estos estudios los pacientes fueron divididos en dos grupos: el grupo atópico tuvo $n=25$ (15 varones, 10 mujeres) y el grupo no atópico tuvo $n=22$ (12 varones, 10 mujeres).

MUESTRAS BIOLÓGICAS

Se obtuvieron diferentes muestras biológicas (sangre entera, suero y saliva) el mismo día de cada niño que participó de esta investigación, luego de comprobar ausencia de cuadro febril, resfrío e infecciones.

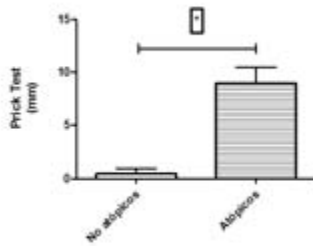
- **Sangre entera:** se extrajo, por punción venosa, 1 ml de sangre a la cual se adicionó 20 μ l de anticoagulante EDTA tripotásico.
- **Suero:** se obtuvo a partir de sangre venosa recogida sin anticoagulante y centrifugada a 3500 rpm por 5 minutos. El suero fue extraído, colocado en tubo *ependorf* y conservado en un *freezer* de -80 °C hasta su uso.
- **Saliva:** la recolección de la muestra de saliva se realizó por la mañana antes de la extracción de sangre. El paciente debió cumplir con las indicaciones de no comer dos horas antes de la toma de muestra y no realizar el lavado de dientes esa mañana. Se utilizó el método de goteo pasivo que ha sido previamente descrito²⁸. De manera resumida, la muestra fue recolectada de la siguiente manera: se le pidió al paciente que trague saliva para vaciar la boca, y luego de permanecer en reposo con los ojos abiertos y la cabeza ligeramente inclinada hacia delante durante 2 minutos sin tragar, la saliva fue recolectada en un recipiente, transferida a un tubo *ependorf*, centrifugada a 2000 rpm por 10 minutos, y conservada en un *freezer* de -80 °C hasta su uso.

ESTUDIOS IN VITRO

- **Determinación de poblaciones leucocitarias:** el recuento de glóbulos blancos se realizó a partir de sangre entera utilizando un contador hematológico Sysmex XT 2000i.
- **Determinación de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica:** para el estudio de subpoblaciones linfocitarias T y B (porcentajes y valores absolutos) se utilizaron anticuerpos monoclonales (Acm) marcados con diferentes fluorocromos, citometría de flujo (FACS) con un *Citómetro Coulter Epics XL*, programa *System II*, y una Plataforma Dual o Múltiple (CDC 1997). Se utilizó la siguiente combinación de Acm (combinación de 3 marcadores por tubo) para cada individuo: Tubo 1: control de autofluorescencia; Tubo 2: CD8 (FITC)/CD4 (PE)/CD3 (PCy5) (*Trichrome, CoulterImmunotech*); Tubo 3: IgD (FITC)/CD27 (PE)/CD19 (PCy5) (*CoulterImmunotech*). En tubos de citómetro se incubaron 100 μ l de sangre con los Acm durante 15 min a temperatura ambiente y en oscuridad, luego se lisaron los glóbulos rojos con CINH4 durante 15 min a temperatura ambiente y en oscuridad; y finalmente los tubos fueron analizadas en el citómetro. Se identificaron los linfocitos de acuerdo con su posición en un gráfico de tamaño (*forward scatter* [FS]) versus granularidad (*side scatter* [SS]). Se

Tabla 2. Subpoblaciones linfocitarias en ambos grupo (no atópicos y atópicos).

	Glóbulos blancos cél/µl Media (DE)	Linfocitos % Media (DE)	Linfocitos cél/µl Media (DE)	CD3 % Media (DE)	CD3 cél/µl Media (DE)	CD4 % Media (DE)	CD4 cél/µl Media (DE)	CD8 % Media (DE)	CD8 cél/µl Media (DE)	Relación CD4/ CD8 Media (DE)	CD19 % Media (DE)	CD19 cél/µl Media (DE)
No atópicos	7612,76 (2118,46)	41,04 (10,16)	3024,16 (785,95)	72,59 (5,94)	2184,76 (541,84)	38,16 (5,47)	1132,00 (251,87)	27,99 (4,42)	861,48 (304,39)	1,40 (0,35)	15,68 (6,32)	506,40 (270,12)
Atópicos	8400,94 (2049,74)	37,66 (9,32)	3142,34 (1112,95)	70,66 (6,48)	2198,28 (728,65)	35,12 (7,23)	1082,94 (418,10)	26,78 (4,28)	839,91 (300,58)	1,35 (0,43)	15,16 (3,85)	500,28 (229,24)

**Figura 1.** Resultados de prick test para *Dermatophagoides pteronyssinus* en ambos grupos de pacientes.

contaron 5000 elementos en la ventana (*gate*) de linfocitos o de linfocitos B (CD19⁺). El recuento celular se expresó en valores absolutos y porcentajes. Se identificaron fenotípicamente las siguientes poblaciones celulares: Linfocitos T (CD3⁺/CD19⁻), linfocitos T cooperadores (CD3⁺/CD4⁺), linfocitos T citotóxicos/supresores (CD3⁺/CD8⁺), linfocitos B (CD3⁻/CD19⁺), linfocitos B CD19⁺/IgD⁺/CD27⁻, linfocitos B CD19⁺/IgD⁺/CD27⁺, linfocitos B CD19⁺/IgD⁻/CD27⁺, y linfocitos B CD19⁺/IgD⁻/CD27⁺⁺.

CUANTIFICACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS

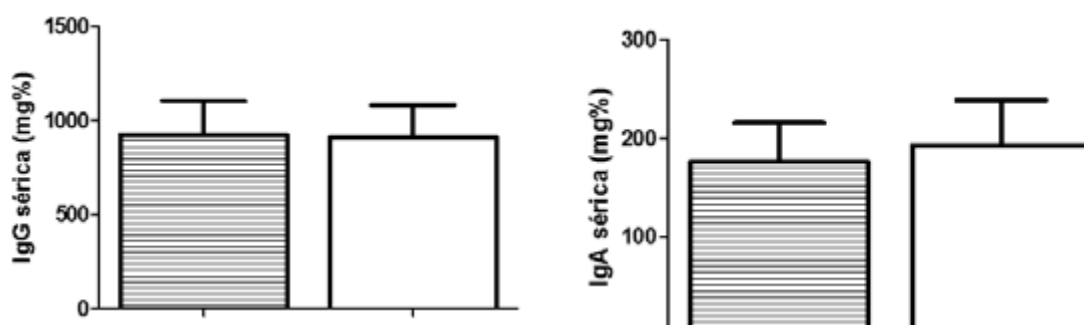
- **IgG e IgA:** se utilizó la técnica de IDRS²⁹. Para confeccionar las placas se preparó una solución madre de agar (*Noble Sigma*) al 3% en agua destilada. En el momento del estudio se la mezcló en partes iguales con solución fisiológica y luego de llevarla en baño termostático a una temperatura de 56 °C se agregó el antisuero monoespecífico (*International Immunology Co. CA, USA*) en una dilución apropiada, habitualmente entre 1/100 a 1/200. Inmediatamente 3 ml de esta mezcla se depositaron sobre una placa de vidrio de 2,5 × 7,5 cm previamente ubicada en situación de perfecta horizontalidad. Luego de gelificar se mantuvo en heladera durante una hora. Los reservorios de siembra se efectuaron con sacabocado metálico de 4 mm de diámetro. Se sembraron como testigos 3 diluciones de es-

tándares de concentraciones conocidas (*Rockland, PA, USA*). Las muestras en estudio fueron apropiadamente diluidas y sembradas con micropipeta *Hamilton* de 5 µl. Se dejó migrar en cámara húmeda durante 48 horas a temperatura ambiente y luego con lupa milimetrada se registraron los diámetros de los halos de precipitación. Con las lecturas del *Standard* se efectuó en papel milimetrado un gráfico de diámetro al cuadrado en función de la concentración expresada en mg%, las lecturas de los diámetros de las muestras problemas fueron llevadas a esta gráfica y por extrapolación se determinó su concentración.

- **IgE sérica total:** se utilizó la técnica de *Total IgE IRMA* (*Siemens Healthcare Diagnostics, CA, USA*). En tubos de plástico con anticuerpo monoclonal anti-IgE adosado a sus paredes, se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente, diluciones apropiadas de estándares de IgE y sueros problema. Luego de 3 lavados y perfecto escurrimiento por inversión, se agregó antisuero monoclonal anti-IgE marcado con yodo 125 y se incubó durante 24 hs en heladera. Luego de repetir la serie de lavados y escurrimiento, se efectuaron las lecturas de la radiactividad expresadas en cpm en un contador gamma (contador de pozo *Alfa Nuclear*). Con las lecturas de los estándares de IgE de concentración conocida se efectuó en papel semilogarítmico una curva de las cpm obtenidas, expresadas como un porcentaje de la radiactividad total, en función de la concentración de IgE. Las lecturas de las muestras problema fueron referidas a la gráfica y por extrapolación se determinó su concentración de IgE expresada en UI/ml.
- **-IgE sérica específica para *D. pteronyssinus*:** se utilizó el radioinmunoensayo en fase sólida (RAST)³⁰. Para capturar la IgE específica, en tubos de plástico, sueros testigos y problemas se incubaron durante 24 horas en heladera con discos de papel de filtro sensibilizados mediante uniones covalentes con antígenos del ácaro *D. pteronyssinus* (*Cypress Diagnostics, Hulshout, Bélgica*). Luego de lavar cuidadosamente los discos, se agregó un monoclonal anti-IgE marcado con yodo 125 (*Siemens Healthcare Diagnostics, CA, USA*) y se repitió el tiempo y temperatura de la primera incubación. Luego de los lavados de rigor, se leyó la radiactividad expresada en cpm en un contador de pozo

Tabla 3. Subpoblaciones de linfocitos B en ambos grupos (no atópicos y atópicos).

	CD19 % Media (DE)	CD19 cél/µl Media (DE)	B (IgD ⁺ /CD27 ⁻) % Media (DE)	B (IgD ⁺ /CD27 ⁻) cél/µl Media (DE)	B CD27 ⁺ (IgD ⁺) % Media (DE)	B CD27 ⁺ (IgD ⁺) cél/µl Media (DE)	B CD27 ⁺ (IgD ⁻) % Media (DE)	B CD27 ⁺ (IgD ⁻) cél/µl Media (DE)	B (Totales) (CD19 ⁺ /CD27 ⁺) % Media (DE)
No atópicos	15,68 6,32	506,4 270,12	78,76 8,30	408,97 248,41	7,69 4,03	36,13 22,06	7,41 4,17	32,90 17,53	15,15 6,98
Atópicos	15,16 3,85	500,28 229,24	77,03 6,13	390,72 197,21	8,63 3,88	42,51 26,59	7,96 4,46	37,09 23,59	15,69 5,58

**Figura 2.** Concentraciones de inmunoglobulinas séricas en ambos grupos de pacientes. A (IgG), B (IgA).

gamma. Las lecturas de los sueros testigos permitieron por comparación la clasificación de los sueros problemáticos. En todos los ensayos se procesaron 5 testigos de concentración conocida de IgE específica para el ácaro en estudio, lo cual permitió graduar la positividad en: normal (0 PRU), \pm (0,1-0,4 PRU), + (0,5-1 PRU), ++ (1,2-2 PRU), +++ (2,1-3 PRU), ++++ (> 4 PRU).

CUANTIFICACIÓN DE INMUNOGLOBULINA A SALIVAL (IgAs)

- **IgAs total:** para el dosaje de IgAs en saliva se utilizó la técnica de IDRS²⁹. Se siguió el procedimiento ya descrito en el dosaje de inmunoglobulinas, utilizando en este caso un antisuero policlonal anti cadena pesada alfa. Como testigo se utilizó un estándar de IgA sérica monomérica (Rockland, PA, USA). La IgAs es una molécula dimérica lo cual plantea una asimetría con el testigo, esto se corrige multiplicando la concentración de IgAs obtenida por un factor de corrección ya descrito previamente³¹ y que en este trabajo tuvo un valor de 2,5.
- **IgAs específica para *D. pteronyssinus*:** para la detección de IgAs específica para *D. pteronyssinus* se utilizaron kits comerciales de ELISA de captura en fase sólida (Human Allergen Specific IgA ELISA Assay) de Diagnostic Automation, Inc (CA, USA) siguiendo las instrucciones provistas por el fabricante. Las determinaciones se realizaron con muestras de saliva diluidas 1:15. Los resultados de IgAs específica para *D. pte-*

ronyssinus en cada paciente se expresaron como el cociente entre las unidades de densidad óptica (DO) obtenidas en el ELISA y los mg de IgAs total.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó la media y el desvío estándar (DE) para las concentraciones de IgG, IgA e IgE séricas, y de IgAs para ambos grupos. Los mismos cálculos fueron realizados para determinar porcentajes y valores absolutos de poblaciones leucocitarias y subpoblaciones linfocitarias. Dichos valores fueron evaluados utilizando diferentes pruebas (*Student*, *Mann-Whitney* y *Spearman*), considerando una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Demografía. Los valores demográficos para los dos grupos de pacientes fueron semejantes. El grupo atópico (A) estuvo constituido por 25 individuos (15 varones, 10 mujeres) y el grupo no atópico (NA) formado por 22 individuos (12 varones, 10 mujeres). Las edades media, las desviaciones estándar (DE) y los rangos de edad de los individuos pertenecientes al grupo A y al grupo NA fueron: $8,92 \pm 2,48$ años (rango: 6-12) y $8,13 \pm 1,9$ años (rango: 6-13), respectivamente.

Diagnóstico. Luego de la realización de anamnesis, del examen físico y de *prick tests* se generaron dos grupos de

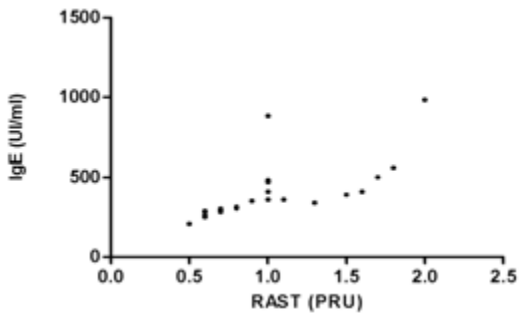


Figura 3. Correlación entre niveles de IgE total e IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* en pacientes pertenecientes al grupo atópico.

estudio. Los pacientes NA tuvieron todos los *prick tests* negativos mientras que los pacientes A tuvieron *prick tests* positivos solamente para *D. pteronyssinus*. La **Figura 1** muestra los valores de *tests* cutáneos para dicho alérgeno en ambos grupos. El grupo A estuvo formado por 22 casos de asma/rinitis y 3 de rinitis; y en el grupo NA hubo 12 casos de asma/rinitis, 1 de asma y 9 de rinitis.

Estudios *in vitro*. Todos estos estudios se realizaron el mismo día utilizando diferentes muestras biológicas (sangre entera, suero y saliva) que fueron recolectadas como se indicó en materiales y métodos, luego de comprobar ausencia de cuadro febril, resfrío o infecciones.

- **Recuento de glóbulos rojos y valores hematimétricos.** Los valores de glóbulos rojos, plaquetas, y otros parámetros hematimétricos estuvieron comprendidos dentro de los valores de referencia para dicho grupo etario y fueron similares entre el grupo NA y el grupo A.
- **Determinación de poblaciones leucocitarias.** Como se puede observar en la **Tabla 1**, el recuento total de glóbulos blancos demostró valores normales (absolutos y porcentuales) para ambos grupos. Entre las subpoblaciones leucocitarias solo se observó un aumento significativo en el porcentaje de eosinófilos en el grupo A ($p=0,008$). Los valores normales de leucocitos totales, neutrófilos, monocitos y linfocitos en todos los individuos del estudio indican la ausencia de procesos infecciosos al momento de la recolección de muestras.
- **Determinación de subpoblaciones linfocitarias.** El estudio de subpoblaciones linfocitarias fue realizado mediante FACS. Los valores hallados (porcentajes y valores absolutos) para linfocitos T totales, subpoblaciones de linfocitos T CD4⁺ y linfocitos T CD8⁺, y la relación CD4⁺/CD8⁺, así como los valores de linfocitos B totales arrojaron resultados normales para individuos de estas edades y no hubo ninguna diferencia para todos esos resultados entre el grupo A y el grupo NA (**Tabla 2**).
- **Cuantificación de inmunoglobulinas IgG e IgA en suero.** Las concentraciones de IgG e IgA en suero estuvieron dentro del rango de normalidad para niños

de estas edades en ambos grupos estudiados. En el grupo NA los valores de media y DE para IgG e IgA fueron de 924 ± 198 mg% (rango: 651-1226) y $178,4\pm 42$ mg% (rango: 98-235), respectivamente, mientras que en el grupo A los valores de media y DE para IgG e IgA fueron de $909,2\pm 174,3$ mg% (rango: 662-1226) y $192,7\pm 46$ mg% (rango: 86-260), respectivamente. Como se observa en la **Figura 2** al comparar las concentraciones de estas dos inmunoglobulinas entre los grupos NA y A, no se detectan diferencias con significación estadística entre ambas poblaciones.

- **IgE sérica total.** Las concentraciones de IgE sérica total fueron, como era esperable, significativamente mayores ($p<0,0001$) en el grupo A con respecto al grupo NA ($394,4\pm 183$ UI/ml; rango: 208-980 *versus* $71,6\pm 38,2$ UI/ml; rango: 20-140, respectivamente).
- **IgE sérica específica para *D. pteronyssinus*.** Los valores de IgE específica de alérgeno fueron negativos (0 PRU) en todos los individuos pertenecientes al grupo NA, mientras que los pacientes pertenecientes al grupo A tuvieron valores positivos en un rango de 0,5 a 2 PRU. Hubo una correlación significativa ($r=0,9$; $p<0,0001$) entre los valores PRU y las concentraciones de IgE totales en el grupo A (**Figura 3**). También existió una correlación positiva entre los valores de *prick* y los de RAST ($r=0,7$; $p<0,03$).
- **Cuantificación de IgAs total.** Como se puede observar en la **Figura 4A**, los valores de IgAs totales fueron significativamente mayores ($p=0,0015$) en el grupo NA ($24,54\pm 5,98$ mg%; rango: 14-34,5) que en el grupo A ($18,86\pm 5,69$ mg%; rango: 10-35). Como controles negativos se utilizaron dos muestras de pacientes con déficit selectivo de IgA.
- **IgAs específica para alérgenos (*D. pteronyssinus*).** Para nuestra sorpresa, la cantidad de IgAs específica para *D. pteronyssinus*/mg de IgAs total fue casi dos veces mayor en el grupo de individuos A con respecto al grupo NA ($1,921\pm 0,42$ *versus* $1,005\pm 0,24$; $p<0,0001$) (**Figura 4B**). De igual manera que para el estudio de IgAs total cuando se estudió la IgAs específica para alérgeno, se utilizaron como control negativo muestras de pacientes con déficit selectivo de IgA. No hubo correlación significativa cuando se compararon los valores individuales de IgAs total con los niveles de IgE total, ni entre los valores individuales de IgAs específica para *D. pteronyssinus* e IgE específica para este alérgeno en el grupo de individuos A.
- **Determinación de subpoblaciones de linfocitos B.** Los resultados obtenidos para el estudio por FACS de las subpoblaciones de linfocitos B se resumen en la **Tabla 3**. No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de linfocitos B CD27⁻ y de linfocitos B CD27⁺ en ambos grupos. Las medias \pm DE fueron de $78,76\pm 8,30$ y $77,03\pm 6,13$ para NA y A, y de $15,15\pm 6,98$ y $15,69\pm 5,58$ para NA y A, respectivamente. Alrededor de un 50% de los linfocitos B CD27⁺ totales fueron IgD⁺ (sin *switch* de Ig de membrana) y el

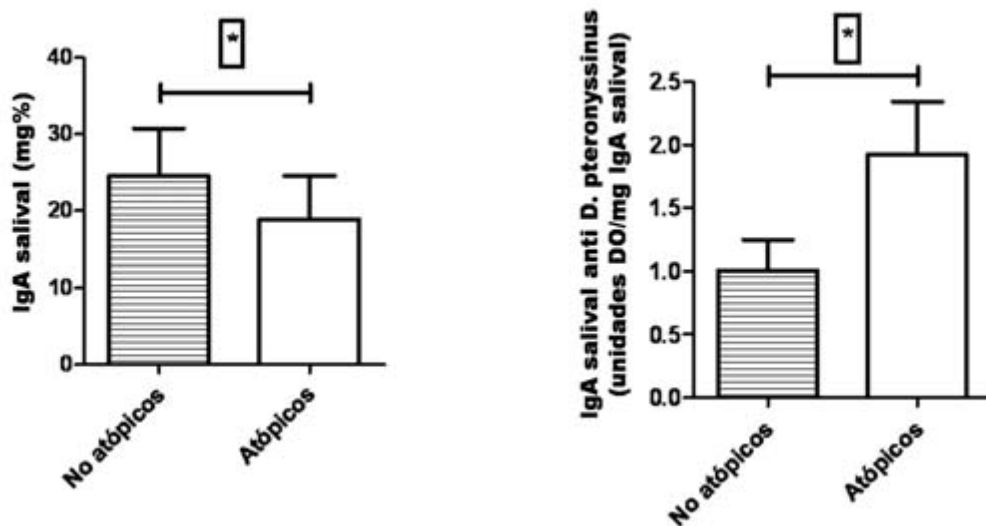


Figura 4. Niveles de IgAs total (A) e IgAs específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* (B) en pacientes pertenecientes a ambos grupos.

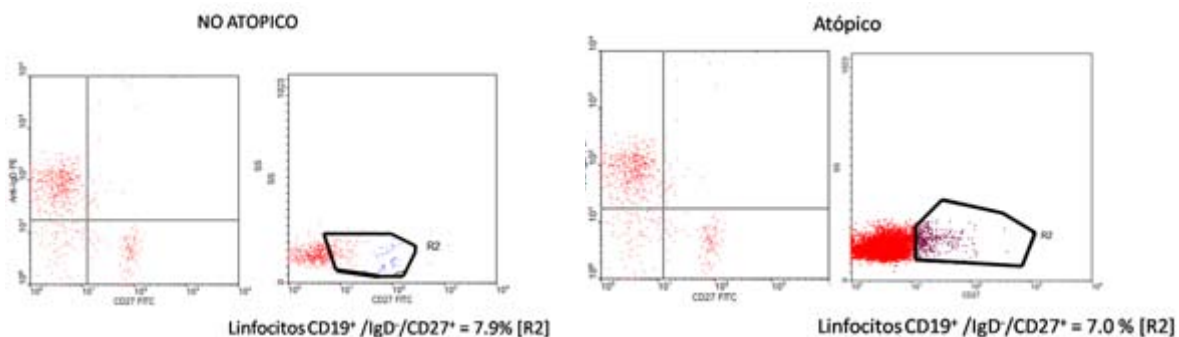


Figura 5. (A) Porcentaje de linfocitos B CD19⁺/IgD⁻/CD27⁺ [R2] en un individuo representativo del grupo no atópico. (B) Porcentaje de linfocitos B CD19⁺/IgD⁻/CD27⁺ [R2] en un individuo representativo del grupo atópico.

otro 50% fueron IgD⁻ (con *switch* de Ig de membrana) en el grupo A como en el grupo NA (Tabla 3). La Figura 5 muestra un caso representativo de dichas subpoblaciones de linfocitos B.

Sin embargo, en el grupo A encontramos una disminución significativa con respecto al grupo NA en una subpoblación dentro de los linfocitos CD19⁺/IgD⁻/CD27⁺. Dicha población tiene una muy intensa expresión de las moléculas CD27 y se la designa fenotípicamente como linfocitos CD19⁺/IgD⁻/CD27⁺⁺⁺. Los valores hallados fueron: 2,7%±0,5 en el grupo NA vs. 1,7%±0,6 en el grupo A (p=0,044). Un caso representativo de pacientes para ambos grupos se muestra en la Figura 6. La mayoría de estas células tienen un tamaño superior a los linfocitos convencionales cuando fueron medidos por FACS (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

El asma y la rinitis son enfermedades comórbidas que se asocian epidemiológicamente y también en su fisiopatología.

Más del 80% de las personas con asma tienen rinitis, y esta última enfermedad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma³². Porcentajes similares encontramos en nuestro estudio ya que en el grupo atópico (niños sensibilizados a *D. pteronyssinus*) el 88% de pacientes tienen asma y rinitis, mientras que en el grupo no atópico el porcentaje fue del 54%. Es importante recordar que este alérgeno es considerado uno de los principales factores etiológicos de asma/rinitis.

El diagnóstico correcto de estas dos enfermedades es muy importante para su adecuado tratamiento. El asma es un trastorno multifactorial complejo que involucra una variedad de diferentes mecanismos, con influencias genéticas y ambientales entrelazadas, lo que resulta en fenotipos clínicos heterogéneos. Debido a la complejidad y multiplicidad de los fenotipos de asma, no hay una única manera para la confirmación o la exclusión del diagnóstico. El diagnóstico se basa en una historia de síntomas respiratorios episódicos con obstrucción del flujo aéreo, combinado con hallazgos físicos, mediciones objetivas de la obstrucción de la

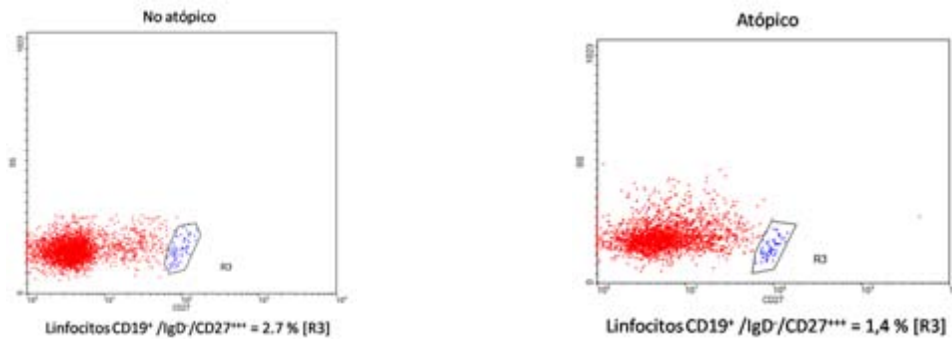


Figura 6. (A) Porcentaje de linfocitos CD19⁺/IgD⁻/CD27⁺⁺⁺ [R3] en un individuo representativo del grupo atópico. (B) Porcentaje de linfocitos CD19⁺/IgD⁻/CD27⁺⁺⁺ [R3] en un individuo representativo del grupo atópico.

vía aérea, y la reversibilidad. Para el diagnóstico de rinitis es muy importante una historia ambiental detallada, la detección de congestión nasal, prurito, rinorrea, estornudos; el patrón de dichos síntomas (estacional o perenne, intermitente o persistente); factores precipitantes; respuesta a los medicamentos anteriores; etc. Todos estos síntomas y signos fueron tenidos en cuenta durante el examen físico de los pacientes incluidos en este trabajo de investigación. Nosotros realizamos pruebas cutáneas no solo para confirmar el diagnóstico de asma/rinitis atópico³³, sino para tener también indicaciones de los riesgos de padecer síntomas y sensibilizaciones como ha sido recientemente reportado en un gran estudio prospectivo de la Global Asthma and Allergy European Network³⁴.

En este trabajo de investigación las diferencias inmunológicas entre ambos grupos de pacientes y la confirmación de que uno de los grupos de niños con asma/rinitis era atópico (grupo A) se logró mediante estudios *in vitro* para valorar poblaciones leucocitarias, y el nivel y especificidad de anticuerpos tipo IgE. Las técnicas utilizadas para estos estudios han evolucionado desde que *Pharmacia Diagnostics AB* desarrolló el RAST en 1974 y en 1989 lo reemplazó por el *ImmunoCAP* con un mejor límite de detección. Más recientemente, técnicas para cuantificar IgE de manera específica y simultánea para múltiples alérgenos recombinantes (*Allergen microarray*) han sido desarrollados y perfeccionadas^{35,36}, y en el año 2013 la *WAO-ARIA-GA²LEN* publicó un documento de consenso el cual proporciona una guía práctica para las indicaciones, la determinación y la interpretación de los diagnósticos utilizando dichas metodologías para los médicos formados en alergología³⁷. Las ventajas y desventajas de este ensayo comparado con otras pruebas tanto *in vitro* como *in vivo* han sido recientemente evaluadas por expertos³⁸.

Utilizando técnicas de radioinmunoanálisis para valorar IgE total y específica para *D. pteronyssinus* encontramos valores superiores a los límites de normalidad solamente en pacientes pertenecientes al grupo A. Hubo una excelente correlación entre niveles totales de IgE y niveles específicos de IgE para *D. pteronyssinus*, y entre los valores

de *prick* y RAST para este alérgeno. Además, el grupo de niños A tuvo un aumento significativo de eosinófilos comparado con el grupo NA.

Aunque estas enfermedades no se pueden curar, la mayoría de los pacientes responden bien a tratamientos farmacológicos (reducción de la inflamación, control de los síntomas y prevención de exacerbaciones agudas)^{39,40}; pero en otros pacientes las respuestas a los tratamientos son más heterogéneas y la enfermedad es más difícil de controlar⁴¹. Varias recomendaciones y revisiones sobre manejo de rinitis y asma se han publicado durante los últimos años⁴²⁻⁴⁴.

Además de los tratamientos farmacológicos existen otras herramientas terapéuticas para estas enfermedades, entre ellas podemos mencionar el tratamiento con un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-IgE específico para el epítipo que utiliza esta molécula para unirse a los receptores FcεRI y FcεRII⁴⁵. Ha demostrado ser efectivo atenuando las respuestas tempranas y de fase tardía después de la exposición al alérgeno y la principal indicación es como complemento en la terapia de los pacientes con asma severo, aunque su uso es limitado por su costo⁴⁶.

Sin embargo, el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de asma/rinitis es la inmunoterapia específica de alérgeno (IT). Desde la primera publicación científica sobre este tema realizada en el año 1911⁴⁷, se ha avanzado tanto, que solo en los 2 últimos años existen 120 revisiones publicadas en revistas indexadas en PubMed. Como lo indican las siguientes revisiones, la IT es considerada en la actualidad una alternativa segura, eficiente y de larga duración para el tratamiento de asma, rinitis, dermatitis, alergia alimentaria en adultos y niños⁴⁸⁻⁵⁹.

La IT sublingual (ITSL) induce aumento de factores proreguladores como la IL-10, TGF-beta e IFN gamma, disminución de IL-13 e IL-17, aumento de células T reguladoras, disminución de moléculas de adhesión en los endotelios, disminución de Th2, IgE y eosinófilos⁶⁰. Si bien se ha demostrado que la IT induce isotipos de IgG bloqueantes para ciertos alérgenos⁶¹ no hay datos sobre el rol de IgAs en este tipo de terapia. Es importante destacar que esta inmunoglobulina es producida fundamentalmente en

respuesta a antígenos que ingresan por mucosas⁶², y que por lo tanto su producción elevada podría tener efectos beneficiosos en ITSL.

Jutel M *et al.* estudiaron hace unos años la inmunidad de individuos normales al *D. pteronyssinus* y polen de abedul, y observaron una supresión de linfocitos periféricos Th1 y Th2 inducida por linfocitos T específicos de alérgenos que producían IL-10 y TGF-beta. Los autores mencionan en dicho trabajo que una situación similar ocurriría como consecuencia de la utilización de IT⁶³. Esto implicaría que los individuos normales tienen a través de este mecanismo buenas cantidades de anticuerpos específicos para alérgenos tipo IgA y los individuos atópicos, no. Si bien TGF-beta induce la activación de células B y cambio de isotipo hacia IgA, sus efectos regulatorios pueden ser mediados por muchos otros mecanismos ya que esta citocina es muy pleiotrópica y se conoce que afecta a las células T, a la presentación de antígenos, a las funciones efectoras de los macrófagos, a la expresión de moléculas HLA de clase I y II, de CD40 e IL-12.

Aydogan M *et al.* estudiaron inmunoglobulinas séricas específicas para alérgeno en un grupo de niños con asma y un grupo de niños saludables, y observaron que los niveles de IgG1, IgG4 e IgE de pacientes asmáticos fueron significativamente mayores que en los controles sanos; y que la relación IgA/IgE fue menor en los enfermos. Además, los niveles séricos de inmunoglobulinas específicas de alérgeno fueron superiores cuando la duración de la enfermedad era superior a los cuatro años⁶⁴.

Es interesante mencionar que en nuestro trabajo, si bien las concentraciones de IgAs totales fueron inferiores en el grupo de niños A, los niveles de IgAs específica para *D. pteronyssinus* fueron el doble en el grupo de individuos A con respecto al grupo NA. Esto claramente indica que los niños A no solamente producen cantidades elevadas de IgE específica sino que también tienen cantidades importantes de IgAs específica para el alérgeno.

Miranda *et al.* investigaron los niveles de IgE, IgG4 e IgA para *D. pteronyssinus* en muestras de niños alérgicos y en niños saludables, encontrando que anticuerpos IgA predominan en los niños no alérgicos, mientras que IgE e IgG4 son más frecuente en los niños alérgicos⁶⁵.

Antes del advenimiento de CD27 como marcador general para los linfocitos B de memoria humanos, la expresión de IgD típicamente se utilizó para indicar la existencia de poblaciones de células B vírgenes, y la expresión de IgG e IgA evidenciaba una previa exposición a un antígeno y la existencia de linfocitos B de memoria. En 1990, Maurer *et al.* descubren una población de células B que expresan un marcador de células T, el CD27. Debido a que los linfocitos B CD27⁺ tienen mayor tamaño citoplasmático que los linfocitos B CD27⁻, están en alta prevalencia en la sangre periférica de adultos pero no está presente en la sangre

del cordón umbilical, y producen altos títulos de IgG después de ser estimulados, llevó a los autores a especular que estas células eran "preactivadas"^{66,67}. En 1998, dos publicaciones simultáneas demostraron que las células B CD27⁺, que también expresan CD148, tienen un gran aumento de mutaciones somáticas en los genes variables de inmunoglobulinas, lo que le dio más sustento a la idea de que este subgrupo de linfocitos B eran de memoria^{68,69}.

En nuestro trabajo, cuando utilizamos un anticuerpo anti-CD27 para investigar estas dos subpoblaciones de linfocitos B no encontramos diferencias significativas entre los porcentajes de linfocitos B CD27⁻ y linfocitos B CD27⁺ entre ambos grupos de pacientes. Esta última población de células B representó 1/5 del total de los linfocitos B y aproximadamente la mitad de ellos fueron IgD⁺ (sin *switch* de Ig de membrana) y el otro 50% fueron IgD⁻ (con *switch* de Ig de membrana) tanto en el grupo A como en el grupo NA. Como se puede apreciar en todo nuestro trabajo, no hablamos de linfocitos B de memoria ya que no hace muchos años fue descubierto que las células B de memoria son heterogéneas y algunas de ellas son CD27⁻. Por lo tanto, el antígeno CD27 es incapaz de caracterizar completamente todos los subconjuntos de células B de memoria, y algunas de estos linfocitos no expresan este marcador⁷⁰.

Lo dicho anteriormente se refiere a las subpoblaciones de linfocitos B-2 (comúnmente llamados linfocitos B convencionales) pero no nos debemos olvidar de los linfocitos B-1 que en humanos expresan CD 27, pero se diferencian fenotípicamente de los linfocitos B convencionales CD 27⁺ porque son CD 43⁺⁷¹. Las células B-1 secretan anticuerpos naturales y juegan un papel crítico en la defensa contra la invasión microbiana, en la eliminación de los restos celulares, pero también regulan la expansión y diferenciación de células T^{72,73}. Por lo tanto, para poder realmente caracterizar todas estas subpoblaciones de linfocitos B hay que utilizar FACS con dos láseres y anticuerpos no solo contra CD19, CD27 e Igs, sino también contra FCRL4, CD43 y CD70.

Interesantemente en nuestro estudio encontramos en el grupo A una disminución significativa con respecto al grupo NA de una subpoblación dentro de los linfocitos CD19⁺/IgD⁻/CD27⁺. Dicha población tiene una muy intensa expresión de las moléculas CD27 y se la designa fenotípicamente como linfocitos CD19⁺/IgD⁻/CD27⁺⁺⁺. Dichas células han sido definidas como linfoplasmocitos, y además de tener una alta expresión de CD27 también expresan CD38⁷⁴.

Para concluir, podemos decir que a nuestro entender este trabajo es el primero que compara dos poblaciones de pacientes infantiles con asma y/o rinitis (en una población atópica y otra no atópica). Los otros trabajos que han estudiado isotipos específicos de inmunoglobulinas contra alérgenos han comparado poblaciones atópicas *versus* ni-

ños saludables. Nuestros resultados indican que el grupo de niños con asma y/o rinitis alérgicas, si bien producen menos IgAs total que el grupo de niños con asma y/o rinitis no alérgica, son capaces de producir no solamente altos niveles de IgE total y específica para el alérgeno, sino también IgAs específica para el mismo alérgeno al cual está

sensibilizado. Estos resultados deberían hacer revisar el concepto de que, por lo menos para alérgenos inhalados, uno de los mecanismos propuestos por el cual la ITSL sería efectiva es a través de la generación de anticuerpos bloqueantes tipo IgAs contra el alérgeno, ya que estos pacientes tienen altas concentraciones de dichos anticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA

- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing during the first 6 years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133–138.
- Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 978–988.
- Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 757–760.
- Ercan H, Birben E, Dizdar EA, et al. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1097–1104.
- Von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(Suppl. 5):45–49.
- Zar HJ, Ehrlich RI, Workman L, Weinberg EG. The changing prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in African adolescents from 1995 to 2002. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 560–565.
- Matricardi PM, Rosmini F, Rioldino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *Br Med J* 2000; 320: 412–417.
- Riedler J, Braun-Fahlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129–1133.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force.; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813–24.
- Wambre E, James EA, Kwok WW. Characterization of CD4⁺ T cell subsets in allergy. *Curr Opin Immunol* 2012; 24:700–706.
- Pawankar R, Hayashi M, Yamanishi S, Igarashi T. The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15:41–48.
- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant “TH2-like” bronchoalveolar lavage T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298–304.
- Bradding P, Roberts JA, Britten KM, et al. Interleukins-4, -5, -6 and TNF-alpha in normal and asthmatic airways. Evidence for the human mast cell as an important source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10:471–480.
- Krug N, Madden J, Redington AE, et al. T-cell cytokine profile evaluated at the single cell level in BAL and blood in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 14: 319–326.
- Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just Th2 cells. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:838–48.
- Scanlon ST, McKenzie ANJ. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. *Current Opinion in Immunology* 2012; 24:707–712.
- Brugha R, Mushtaq N, McCarthy NE, Stagg AJ, Grigg J. Respiratory tract dendritic cells in paediatric asthma. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:624–31.
- Moler T, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 430–438.
- Willis CR, Siegel L, Leith A, Mohn D, et al. IL-17RA Signaling Drives Airway Inflammation and Bronchial Hyper Reactivity in Allergic Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25919006.
- Sorbello V, Ciprandi G, Di Stefano A, Massaglia GM, et al. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. *Allergy* 2015; 70:236–240.
- Barczyk A, Pierzchala W, Caramori G, Wiaderkiewicz R, et al. Decreased percentage of CD4⁺Foxp3⁺TGF-β⁺ and increased percentage of CD4⁺IL-17⁺ cells in bronchoalveolar lavage of asthmatics. *J Inflamm (Lond)* 2014; 11: 22.
- Böhm L, Maxeiner J, Meyer-Martin H, Reuter S, Finotto S, et al. IL-10 and regulatory T cells cooperate in allergen-specific immunotherapy to ameliorate allergic asthma. *J Immunol* 2015; 194: 887–897.
- Raker V, Stein J, Montermann E, Maxeiner J, et al. Regulation of IgE production and airway reactivity by CD4⁺ CD8⁻ regulatory T cells. *Immunobiology* 2015; 220:490–499.
- Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 325–336.
- Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol* 2011; 12:631–638.
- Ajamian F, Wu Y, Ebeling C, et al. Respiratory syncytial virus induces indoleamine 2,3-dioxygenase activity: a potential novel role in the development of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:644–659.
- Bousquet J. Métodos in vivo para el estudio de la alergia: Pruebas cutáneas, técnicas e interpretaciones. Barcelona, España. En: *Alergia. Principios y práctica*. Salvat Editores.S.A. Tomo I. Pág. 398 – 399; 1992.
- Li TL, Gleeson M. The effect of single and repeated bouts of prolonged cycling and circadian variation on saliva flow rate, immunoglobulin A and alpha-amylase responses. *J Sports Sci* 2004; 22:1015–1024.
- Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1985; 2:235–254.
- Ceska M, Eriksson R, Varga JM. Radioimmunosorbent assays of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 49: 1–9.
- Brandtzaeg P. Human Secretory Immunoglobulins. *Immunochemical and physicochemical studies of Secretory IgA and free Secretory Piece*. 1971. *Acta Path Microbiol Scand Section B* 79:165.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma: ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147–S334.
- Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*. *Allergy* 1998; 53:608–613.

34. Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44:407-416.
35. Melioli G, Passalacqua G, Canonica GW. Novel in silico technology in combination with microarrays: a state-of-the-art technology for allergy diagnosis and management? *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10:1559-1561.
36. Nettis E, Bonifazi F, Bonini S, et al. Molecular diagnosis and the Italian Board for ISAC. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014; 46:68-73.
37. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal* 10/2013; 6:17.
38. Skrindo I, Lupinek C, Valenta R, et al. The use of the MeDALL-chip to assess IgE sensitization: a new diagnostic tool for allergic disease? *Pediatric Allergy Immunol* 2015; 26:239-246.
39. Lu M, Wu B, Che D, et al. FeNO and asthma treatment in children: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94:e347.
40. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015;372:456-463.
41. Wechsler ME. Getting control of uncontrolled asthma. *Am J Med*. 2014; 127:1049-1059.
42. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child*. 2015;100:576-582.
43. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J* 2012;39:1220-1229.
44. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69 Suppl 1:1-192.
45. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for Asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 2689-2695.
46. Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003559.
47. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1:1572-1573.
48. Feng S, Xu Y, Ma R, et al. Cluster subcutaneous allergen specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e86529.
49. Compalati E, Braidó F, Canonica GW. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:109-117.
50. Pfaar O, Gerth van Wijk R. Mite-Allergic Rhinitis: How to Evaluate Clinical Efficacy in Allergen-Specific Immunotherapy Trials? *Curr Treat Options Allergy* 2015;2:1-9.
51. Yukselen A, Kendirli SG. Role of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *World J Clin Cases* 2014;2:859-865.
52. Lu Y, Xu L, Xia M, et al. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in mite-sensitized subjects with asthma: a meta-analysis. *Respir Care* 2015;60:269-278.
53. Calatayud CM, García AM, Aragonés AM, et al. Safety and efficacy profile and immunological changes associated with oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy in children: systematic review and meta-analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24:298-307.
54. Passalacqua G. The use of single versus multiple antigens in specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis: review of the evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:20-24.
55. Sato S, Yanagida N, Ogura K, et al. Clinical studies in oral allergen-specific immunotherapy: differences among allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:1-9.
56. Senti G, von Moos S, Kündig TM. Epicutaneous Immunotherapy for Aeroallergen and Food Allergy. *Curr Treat Options Allergy*. 2013 Dec 17;1:68-78.
57. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:318-323.
58. Rank MA, Bernstein DI. Improving the safety of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:131-135.
59. Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Ereksomima N, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:361-369.
60. Allam JP, Novak N. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:564-569.
61. Hofmaier S, Comberati P, Matricardi PM. Immunoglobulin G in IgE-mediated allergy and allergen-specific immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:6-11.
62. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol* 2012;12:821-832.
63. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.
64. Aydoğan M, Mete N, Yazı D, et al. Comparison of Der p1-specific antibody levels in children with allergic airway disease and healthy controls. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:320-325.
65. Miranda DO, Silva DA, Fernandes JF, et al. Serum and salivary IgE, IgA, and IgG4 antibodies to Dermatophagoides pteronyssinus and its major allergens, Der p1 and Der p2, in allergic and nonallergic children. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:302739.
66. Maurer D, Fischer G, Fae I, et al. IgM and IgG but not cytokine secretion is restricted to the CD27+ B lymphocyte subset. *J Immunol* 1992;148:3700-3705.
67. Maurer D, Holter W, Majdic O, et al. CD27 expression by a distinct subpopulation of human B lymphocytes. *Eur J Immunol* 1990; 20:2679-2684.
68. Klein U, Rajewsky K, Küppers R. Human immunoglobulin (Ig) M+IgD+ peripheral blood B cells expressing the CD27 cell surface antigen carry somatically mutated variable region genes: CD27 as a general marker for somatically mutated (memory) B cells. *J Exp Med* 1998;188:1679-1689.
69. Tangye SG, Liu YJ, Aversa G, Phillips JH, de Vries JE. Identification of functional human splenic memory B cells by expression of CD148 and CD27. *J Exp Med* 1998;188:1691-1703.
70. Pauli NT, Henry Dunand CJ, Wilson PC. Exploiting human memory B cell heterogeneity for improved vaccine efficacy. *Front Immunol* 2011;2:77.
71. Rothstein TL, Griffin DO, Holodick NE, et al. Human B-1 cells take the stage. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1285:97-114.
72. Zhong X, Gao W, Degauque N, et al. Reciprocal generation of Th1/Th17 and T(reg) cells by B1 and B2 B cells. *Eur J Immunol* 2007; 37: 2400-2404.
73. Wang Y, Rothstein TL. Induction of Th17 cell differentiation by B-1 cells. *Front Immunol* 2012; 3: 281.
74. Deenick EK, Avery DT, Chan A, et al. Naive and memory human B cells have distinct requirements for STAT3 activation to differentiate into antibody-secreting plasma cells. *J Exp Med* 2013;210:2739-2753.

EL PROCESO VASCULÍTICO DE LAS ÚLCERAS AFTOSAS RECIDIVANTES ORALES PODRÍA SER INDUCIDO POR UNA MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA. PRIMERA PARTE

Vasculitis process of recurrent aphthae's ulcers could be induced by altered gut microbiota. First part

Casariego ZJ, Pérez A, Madrazo JM.

RESUMEN

Considerando a las úlceras aftosas recidivantes (RAU) como lesiones vasculíticas orales, de alta morbilidad y tratamiento dificultoso, aún permanece desconocida su etiología.

Se ha publicado su alta frecuencia y prevalencia en pacientes VIH reactivos; afecta también a individuos inmunocompetentes. Se refiere un estudio inmunohistoquímico compatible con la presencia de vasculitis leucocitoclástica.

Se analiza la inmunología de la mucosa oral y la microbiota de las úlceras aftosas recidivantes.

Palabras claves: aftas orales recurrentes, vasculitis, microbiota intestinal,

ABSTRACT

Considering Recurrent Aphthae's Ulcers, known as RAU, as local vasculitis lesions, with high morbidity, and difficult treatment, its etiology remains unknown until now.

It was published about its high incidence and prevalence in HIV+ patients affecting immunocompetent individuals as well. It is referred an immune histochemical study of this illness that included a leucocytoclastic vasculitis. It was analyzed immunology of oral mucosa and RAU microbiota.

Key words: recurrent oral aphthae, vasculitis, gut microbiota.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(3):106-111

INTRODUCCIÓN

Los últimos estudios realizados por expertos en Genética, Biología y Microbiología tratan, entre otros capítulos, sobre la composición de la microbiota intestinal, sus propiedades benéficas y su funcionalidad. Además, especialmente resaltan la relación de esta microbiota con diferentes tejidos del organismo, estableciendo una interrelación con las microbiotas de los distintos órganos del cuerpo humano. En base a ello se establece en esta presentación una hipótesis, teniendo en cuenta la influencia que también podría ejercer la microbiota intestinal sobre la homeostasis y los problemas de inflamación y otras lesiones más severas de la mucosa bucal, por ejemplo, sobre las úlceras aftosas recidivantes (RAU).

ÚLCERAS AFTOSAS RECIDIVANTES

Las RAU constituyen uno de los signos que acompañan o se asocian a desórdenes sistémicos y enumerados en la Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Behçet como criterios para su diagnóstico, en 1990: *ulcus vulvae acutum*, enfermedad de Behçet, síndrome MAGIC, síndrome FAPA, neutropenia cíclica, ulceraciones tipo aftas del VIH, de deficiencias hemáticas, de enfermedad celíaca y de enfermedad inflamatoria de Bowell¹.

ASPECTOS MÁS RELEVANTES DE LAS RAU

La mucosa oral es sitio de variadas lesiones. Algunas se presentan clínicamente como simples erosiones, úlceras, fisuras, vesículas, ampollas, etc. Se encuentran expuestas a los cambios y a los roces que se producen continuamente en la cavidad bucal. No es común que se acompañen con signos y síntomas de extrema morbilidad, como sucede con las úlceras aftosas recidivantes, conocidas como RAU, estudiadas desde hace años. De gran tamaño (más de 1 cm), muy dolorosas, se ubican en la mucosa blanda de la cavidad bucal, únicas o múltiples. Pueden remitir sin tratamiento después de un período de más de una semana,

Servicios de Odontología e Infectología del Hospital de Agudos "Juan A. Fernández". Unidad Hospitalaria de Estomatología Clínica, UCA, CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: zulemacasariego@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 03/2015 | Aceptado: 08/2015

dejando cicatriz. En algunos pacientes cierran unas para aparecer otras, a veces, en forma simultánea, bien sin pausa o con cortos períodos de descanso.

Según signos y síntomas pueden sintetizarse en: *complejas, episódicas o continuas, vida más persistente, intervalos de reaparición cortos, remisión por cicatrización lenta, dolor real máximo, gran eritema inflamatorio circundante, pueden acompañarse con otras en el esófago y/o intestino (pocos casos).*

En su evolución se citan cuatro períodos, a saber:

- *Prodrómico*: duración mayor de 24 horas, sensación de quemazón y hormigueo en el lugar adonde va a surgir la lesión.
- *Preulceroso*: duración de 1 a 3 días, máculas eritematosas puntiformes o pápulas con halo eritematoso, moderadamente dolorosas.
- *Ulceroso*: duración en relación con la variedad de afta. Las lesiones evolucionan de erosiones a úlceras con progresivo aumento de tamaño en el caso de las mayores y dolor intenso,
- *Curativo*: que se extiende de 2 a 4 días, con retracción de los bordes, disminución del dolor y con señal de cicatriz o no, de acuerdo con el tipo de afta.

Con respecto a su localización en la mucosa bucal, se acepta que la de mayor frecuencia se produce en la mucosa labial y bucal, y luego en la lengua y piso de boca, siendo muy raro el asentamiento en zonas queratinizadas como paladar duro y encías o rebordes alveolares desdentados. De ahí que se ha relacionado la poca incidencia de estas lesiones en individuos fumadores pues el consumo de tabaco es productor de queratina en la mucosa bucal, como respuesta de estímulo y a la vez defensa de las células epiteliales^{2,3}.

DIAGNÓSTICO

La primera descripción clínica científica de las aftas orales fue publicada en 1898 por von Mikulicz y Kummel, quienes han descrito tres períodos de evolución clínica: ampollar, ulceroso y de cicatrización. La forma ampollar se ha descrito semiológicamente como una elevación del epitelio que recubre un punto amarillento y que se rodea por un círculo rojizo (halo eritematoso). Al cabo de 2 o 3 días se vuelve opaca, el epitelio se necrosa en todo su espesor y se desprende dando lugar a la úlcera⁴.

La observación clínica y la inspección correcta es en esta patología muy importante, ya que, y sobre todo en las aftas mayores, los diagnósticos a diario son errados y el diagnóstico diferencial puede llevar a terapéuticas equivocadas.

En muchas ocasiones el profesional puede confundir el diagnóstico debido a la variedad de sus presentaciones por lo cual el diagnóstico diferencial debe realizarse con:

1. Herpes virus recidivante.
2. Herpes varicela zoster.
3. Úlceras carcinomatosas.
4. Enfermedades ampollares autoinmunes, como el penfigoide.
5. Úlceras neutropénicas (en pacientes netropénicos).
Por ello, y teniendo en cuenta los conceptos básicos de las lesiones elementales, deberíamos realizar el siguiente análisis:
 - distinguir si son de tamaño puntiforme, pequeño, grandes o verdaderas pérdidas de sustancia de gran proporción,
 - si hay signos de gran inflamación o poca inflamación, lo cual estará demostrado por la gran o poca infiltración que se manifiesta ocularmente por un color rojo intenso alrededor de la lesión.
 - dar importancia al dolor y los comentarios referidos por el paciente, aunque hay que tener en cuenta en este punto la subjetividad individual de la sensibilidad.
 - y luego se debe distinguir si la lesión es una erosión o una úlcera.

La diferencia de las RAU con las lesiones provocadas por el herpes virus merece ser observada escrupulosamente, ya que ambas lesiones presentan una sintomatología dolorosa similar. Las aftas recurrentes tienen un inicio agudo con pérdida rápida de la cubierta pseudomembranosa, se localizan en la mucosa de revestimiento, dan lesiones aisladas redondeadas u ovals sin repercusión ganglionar, mientras que las del herpes virus recidivante se inician como vesículas, las que al romperse dejan al descubierto un lecho insidioso y sangrante. Se ubican tanto en mucosa como en piel, con tendencia a formar ramilletes y con aspecto inicial de placas de bordes circinados y, en ocasiones, presencia de respuesta ganglionar. Las primeras curan entre los 7 a 14 días y hasta 30 las mayores, mientras que una lesión de herpes virus recidivante debe curar aproximadamente a los 10 días, ya que si se prolongan el tiempo está demostrando alguna deficiencia inmunológica.

Otro diagnóstico diferencial debe realizarse con las **af-tosis complejas**. Estas constituyen uno de los signos que se asocian a desórdenes sistémicos y enumerados en la Conferencia Internacional de las Enfermedades Behcet³⁰ como criterios para su diagnóstico, en 1990 (*ulcus vulvae acutum*, enfermedad de Behçet, síndrome MAGIC, síndrome FAPA, neutropenia cíclica, ulceraciones tipo aftas del VIH, de deficiencias hemáticas, de enfermedad celíaca y de enfermedad inflamatoria de bowel). En la misma conferencia se establecieron también criterios de diagnóstico para el síndrome específico de Behçet y que agregan, al diagnóstico de ulceraciones recurrentes orales: aftas menores, aftas mayores o herpetiformes que ocurren al menos 3 veces en un

período de 12 meses; ulceración recurrente genital observada por el médico o paciente; lesiones oculares como uveítis anterior, posterior o vasculitis retinal observada por el oftalmólogo; lesiones de piel como eritema nudoso, pseudofoliculitis, lesiones pápulo-pustulosas, o nódulos acneiformes observados en pacientes posadolescentes no en tratamiento con corticoides y pruebas de patergia positivo leído por el médico a las 24-48 hrs. Figuraban también criterios menores de: artralgias, artritis y edemas articulares, alteraciones gastrointestinales como dolores cólicos, melenas, etc. y alteraciones vasculares como obstrucciones arteriales y venosas, y meningoencefalitis y síndrome confusional, que a la hora del diagnóstico de un paciente con aftas orales, hay que tener en cuenta.

Otro síndrome a considerar es la **aftosis bipolar**, la cual presenta una asociación de aftas bucales con aftas genitales y/o cutáneas. Estas últimas se presentan como lesiones sumamente dolorosas, con signos de necrosis intensos en labios mayores y menores, cuello uterino y región anal en mujeres, y en el glande, surco balanoprepucial, escroto y uretra en hombres⁵.

ETIOLOGÍA DE RAU

Con respecto a su etiología, se han sugerido factores desencadenantes físicos y químicos, relacionados con fenómenos de estrés, hormonales (aparición y exacerbaciones durante el ciclo menstrual o durante el embarazo). Desde que existen familias con recurrencia de aftas en varios de sus miembros, algunos autores pensaron en una predisposición genética. La alergia alimentaria o deficiencias nutricionales y especialmente de hierro, ácido fólico y vitamina B12, y traumatismos provocados el cepillo dental o por cubiertos durante comidas, procedimientos odontológicos, infiltraciones anestésicas y fenómenos de patergia, cubren el espectro de probables causas. Estas lesiones presentan un cuadro clínico desesperante para los pacientes y no justificable por los factores anteriormente mencionados⁶⁻¹¹.

ESTUDIOS BÁSICOS DE RAU

De un estudio realizado sobre pacientes con RAU se han obtenido los siguientes resultados:

INFORME HISTOLÓGICO

Histológicamente se describe como un cuadro inespecífico, de inflamación, zona de necrosis central con un infiltrado denso de neutrófilos, perivascular atravesando el endotelio y llegando a la zona ulcerada, al tejido conectivo subyacente. Si está incluida una glándula salival menor, se observará una fibrosis rodeando al ducto y acinos.

Se reconoce mucosa bucal con una zona erosionada con lecho ocupado por tejido inflamatorio agudo, con densos infiltrados, y una zona con epitelio escamoso con acantosis regenerativa, con marcada exoserosis y exocitosis. El corion se presenta con edema y congestión en los vasos locales.

INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ)

En el año 1985, Jorizzo *et al.* resaltan ya la presencia de un importante infiltrado inflamatorio en corion¹¹.

De lo encontrado actualmente en diferentes biopsias se rescata el mismo infiltrado subepitelial, denso, mixto, perivascular, abundante, con alteración de las paredes de los vasos subepiteliales (capilares y arteriolas) con presencia de neutrófilos, leucocitoclasia y algunos cambios de tipo fibrinoide. La marcación con anticuerpos específicos ha llevado a interpretar variantes inmunopatogénicas de fenómenos vasculíticos que contribuyen a aclarar la fisiopatogenia de RAU.

INMUNOFLUORESCENCIA

En el examen de IF no se detectan depósitos de IgG, IgA, IgM o C3 en la zona de unión epitelio-corion.

FISIOPATOGENIA: VASCULITIS LEUCOCITOCCLÁSTICA

De los trabajos publicados por Faucci *et al.* en 1978, Zax *et al.* en 1992 y posteriormente Jennete *et al.* en 1994, el proceso de vasculitis afectando los tejidos epiteliales comenzó a preocupar especialmente a los dermatólogos¹¹⁻¹³. De acuerdo a los estudios realizados se han podido establecer teorías que en su conjunto establecen que:

1. Existiría una señal primera, iniciadora, disparada hacia los **neutrófilos**, señal que funcionaría como **quimioattractante** y que activaría una **cascada de eventos** intracelulares determinando como primer acontecimiento su deslizamiento y locomoción al foco blanco.
2. Que el neutrófilo estaría abierto para señales emitidas por estresores agudos, externos o internos, activadores del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal (HHS), en su interrelación con el sistema nervioso y el sistema inmunológico¹².

ESTUDIO INMUNOLÓGICO

Las últimas publicaciones han depositando la atención en la interrelación de subpoblaciones celulares: (1) célula endotelial, (2) linfocitos T (CD4⁺ y CD8⁺), (3) neutrófilos, (4) citoquinas, (5) moléculas de adhesión, (6)

mastocitos y (7) glucoproteínas de membrana, laminina y fibronectina.

Si consideramos muy brevemente cada uno de estos componentes inflamatorios observaremos que:

1. Se ha revalorizado el rol de la célula endotelial (CE) en la regulación del proceso inflamatorio ya que interviene en la adherencia, diapédesis de los neutrófilos, en la permeabilidad capilar, en la liberación de citoquinas y en su capacidad para actuar como célula presentadora de antígeno.
2. En el infiltrado perivascular se han identificado en primer lugar, los linfocitos T (CD45RO) que podrían iniciar *in vivo* el daño vascular, al activarse ante la presencia de antígenos microbianos u otros.
3. Una gran liberación de citoquinas en la zona agredida, por todos los elementos celulares allí presentes, provocan una zona inflamatoria de excelencia.
4. Las moléculas de adhesión (MA), en especial las integrinas, son proteínas de membrana que median la firme adherencia de los leucocitos y transmiten señales desde la matriz extracelular y la membrana celular al interior de la célula. La inducción de las denominadas ICAM-1 (CD-54) en la pared de los neutrófilos y en las células endoteliales por las citoquinas proinflamatorias es un elemento inmune decisivo en la respuesta inflamatoria. En los endotelios vasculares, las moléculas CD62E y CD31 se ven expresadas en las células endoteliales en vasculitis leucocitoclásticas y en vasculitis linfocíticas cutáneas. Ejercen diferentes roles en la primera fase de adhesión y migración y la CD31 PECAM-1, correspondiente a la superfamilia de inmunoglobulinas, influye en el endotelio para el tránsito de los leucocitos desde el lumen de los vasos a los tejidos, han sido detectadas por técnicas de inmunohistoquímica en RAU. En un estudio realizado mediante este medio, en pacientes VIH+ y VIH-, con RAU, se destacó la marcación endotelial de CD62-E y CD31 significativamente más positiva en ambas poblaciones con RAU. Igualmente se obtuvo la marcación de CD15, CD56 y CD68 referidos como significativamente mayores en la población RAU+ tanto en HIV+ como en HIV- (más intenso en la primera población). Confirmaron además la presencia de las moléculas de adhesión (MA), en especial las integrinas y las ICAM-1 (CD-54) y, en la pared de los neutrófilos y en los endotelios vasculares, la marcación intensa de CD62E, CD31 PECAM-1¹³.
5. Los mastocitos han sido también observados, utilizando la tinción con azul de toluidina y por inmunotinción, en pleno seno del infiltrado inflamatorio, cercano a la microvasculatura dilatada, liberando gránulos azurófilos (se reconoce a los mastocitos como efectos críticos en la reacción inflamatoria por la liberación de citoquinas proinflamatorias, factor de necro-

sis tumoral alfa [TNF-alfa], IL-1, TNF-gamma, las cuales inducen la expresión de CD62-E en las células endoteliales. Y mediadores químicos, como tripsina y heparina).

6. En los linfocitos de sangre periférica, CD49d/CD29 cuyo ligando es VCAM-1, fibronectina, más glicoproteínas y laminina, características de la matriz extracelular (MEC), estuvieron expresadas altamente en las tinciones realizadas en el tejido perilesional de RAU.
7. Los anticuerpos ANCA en suero resultaron negativos en varios estudios¹⁴⁻²¹.

De las siguientes investigaciones por el mismo grupo de estudio se rescataron los siguientes resultados:

- El oncogén antiapoptótico Bcl-2, inhibidor fisiológico de la muerte celular programada, regula la apoptosis. Se encontró expresado en abundancia por inmunohistoquímica en el tejido perilesional de las RAU, demostrando que la necrosis celular a este nivel sería por acción citotóxica, leucocitoclástica.
- Los CD8 mostraron tinción intensa significativa en todos los pacientes con RAU, favoreciendo el daño tisular.
- Autoanticuerpos contra la proteínasa 3 (PR3) y la enzima mieloperoxidasa (MPO) se expresaron sobre la superficie de los neutrófilos y monocitos activados por citoquinas.
- Presencia de linfocitos CD5RO (*ante la presencia de antígenos microbianos*).
- Detección de células agresoras *natural killer* (NK), de células dendríticas, especialmente las Langerhans intraepiteliales, y limítrofes a la pérdida de sustancia, y una gran liberación de citoquinas proinflamatorias.
- La presencia de mastocitos degranulando en pleno seno del infiltrado inflamatorio, cercano a la microvasculatura dilatada se agregó al cuadro inflamatorio (*los mastocitos son liberadores de citoquinas proinflamatorias, TNF-alfa, y otros mediadores químicos, como tripsina y heparina. Las glucoproteínas de membrana, laminina y fibronectina se observan marcadas positivamente*)²²⁻²⁷.

MICROORGANISMOS HALLADOS EN LAS ÚLCERAS AFTOSA RECIDIVANTES

La alta incidencia y prevalencia de las úlceras aftosas recidivantes mayores (RAU) encontrada en poblaciones inmunocompetentes e inmunodeprimidos lleva a considerar y transcribir el espectro de los microorganismos que en ellas se han detectado.

Se destaca la presencia de *Staphylococcus mutans*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tubercu-*

losis y bacterias gramnegativas anaeróbicas (*Bacteroides*). *Streptococcus*, *S. mutans* y *Bacteroides* gramnegativas anaeróbicas y, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* spp. y mucormicosis; también se han detectado algunos virus²⁸.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Desde el año 1988 a la fecha nuestro equipo especialista en estomatología ha publicado cifras estadísticas referidas a la prevalencia de RAU, divididas en cuatro períodos. Desde 1988 a 1996 se registraron 283 pacientes con RAU (14,98%). Desde 1997 al 2004, 230 pacientes (44,2%) RAU+; y desde 2005 al 2012, 254 pacientes (38%), según sus autores, la de más alta frecuencia entre las demás lesiones asociadas al HIV²⁹.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

En estos pacientes se ha confirmado, a la vez, la presencia de procesos de gingivitis, de periodontitis y de sepsis bucal (caries profundas sin tratar, restos radiculares remanentes, abscesos, mala o deplorable higiene).

En los dos últimos años se constató que el 95% de los pacientes RAU positivos manifestaron presentar desórdenes del tracto digestivo, alteraciones en la motilidad intestinal,

dispepsias, reflujos, malas digestiones, divertículos, incontinencias o diarrea, y dificultades por antibióticos, tratamientos para el *Helicobacter pylori* y antirretrovirales. Este tema ha sido incluido en el último período de tiempo, conscientes de la relevancia que ha adquirido en el mundo científico las investigaciones sobre el microbioma humano.

En base a lo anteriormente expuesto, a la experiencia personal y a la lectura de los numerosos trabajos de investigación publicados sobre la importancia del microbioma y la influencia de la alteración microbiota intestinal en numerosas patologías del organismo, es que han surgido las siguientes preguntas:

Siendo la cavidad bucal parte del tracto digestivo ¿se podrían aplicar todas las investigaciones consultadas a nuestro tema? ¿Podría el estado de tolerancia inmune oral ser modificado por la toxicidad de ambas microbiotas, provocando una inflamación tan severa como la que se produce en las RAU? ¿La microbiota normal sufriría una mutación inducida por los desórdenes intestinales? Bajo estas circunstancias, estos agresores llamados patobiontes ¿destruirían la tolerancia inmune oral, agravando el curso de las RAU? Por lo cual emitimos la siguiente hipótesis:

“Una microbiota intestinal alterada induciría reacción inmunológica provocando mutación de los microorganismos orales (patobiontes) y vasculitis localizada de las úlceras aftosas recidivantes”.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Study Group for Behcets Disease: Criteria for diagnosis of Behcets disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.
2. Häyrynen-Immonen R, Nordstrom D, Malmstrom M, Hietanen J, Kontinen YT. Immune-inflammatory cells in recurrent oral ulcers (ROU). *Scand J dent Res* 1991; 99:510-8.
3. Scully C, Porter SR: Recurrent aphthous stomatitis : current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18:21-7.
4. Gándara JM, Gándara P, Somoza M, Lesiones ulcerosas : aftas y aftosis. En: Ceballos A, Bullón P, Gándara JM, Chimenos E, Blanco A, Martínez-Sahuquillo A, et al. (Editores). *Medicina bucal práctica*. Santiago de Compostela. Asoprogajo. Ed. Danú, 2000;189-2002.
5. Ortiz Vega AP, Chimenos Küster E. Diagnóstico diferencial de las úlceras orales *Piel* 2002; 17(3):119-27.
6. Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18:21-7.
7. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, et al. The inheritance of recurrent aphthous ulcers: twin and Pedrigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43:886-91.
8. Segal AL, Katcxher AH, Birightman KJ, Miller MF. Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers and the menstrual cycle. *J. Dent Res* 1974;53:797-803.
9. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensivity. *J Oral Pathol Med* 1991;20:473-57.
10. Olson JA, Feimberg I, Silverman S, Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B12, folate and iron levels in recurrent oral ulceration. *Oral Surg* 1982; 54:517-20.
11. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis:clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:660-76.
12. Zax RH, Hodge SJ, Callen JO. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis. Serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol* 1990;126:69-72.
13. Jennete CJ, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin. *Arch Dermatol* 1994;78(6):727:35.
14. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Bechcet's syndrome immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions in useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Met* 1985; 109:747-51.
15. Roy L Silverstein. The vascular endothelium. In: *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd ed, edited by John I.Gallin and Ralph Snyderman Lippincott Willinas & Wilkins, Philadelphia 1999.
16. Casariego Z, Pombo T, Herrero T. Nuevo enfoque etiopatogénico en úlceras aftosas recidivantes (RAU) de la mucosa bucal: se trata de un proceso vasculítico? Estudio inmunohistoquímico en lesiones orales de pacientes inmunocompetentes e inmunodeficientes VIH+. *Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica*. 2000;32(2):54-6417.

17. Ransohoff RM. Mechanisms of inflammation in MS tissue : adhesion molecules and chemokines. *J Neuroimmunol* 1999; 98: 157.
18. Brandtzaeg P, Farstadt IN, Haraldsen G. Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells don not always home along the same track. *Immunol Today* 1999; 20:67.
19. Verdickt GM, Savage NW, DoodNM, Walsh LJ. Expression of the CD54(ICAM-1) and CD11a (LFA-1) adhesion molecules in oral mucosal inflammation. *J Oral Pathol med* 1992; 21:65-9.
20. Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The roll of T1/T2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002; 8: 567.
21. Häyrynen-Immonen R, Nordstrom D, Malmstrom M, Hietanen J, Konttinen YT. Immune-inflammatory cells in recurrent oral ulcers (ROU). *Scand J dent Res* 1991; 99:510-8.
22. Zlotnik A and O Yoshie. Chemokinas a new classification system and their role in Immunity, 2001; 12:121-27. Häyrynen- Immonen R. Immune activation in ROU. *Sand J Dent Res* 1992; 100:222-7.
23. Casariego Z, Herrero T Pombo T, Cahn P. Estudio inmunológico de úlceras recurrentes orales en pacientes VIH+ con y sin RAU. *Av en Odontostomatol*, 1997:387-98.
24. Casariego ZJ, Ben G. Manifestaciones bucales de la infección por VIH en Argentina: Estudio de 1.889 casos *Medicina Oral*, Dic1998; Vol 3/Nº5.271-6.
25. Casariego Z, Herrero T, Pombo T. Laminina 5, Vimentina y células mastoideas en el tejido perilesional de las úlceras aftosas recidivantes (RAU). estudio histológico e inmunohistoquímico en pacientes VIH reactivos y VIH negativos. *Alergo Virtual* 2000.
26. Casariego Z, Herrero T, Pombo T. Estudio histoquímico de úlceras Aftosas Recidivantes en dos subpoblación es de pacientes RAU+ inmunocompetentes(VIH-),y (RAU+), Inmunodeficientes VIH+versus RAU- τ población control VIH-/RAU-. *Av en Odontostomatol*, 2001; 17(8):399-418.
27. Casariego ZJ, Fono S, Micinquevich S. Lesiones estomatológicas en pacientes VIH-1 reactivos: comparación de proporción en dos poblaciones independientes . *Avances en Odontostomatol*, Julio-Agosto 2006; Vol 22 Nº4: 217-22.
28. Bascones A, Caballero A. *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas Gingivallis* como principales patógenos periodontales. *Avances*, 2000; 12,2: 69.
29. Casariego Z, Jotko C, Perez H, Corso A, Spadaccini L, Perez A, Análisis estadístico de las lesiones estomatológicas en pacientes HIV/Sida antes y después de la terapia antirretroviral. *Salud (i) Ciencia*, Agosto 2012; 19(3):227-37.

XXXVIII CONGRESO ANUAL AAAeIC

TRABAJOS PRESENTADOS EN FORMATO PÓSTER

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(3):112-126

30222

Frecuencia y forma en que se estudian y tratan los pacientes con urticaria crónica espontánea en Argentina

Leonor Villa, Cecilia Cavallo, Noelia Cherner, Romina Adorni, Gustavo Fernando, Paola Cavagnero, Nicolás Cali, Mauricio Colella, Julieta Cardellino, Natalia, María González Ferrero, Soledad Crisci Sanatorio San Roque, Especialista en Alergia e Inmunología villaleonor2005@yahoo.com.ar | 03472-15621735

Introducción. La urticaria es frecuente y un 20% de la población la padece alguna vez en su vida¹. Puede ser aguda o crónica, existiendo diferentes etiologías y factores asociados. Las guías plantean nuevas estrategias farmacológicas.² **Objetivos.** Conocer frecuencia y forma en que se estudian y tratan los pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE) en nuestro medio.

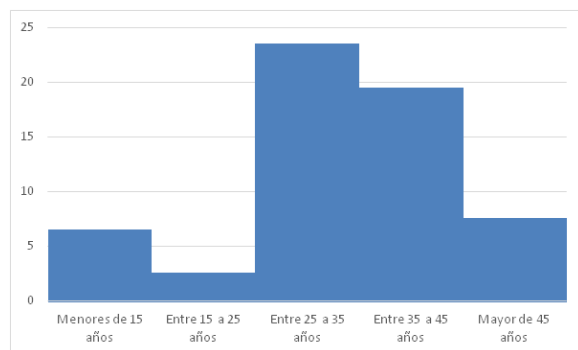


Figura 1. Distribución edad de los pacientes con urticaria

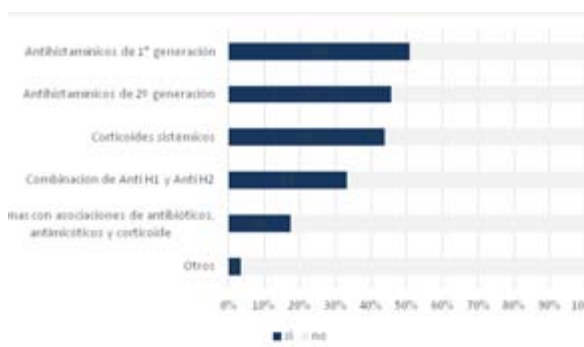


Figura 2. Tipo de medicación para urticaria administrada a los pacientes.

Materiales y métodos. Estudio observacional de corte transversal con encuestas diseñadas por el GJA, efectuadas en forma voluntaria y anónima por 57 alergólogos asistentes al XXXVII Congreso Anual de la AA-AeIC 2014. Análisis estadístico: programa IBM SPSS Statistics 21.0

Resultados. El 49% de los encuestadores trabajan en clínicas privadas. La edad de los pacientes fue de 25-45 años (**Figura 1**) y el 46% tuvo una evolución de 6 meses a 2 años con el 32% que también padecían angioedema. El 54% informó que 10% se transformaron en UCE.

Todos fueron asistidos inicialmente por otro profesional y tratados con antihistamínicos de 1ª generación en el 50% de los casos (**Figura 2**), mientras que actualmente el 70% utiliza antihistamínicos de 2ª generación, siendo la fexofenadina el más eficaz. El 45% cuadruplica la dosis de antihistamínicos. Los análisis solicitados más frecuentes y útiles fueron: hemograma, parasitológico en materia fecal, eritrosedimentación y perfil tiroideo.

CONCLUSIONES. La urticaria crónica es una patología frecuente que afecta a un amplio grupo etario que suelen consultar a otros especialistas antes que al alergólogo. La medicación utilizada concuerda con la recomendada en las guías, pero solo el 49% utiliza las dosis sugeridas³.

BIBLIOGRAFÍA

1. EAACI/GA2/LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnostic and management of urticaria. *Allergy* 2014;69:860-89.
2. Guía Argentina de Urticaria y Angioedema. *MEDICINA* (buenos Aires) 2014;74 (supl.1):1-53.
3. Greenberger *World Allergy Organization Journal* 2014;7:31

30225

Angioedema hereditario. Caso clínico: tratamiento del ataque agudo

Marcela Pía Chinigo, Pablo Benítez, Patricia Di Plácido
Servicio de Alergia del Hospital San Juan de Dios. La Plata, Argentina.
marcelapiachinigo@hotmail.com | 0221-155088937

El angioedema hereditario es un trastorno genético que se caracteriza por ataques de edema recurrentes y espontáneos sin urticaria, con alta mortalidad debido a la obstrucción de las vías aéreas, lo que hace que el tratamiento inmediato sea crucial. Paciente de 14 años de sexo masculino que consulta al consultorio de alergia en diciembre del 2013 luego de una internación en hospital público por haber sufrido edema laríngeo postraumatismo facial. El edema no cede tras la ingesta de corticoide presentando disfonía y trastorno para la deglución. Ya en guardia médica, la dificultad respiratoria se intensifica hasta que provoca edema laríngeo con paro cardiorrespiratorio, siendo imposible la maniobra de intubación por lo que se realiza traqueotomía de urgencia. Fue derivado a Servicio de Alergia donde se solicitan estudios de laboratorio: C4 4 mg% (vn: 20 a 40%). A los dos meses se repite el laboratorio siendo los resultados 118 mg/dl para el C1q inhibitor (vn: 150 a 350) menos de 15 mg/dl para el C4 (vn: 21 a 42). Se llega así al diagnóstico de angioedema hereditario de tipo I. Se indica tratamiento con el concentrado de inhibidor de C1 con resultados excelentes. La provisión de medicación la obtiene por su obra social. Las primeras infusiones del concentrado fueron realizadas por una red de enfermería. Gracias a la Asociación Argentina de Angioedema, el paciente realiza junto a su madre un taller de auto infusión que permite en la actualidad realizar el tratamiento en forma domiciliaria.

30230

Determinación de incidencia diagnóstica de alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes menores de 2 años que consultan a Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil "Victorio Tetamanti"

Florencia Baillieau, Ana Cabral, María Rossi, María Cruz Costantini, Analía Rearte, Evangelina Acha, Ignacio Uriarte, Diego Rodríguez, Ricardo Marinarich
fbaillieau@gmail.com

Introducción. La alergia alimentaria afecta a la población infantil entre el 2 y 10%, y es un problema de interés pediátrico creciente. En los primeros dos años de vida, la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) ocupa el primer lugar. Su diagnóstico reviste gran importancia dada la repercusión multisistémica y el costo económico que presupone.

Objetivo. Determinar incidencia diagnóstica de APLV en pacientes con sospecha clínica, que consulten a hospital de referencia regional.

Población. Ingresaron al estudio 33 pacientes menores de 24 meses entre junio 2014 y mayo 2015 con signos y síntomas relacionados con sensibilización a la proteína de la leche de vaca y sus derivados.

Material y métodos. Cohorte transversal prospectiva. Se excluyeron pacientes que presentaban otras patologías que justificaran los síntomas. Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, peso al nacer, estado nutricional al ingreso, motivo de consulta, tipo de lactancia, antecedentes familiares de alergia; estudios *in vivo* e *in vitro* para evaluar hipersensibilidad tipo I. Se indicó dieta de exclusión de leche de vaca suplementada con fórmula a base de aminoácidos libres durante 4 semanas y luego desafío abierto con leche sin lactosa. Se diagnosticó APLV ante la reaparición de la sintomatología inicial (acorde normas DRACMA-OMS).

Resultados. Sobre 33 pacientes reclutados, 4 no completaron el estudio. De los 29 evaluados, media de edad 14,7 meses (rango: 1 a 23 meses), 10 fueron menores de 12 meses; 11 de sexo femenino (37,9 %). Se realizó diagnóstico positivo APLV en 55% (n=16); 7 con antecedentes de lactancia materna exclusiva (LME) (43,7%). El 62,5% poseía antecedentes familiares de alergia; el 25% síntomas digestivos, el 31,25% extradigestivos y el 43,7% combinados; inicio de los síntomas <6 meses 56,25%, >6 meses 43,75%. El 18,75% tuvo *prick test* positivo.

CONCLUSIONES. Detectamos elevada incidencia de APLV en la población estudiada, posiblemente relacionada con la selección de pacientes. Predominaron síntomas combinados (digestivos y extradigestivos) en la presentación clínica. Fue notoria la alta prevalencia de LME y la baja incidencia de *prick test* + en la cohorte con diagnóstico de APLV.

30237

Repercusión de la inundación ocurrida en La Plata en el año 2013 sobre la sensibilidad cutánea a hongos aerógenos en pacientes alérgicos respiratorios

Bárbara Aguilar Becher¹, Alicia De Falco, Gladys Rigazzi, Susana Cáceres
1. Médica en el servicio de Alergia del HIGA Rossi, cursando 2^{do} año de la Carrera de Alergia e Inmunología de la UNLP. La Plata, Argentina Barbaraaguilarbecher@gmail.com | Tel: 0221-156187042

Introducción. En La Plata, entre el 2 y el 3 de abril del 2013 cayeron 400 mm de agua provocando una inundación histórica. Los problemas de la calidad del aire del interior de los ambientes son reconocidos como importantes factores de riesgo para la salud humana. *Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis.*

Objetivos. Evaluar la repercusión de la inundación en la sensibilización cutánea a los hongos aerógenos en los pacientes con alergia respiratoria.

Materiales y métodos. El estudio se realizó entre julio 2013 y junio 2014. La población objeto de estudio fueron los pacientes alérgicos respiratorios. Las variables fueron inundación y sensibilidad cutánea.

Resultados. Se tomaron 69 pacientes, de ellos 38 habían padecido la inundación y 31 no. Se les realizó la retestificación a 38 pacientes inundados, de los cuales 28 aumentaron la sensibilidad cutánea a los hongos aerógenos, 3 la disminuyeron, 3 cambiaron su sensibilidad a diferentes tipos de hongos y 4 no tuvieron cambios.

Del grupo control se les efectuó la retestificación a 31 pacientes, de los cuales 8 aumentaron la sensibilidad cutánea a los hongos aerógenos, 15 la disminuyeron, 4 cambiaron su sensibilidad a diferentes tipos de hongos y 3 no tuvieron cambios.

CONCLUSIONES. Las evidencias de este estudio apuntan a que la inundación tuvo repercusión sobre los pacientes con alergia respiratoria dado que han aumentado su sensibilidad a los hongos aerógenos. El aumento de esta sensibilidad nos lleva a modificar la inmunoterapia y tomar medidas preventivas en pacientes expuestos a dichos patógenos.

30240

Patrón de sensibilización molecular a gramíneas en Buenos Aires

Máspero JF, De Gennaro M, Serrano FA, Benhabib GB, Lampert M
Fundación CIDEA, Buenos Aires, Argentina
maspero@ciudad.com.ar

Introducción. Las características de la sensibilización alérgica a gramíneas en Argentina se conocen a través de los *test* cutáneos (SPT) y en menor medida de los *test* de radioadsorción (*radioallergosorbent test*, RAST), pero el perfil de sensibilización exacto desde el punto de vista molecular no está descrito.

Objetivo. Describir el perfil de sensibilización molecular en una cohorte de pacientes con rinoconjuntivitis alérgica por gramíneas.

Métodos. Se realizó RAST y análisis molecular mediante un inmuno-chip de alérgenos en fase sólida (ISAC), que mide los niveles de IgE frente a un panel fijo de 112 componentes de 51 fuentes de alérgenos, en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica activa por gramíneas (diagnosticada por SPT) y sintomáticos al menos desde un año antes.

Resultados. Se evaluaron 15 pacientes, cuyos SPT fueron positivos para gramíneas (*Poa*, *Lolium*, *Cynodon*, *Phleum* y gramíneas mix). Por RAST (*Lolium* y *Phleum*), 86,7% fueron positivos para *Lolium* y 93,3% para *Phleum*. El ISAC evaluó *Phleum* y *Cynodon*. La prevalencia y perfil de sensibilización fue la siguiente: *Phleum* 73,3% (Phl p 1: 66,6%, Phl p 2: 33,3%, Phl p 4: 0%, Phl p 5: 33,3%,

Phl p 6: 0%, Phl p 7 (polcalcina): 0%, Phl p 11: 7%, y Phl p 12 –profilina–: 0%); *Cyn d* 1: 53,3%. Cabe destacar que en 7 pacientes coexistía la sensibilización *Phleum* y *Cynodon* (46,7% del total de pacientes), pero el 70% de los sensibilizados a *Phleum* lo estaban para *Cynodon* y 87,5% de los sensibilizados a *Cynodon* fueron positivos para *Phleum*.

CONCLUSIÓN. Se describió por primera vez el perfil molecular de sensibilización a pólenes de gramíneas en una población alérgica de Buenos Aires. Phl p1 es el alérgeno mayor, seguido de Phl p 2 y Phl p 5. Es importante remarcar la cosensibilización a *Cynodon* y *Phleum*, ya que no se ha descrito reacción cruzada entre ambos, y la importancia de incluir *Cynodon* en los SPT.

30250

Inmunoterapia oral versus sublingual en un modelo experimental de alergia alimentaria. Células y moléculas involucradas

Paola Lorena Smaldini¹, María Lucía Orsini Delgado¹, Carlos Alberto Fossati¹, Guillermo Horacio Docena¹

¹. Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos - IIFP, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. La Plata (BA), Argentina
Profesor Adjunto de Inmunología, Investigador independiente de CONICET

guidoc@biol.unlp.edu.ar | Tel: +54 221 425 0497 int 45

La alergia a leche de vaca es una inmunopatología producto de la pérdida de tolerancia hacia las proteínas de la leche de vaca (PLV). En pacientes alérgicos, se han reportado deficiencias en la expresión de FoxP3 e IL-10, postulando que los mecanismos de tolerancia funcionan inadecuadamente en los mismos. El objetivo de este trabajo fue restaurar los mecanismos mucosales de tolerancia mediante inmunoterapia (IT) oral y sublingual, y estudiar las poblaciones celulares y las moléculas involucradas utilizando un modelo murino de alergia alimentaria.

Ratones Balb/c sensibilizados por vía oral con PLV y toxina colérica recibieron por administración oral (10 mg) o sublingual (10 ng) bajas dosis y repetitivas de PLV (PLV_{oral} o PLV_{subl}). Luego de un desafío oral con PLV se evaluaron diferentes parámetros *in vivo* (signos clínicos, prueba cutánea) e *in vitro* (isotipos séricos, poblaciones celulares de bazo y mucosa intestinal, y citoquinas). Se incluyeron los lotes controles correspondientes.

Observamos una disminución de los *scores* clínicos (PLV_{oral} y PLV_{subl}), de los niveles séricos específicos de IgE e IgG1, IL-13 e IL-5 y negativización de las pruebas cutáneas en los grupos tratados respecto a los ratones sólo sensibilizados (Sens). Sin embargo, sólo se encontró un aumento

de IL-10 (2090 ± 230 y 905 ± 180 vs. 944 ± 230 pg/g yeyuno, PLV_{oral} y PLV_{subl} vs. Sens) y TGF- β en el grupo PLV_{oral} ($p < 0,01$) en intestino. Además se observó un aumento de LT CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ productores de IL-10 en lámina propia de PLV_{oral}. La transferencia de Treg inducidos *in vitro* o *in vivo* demostró su capacidad de controlar de revertir la respuesta alérgica en animales sensibilizados.

CONCLUSIÓN. La inducción de los mecanismos de tolerancia dependientes de Treg fue más marcada en la IT oral respecto de la IT sublingual, aunque en esta última se logró revertir el cuadro alérgico con 1000 veces menos de antígeno.

30252

Asma exacerbada por AINE en pediatría. A propósito de un caso

Jorge Máspero¹, Santiago Vidaurreta, Stefania Barbariol, Vanina Bender, Mónica De Gennaro, Fernando Serrano
Fundación CIDEA, Director Médico
jorge.maspero@fundacioncidea.org.ar | Tel: 1541837294.

Introducción. El asma exacerbada por AAS es un fenotipo reconocido del asma severa en adultos. La prevalencia oscila entre el 2 y 25% en adultos y en pediatría es extremadamente infrecuente. Suele estar subdiagnosticada por la falta de reconocimiento de los síntomas por los médicos. **Objetivo.** Describir las manifestaciones clínicas, los exámenes complementarios y el test de provocación con ibuprofeno en un paciente pediátrico con diagnóstico de asma exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (AINE). **Materiales y métodos.** Paciente masculino de 11 años que presenta tos de 1 año de evolución y previo a la consulta tuvo 3 episodios de disnea, con clara relación temporal con la ingesta de AINE. El niño tiene antecedentes de rinitis y al interrogatorio surge que presenta anosmia desde los últimos meses. Trae a la consulta espirometría con patrón pseudonormal pues el FEV1 era 90% del teórico pero el FEV1s/CVF era 72% obstructivo, sin reversibilidad posbroncodilatador. La tomografía axial computada (TAC) de macizo cráneo-facial confirmó pansinusitis y poliposis nasal. Se realizó medición de óxido nítrico que fue de 104 ppb. Se realizó test de provocación controlada administrando ibuprofeno vía oral, con control de signos vitales, oximetría y espirometrías cada 20 minutos. Luego de administrar 300 mg presentó una caída del FEV1 > al 50%. Pese a administrarse salbutamol, ipratropium y corticoides orales demoró más de 2 horas en revertir. Se contraindicaron los AINE. Asimismo se comienza con montelukast y medicación controladora del asma (salmeterol/fluticasona). **Resultados.** Luego de 2 meses de evitación de AINE el paciente presenta espirometrías mejoradas con FEV1/

CVF normales para la edad, y estuvo libre de síntomas de asma, se logró recuperación parcial del olfato pero poca o nula mejoría tomográfica. Se plantean como alternativas terapéuticas el omalizumab y la desensibilización con aspirina.

CONCLUSIÓN. Si bien el asma exacerbada por AINE es infrecuente en la edad pediátrica, se la debe tener presente para poder realizar un correcto diagnóstico, contraindicar oportunamente la ingesta de AINE y evitar complicaciones.

30268

Consumo de recursos médicos y gastos directos de pacientes adultos con urticaria crónica

Claudio A. S. Parisi, Carla Ritchie, Natalia Petriz, Christian Morelo Torres

Sección de Alergia de Adultos y Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Claudio A S Parisi: Gascón 450, CABA | Teléfono 1557654081 | claudioparisi@gmail.com

Introducción. Existen escasos estudios que evalúan el consumo de recursos y los costos directos en salud de los pacientes adultos con diagnóstico de urticaria crónica (UC). **Objetivos.** El objetivo de este estudio es el de estimar el consumo de recursos y los costos directos de los generados por los pacientes con UC pertenecientes a un sistema privado de salud de Buenos Aires, Argentina. **Material y métodos.** Todos los pacientes con comienzo de los síntomas de UC en la edad adulta y miembros del plan de salud del Hospital Italiano Buenos Aires fueron incluidos en el estudio. Todas las hospitalizaciones, la prescripción de fármacos, los episodios ambulatorios, las consultas con médicos generalistas así como con especialistas y los estudios solicitados en los 12 meses previos a la inclusión al estudio fueron utilizados para estimar el consumo de recursos médicos y los costos directos. Los costos se obtuvieron a través del programa médico del Hospital Italiano en el segundo cuatrimestre del 2014 y fueron convertidos a dólares (noviembre del 2014). **Resultados.** Se incluyeron 232 pacientes. La media de edad al diagnóstico fue de $54,2 \pm 20$ años y la media de duración de la enfermedad fue $5,4 \pm 2,6$ años (rango: 2-22 años). El 75% de los pacientes fueron atendidos por alergólogos, 23% por dermatólogos, 18% por médicos clínicos y 3% por reumatólogos. El promedio anual del costo directo por paciente fue de 1.012 ± 750 (803-2.003) dólares.

CONCLUSIÓN. Este es el primer estudio argentino para evaluar el costo de la UC. Esta es una nueva información que nos permite mejorar el conocimiento de esta patología.

30275

Importancia y tratamiento de la autoinmunidad tiroidea en las fallas reproductivas

María Soledad Mayol¹, Gisela Junovich, Gustavo Vijoditz, Sergio Pasqualini, Leila Ferreyra, Gabriela Gutiérrez

I. Inmunogénesis, CONICET - Médica.

inmunologiadelafertilidad@gmail.com | 4822-9401

Introducción. La asociación entre fallas reproductivas y autoinmunidad tiroidea (TAI) es conocida aunque la causalidad no está clara; han sido implicados copresencia de TAI con otra autoinmunidad, acción de anticuerpos en endometrio, adaptabilidad alterada de la glándula y la edad femenina. Aún no han sido desarrolladas estrategias de tratamiento adecuadas.

Objetivos. (1) Evaluar la expresión de anticuerpos antitiroideos en mujeres eutiroideas con historia de fallas reproductivas inexplicadas. (2) Comparar tasa de embarazo evolutivo en pacientes con anticuerpos positivos, antes y después del tratamiento inmunomodulador.

Materiales y métodos. Estudio clínico preliminar experimental y prospectivo. Se estudiaron 117 pacientes con historia de infertilidad sin causa aparente, que al momento de buscar embarazo mostraban niveles normales de TSH y T4l. En 46 pacientes (39%) se hallaron niveles incrementados de anticuerpos anti-tiroperoxidasa o antitiroglobulina. Este grupo de pacientes fue tratado con 20 mg de meprednisona o 25 mg de prednisona/día por 20-90 días hasta normalizar los valores de anticuerpos. La tasa de embarazo evolutivo antes y después del tratamiento fue evaluada por el método de Chi cuadrado (χ^2).

Resultados. El 67,4 % de las pacientes con TAI no presenta otros marcadores de autoinmunidad asociada, mientras que el 17,4% presenta inhibidor lúpico, y el 15,2% anticuerpos asociados a enfermedad inflamatoria gastrointestinal (APCA y ASCA). Luego del tratamiento, 20 de 46 pacientes (43,5%) resultaron embarazadas. La edad promedio de las pacientes con embarazo positivo fue de 37 años; la de pacientes con embarazo negativo fue de 39 años ($p=0,01$). La tasa de embarazo antes y después del tratamiento fue de 34,6 y 43,5% ($\chi^2=1,2$), mientras que la de embarazo a término fue de 6% y 80% respectivamente ($\chi^2=37$).

CONCLUSIÓN. Valores normales de TSH no son suficientes para prevenir el aborto espontáneo en mujeres con TAI. El uso de corticoides aumenta significativamente la tasa de embarazo a término.

30279

Hipersensibilidad a ácaros y hongos en pacientes con sinusitis crónica

Solange Gaviot¹, Adrián M. Kahn², Soledad Pérez³

1. Residente Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Privado, CMC. 2. Jefe del Servicio Alergia e Inmunología, Hospital Privado, CMC. 3. Departamento de Imágenes, Hospital Privado, CMC, Córdoba. solgaviot@gmail.com

Resumen. La rinosinusitis crónica es una enfermedad de frecuente diagnóstico médico en la que intervienen múltiples factores etiopatogénicos. Según la población estudiada, su prevalencia es del 12%. Determinar el rol de los mecanismos de alergia en este proceso fue uno de los objetivos principales del estudio. Se observó que existe una asociación positiva entre los marcadores de hipersensibilidad *in vivo* e *in vitro* y la severidad de inflamación sinusal medida con *score* tomográfico en pacientes con rinosinusitis crónica.

Palabras clave: rinosinusitis crónica, alergia, score tomográfico.

Abstract. Chronic rhinosinusitis is a common medical diagnosis in which multiple pathogenetic factors involved. According to the population its prevalence is 12%. One of the main objectives of the study was to determine the role of allergy in this process. It was observed that there is a positive association between markers of *in vivo* and *in vitro* sensitivity and severity of sinus inflammation as measured by tomographic score in patients with chronic rhinosinusitis.

Keywords: chronic rhinosinusitis, allergy, tomographic score.

Abreviaturas utilizadas: CD4+Th2: linfocito T helper 2; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; RANTES: regulated on activation normal T cell expressed and secreted; TGF β : factor de crecimiento transformante B; VCAM: molécula de adhesión vascular; SEB: superantígeno B del estafilococo aureus; SNOT20: sinonasal outcome test 20; TAC: tomografía axial computada; ECLIA: inmunoensayo electroquimioluminiscente.

Introducción. La rinosinusitis crónica es una patología caracterizada por la inflamación de la mucosa de la nariz y los senos paranasales¹. Se estima que su prevalencia es de 12,5% a 16% en EE.UU². Clínicamente se caracteriza por la presencia de bloqueo nasal, dolor o presión facial, secreción nasal anterior o posterior y disminución del sentido del olfato, los cuales pueden variar en severidad. Puede clasificarse de acuerdo al tiempo de evolución en: aguda, subaguda y crónica. Esta última se define como aquella en la que los síntomas duran más de 12 semanas. También deben constatarse pólipos nasales, secreción purulenta por meato medio, edema u obstrucción parcial de meato medio por métodos endoscópicos, opacidad o engrosamiento de la mucosa del complejo osteomeatal o de los senos paranasales en tomografía axial computada de acuerdo al *score* de Lundy Mackay^{3,4}. Diferentes factores han sido publicados como predisponentes para la aparición del proceso inflamatorio presente en la sinusitis crónica, tales como defectos o

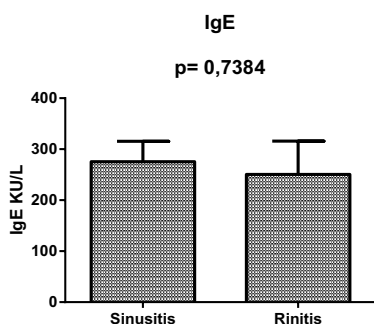


Gráfico 1. IgE en pacientes con rinitis alérgica y sinusitis crónica. Se realizó dosaje de IgE sérica con el método de ECLIA (Roche) en pacientes con rinitis alérgica y sinusitis crónica. No se encontraron diferencias significativas en valores de IgE sérica total entre ambos grupos ($p=0,738$).

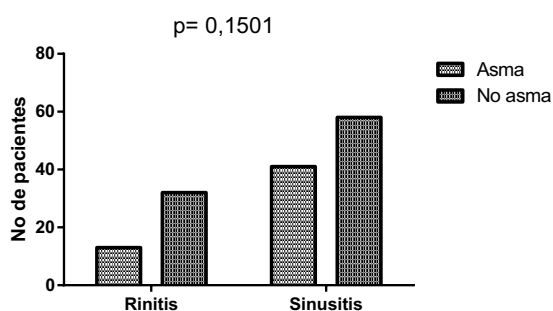


Gráfico 3. Presencia de asma en pacientes con rinitis y sinusitis crónica. Se realizó comparación de prevalencia de asma en pacientes con rinitis alérgica y sinusitis crónica no encontrándose diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0,1$).

variantes anatómicas, contaminación ambiental, tabaquismo, genéticos, inmunodeficiencias y reflujo gastroesofágico¹.

Desde el punto de vista inmunopatológico, se caracteriza por un intenso infiltrado de eosinófilos y linfocitos CD4+Th2^{5,6}. Diferentes citoquinas han sido demostradas en biopsias de este grupo de pacientes, incluyendo TNF alfa, RANTES, eotaxina y TGF-B, las primeras implicadas en el infiltrado eosinofílico y la última en el fenómeno de remodelamiento. También hay aumento de expresión de moléculas de adhesión como P-selectina y VCAM1 en comparación con controles sanos, todas involucradas en la migración de eosinófilos y Th2^{7,8}. También han sido publicadas diferencias en el infiltrado inflamatorio en pacientes asiáticos, presentando estos predominio de neutrófilos y en la expresión de TGFBI, lo que lleva a suponer diferencias de acuerdo al grupo étnico estudiado, ya sea por predisposición genética o exposición a estímulos ambientales diferenciales⁹.

La hipersensibilidad inmediata mediada por IgE ha sido postulada como causante, al menos en parte, del proceso inflamatorio presente en pacientes con sinusitis crónica. La sensibilización a alérgenos perennes ha sido reportada en un 60% de pacientes con sinusitis crónica, en comparación con el 30% de la población general¹⁰. También ha sido publicada la correlación entre los niveles séricos de IgE y la severidad de inflamación en pacientes con sinusitis crónica^{11,12}. La presencia del superantígeno

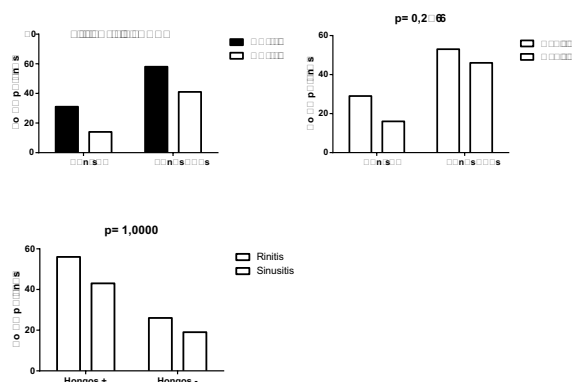


Gráfico 2. Sensibilidad cutánea a ácaros y hongos anemófilos. Se realizó testificación cutánea con ácaros (Derp y Derf) y hongos anemófilos. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,27$; $p=1$).

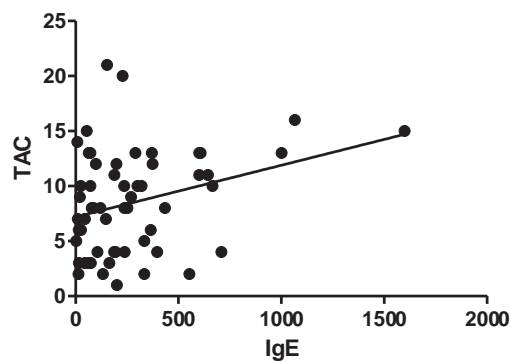


Gráfico 4. Correlación IgE con TAC. Se utilizó test de regresión lineal para evaluar si existía asociación entre los niveles de IgE sérica total y la severidad del score tomográfico, encontrándose correlación positiva ($r=0,09201$; $p < 0,05$).

no B del estafilococo (SEB) es otro de los factores que estimulan la producción de IgE en este grupo de pacientes^{13,14}. Por lo expuesto, es de nuestro interés conocer la probable correlación entre IgE total sérica y pruebas *in vivo* a aeroalérgenos en un grupo de pacientes con sinusitis crónica en nuestra población.

Objetivos. Objetivos generales. Determinar la influencia de la hipersensibilidad mediada por IgE en pacientes con sinusitis crónica. Objetivos específicos: Determinar la sensibilidad cutánea a ácaros y hongos en pacientes con sinusitis crónica. Determinar los niveles de IgE en pacientes con sinusitis crónica y correlacionarlos con score clínico y tomográfico.

Materiales y métodos. Se incluyeron 99 pacientes con rinosinusitis crónica y 45 con rinitis alérgica persistente que acudieron a la consulta al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Privado, Centro Médico de Córdoba, desde julio de 2013 hasta abril de 2014. Se recolectaron datos demográficos como edad, sexo, antecedentes de asma u otras enfermedades alérgicas, antecedentes de cirugías previas, tratamientos realizados e historia de tabaquismo.

Criterios de inclusión: Hombres y mujeres entre 18 y 70 años de edad. Diagnóstico de rinosinusitis crónica de acuerdo a criterios establecidos previamente.

Criterios de exclusión: Mujeres embarazadas. Pacientes con contraindicación para realizar test cutáneos. Pacientes

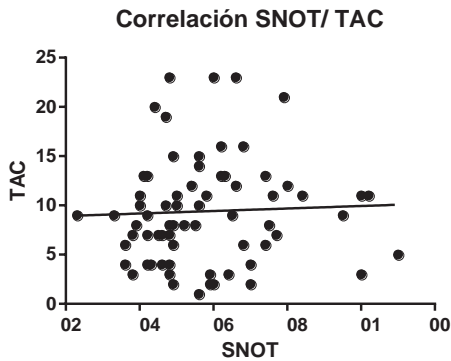


Gráfico 5. Correlación entre SNOT-20 yTAC. Se utilizó test de regresión lineal entre el cuestionario validado SNOT 20 y score tomográfico de los pacientes con sinusitis crónica, no encontrándose correlación significativa.

con enfermedades sistémicas graves o inmunocomprometidos. Pacientes con peso >120 kg.

SNOT-20. Los síntomas clínicos se tabularon mediante cuestionario validado *Sino Nasal Outcome Test 20* (SNOT-20). Este cuestionario consta de 20 ítems en los que se registran síntomas de vía aérea superior y calidad de vida que se realizó durante la consulta médica. El paciente otorgó puntaje (0-5 puntos) a cada uno de los ítems (score total). Según el score total se evaluó la severidad de los síntomas en leve (0-39), leve a moderada (40-59), moderada a severa (60-79) y severa (80-100).

Tomografía axial computada. Se realizaron imágenes tomográficas de senos paranasales obtenidas mediante tomógrafo TOSHIBA ACTIVION 16 Detector Quantum de 16 filas x 1 mm de espesor de corte, se estadiaron según severidad imagenológica previamente establecida de acuerdo a la escala Lundy Mackay. Se realizó clasificación simple ciego por médicos del Departamento de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Privado, CMC, según presencia de opacidad parcial o completa de cada uno de los senos paranasales derecho e izquierdo (frontal, etmoidal anterior y posterior, maxilar y esfenoidal) y obstrucción del complejo osteomeatal. Se asignó un puntaje total según sumatoria de puntajes a ambos lados de 0 a 24 puntos.

Clasificación Tomográfica de Rinosinusitis Crónica (Lundy Mackay),

Seno paranasal	Derecho	Izquierdo
Maxilar	0/1/2	0/1/2
Etmoidal anterior	0/1/2	0/1/2
Etmoidal posterior	0/1/2	0/1/2
Esfenoidal	0/1/2	0/1/2
Frontal	0/1/2	0/1/2
Complejo osteomeatal	0/1/2	0/1/2
Total		

Referencia: 0=sin opacidad; 1=alguna opacidad 2=opacidad completa
Complejo osteomeatal: 0=sin obstrucción; 2=obstrucción

*Tabla adaptada de Philipp J. Pediatric Endoscopic Sinus Surgery in a Tertiary Government Hospital: Patient Profile and Surgical Indications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 Jan-Jun;24(1):13-17¹⁵.

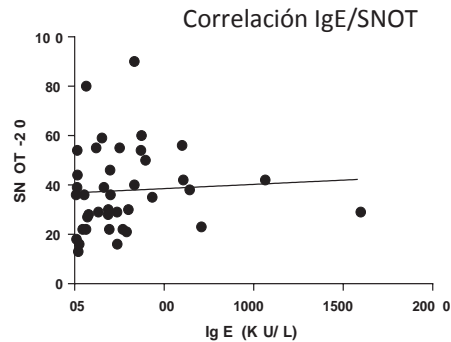


Gráfico 6. Correlación entre IgE total y SNOT 20. Se utilizó test de regresión lineal para evaluar asociación entre niveles de IgE sérica total y cuestionario SNOT 20, no encontrándose correlación positiva.

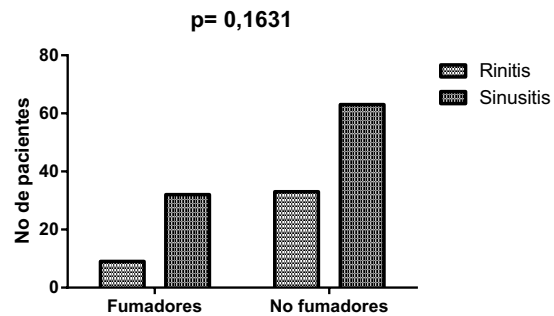


Gráfico 7. Tabaquismo en pacientes con rinitis y sinusitis crónica. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a hábito tabáquico entre pacientes con rinitis persistente y sinusitis crónica.

Tests cutáneos. Se realizó testificación cutánea para aeroalergenos comunes (Alergo-Pharma Buenos Aires, Argentina). Entre ellos ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*) y hongos anemófilos (*Alternaria sp*, *Cladosporium sp*, *Penicillium sp*, *Aspergillus sp*, *Mucor sp*, *Rhizopus sp*). Se clasificaron los resultados de las pruebas cutáneas en grados según escala de Kingy Norman. Según este criterio se consideró positiva una prueba intradérmica con habón >10 mm de diámetro. La lectura de este método diagnóstico fue realizada simple ciego por un operador del Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Privado, CMC.

Grado	Eritema	Pápula
0	<5 mm	<5 mm
+/-	5-10 mm	5-10 mm
+	11-20 mm	5-10 mm
++	21-31 mm	5-10 mm
+++	31-40 mm	>10 mm y pseudópodos
++++	>40 mm	5-10 mm y pseudópodos

Tabla adaptada de Bousquet J, Michel FB. In vitro methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation: Middleton Principles and Practice in Allergy, 4th ed. Mosby Year Book. St Louis, MO: 1993:573¹⁶.

Métodos estadísticos. Para el análisis estadístico se utilizó *test t* para comparaciones entre grupos y el *test de regresión lineal* para las correlaciones. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados.

TABLA I. Características de los pacientes con sinusitis crónica y rinitis alérgica persistente.

	Sinusitis crónica	Rinitis alérgica
Número pacientes	99	45
Edad	38,76 (18-69 años)	33,22 (18-70 años)
Sexo		
Femenino	44 (44,5%)	32 (71,11%)
Masculino	55 (55,5%)	13 (28,88%)
Promedio de duración de los síntomas		
12 semanas – 1 año	9 (9,09%)	21 (46,66%)
1 año – 5 años	30 (30,3%)	19 (42,22)
>5 años	60 (66,6%)	5 (11,1%)

La edad media de los pacientes con sinusitis crónica es de 38,7 años y 33,22 años en el grupo de rinitis alérgica. Los pacientes con sinusitis crónica mostraron un predominio de sexo masculino (55%) y una duración mayor de los síntomas que el grupo control (**Tabla 1**).

CONCLUSIÓN. En este trabajo incluimos un grupo de pacientes con sinusitis crónica con diferentes grados de severidad de acuerdo al *score* tomográfico de Lundy Mackay. El objetivo primario es determinar si existe asociación entre marcadores de hipersensibilidad *in vivo* e *in vitro*, como son las pruebas cutáneas y el dosaje de inmunoglobulina E con la severidad de la inflamación sinusal medida con tomografía. En primer lugar, no encontramos diferencias significativas en los niveles de IgE y en la sumatoria de pruebas cutáneas entre pacientes con rinitis alérgica persistente y pacientes con sinusitis crónica. Esto puede ser explicado a través del concepto de mucosa única entre nariz y senos paranasales, lo que, sumado a evidencias clínicas y radiológicas, dio lugar al concepto de rinosinusitis crónica, actualmente utilizado en la literatura médica para la definición de esta enfermedad⁹. No incluimos en este trabajo un grupo control sano, lo que pudo haber permitido alguna otra conclusión de haber comparado los grupos de manera individual. Hay evidencia en la literatura de diferencias significativas en niveles de IgE específicas en pacientes con sinusitis, pero comparados con controles sanos^{11,12,17,18}. En segundo lugar, hicimos una correlación entre los niveles de IgE total y la severidad del *score* de inflamación mediante tomografía axial computada de senos paranasales, en la que encontramos una correlación positiva sugiriendo que a mayores niveles de IgE mayor inflamación sinusal. Este fenómeno ya ha sido publicado previamente si bien en este estudio se subdividieron los

grupos de acuerdo a los niveles séricos de IgE¹⁸. Esto sugiere asociación entre la hipersensibilidad tipo I y la sinusitis crónica. Es importante tener en cuenta el origen de la IgE en estos pacientes, ya que no sólo puede provenir de sensibilización a aeroalergenos, sino también de la producción de IgE en respuesta a la enterotoxina B del estafilococo aureus, evento que no ha sido objetivo de estudio en este trabajo. En tercer lugar, no encontramos correlación significativa entre hipersensibilidad inmediata y síntomas en este grupo de pacientes, aunque pudimos evidenciar una tendencia estadística. En cuarto lugar, no encontramos diferencias en la prevalencia de asma bronquial cuando comparamos los grupos de pacientes con rinitis y sinusitis. Como ya expresado anteriormente, este fenómeno podría ser explicado a través del concepto de mucosa única de la vía aérea superior. Se ha evidenciado que el hábito tabáquico como condición premórbida y la exposición secundaria constituirían factores en relación al desarrollo de sinusitis crónica^{19,20}. En nuestra población este dato no fue positivo. En conclusión, podemos decir que la inflamación alérgica es un elemento que participa como factor asociado a la sinusitis crónica. La correlación entre IgE y *score* tomográfico de severidad así lo sugiere. La falta de diferencias entre el grupo de pacientes con sinusitis y el grupo control con rinitis podría explicar el concepto de vía aérea superior única. En futuros estudios se comparará con controles sanos para ver si estas conclusiones permanecen tal como explicadas en este estudio.

Bibliografía

- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;114:5155-5212.
- Vital Health Statistics 1999;10(200):1-203.
- Lund VJ, Kennedy D. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3,pt2):S35-S40.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 2012;50:1-12.
- Takeno S, Yajin J, Hisayuki A. Comparison of local cytokine gene expression and the distribution of eosinophil and CD4-positive cells subsets in the paranasal sinus mucosa between atopic and non-atopic subjects. *Allergy International* 2004;53:135-144.
- Harlin SL, Ansel DG, Lane SR. A clinical and pathological study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(5, pt1):867-875.
- Payne SC, Borish L, Steinke JW. Genetics and phenotyping unchronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:710-720.
- Naim R, Braun T, Sauter A. VCAM-1 Increases HGF in ECRS In Vivo 2008;22(1):77-81.
- Cao PP, Li HB, Wang BF. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):478-84.
- Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;25:S103-15.
- Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips D. Chronic sinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *JAMA* 1994;271(5):363-367.
- Hoover GE, Newman LJ, Platts-Mills TA. Chronic sinusitis: risk factors for extensive disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(2):185-91.
- van Zele T, Gevaert P, Watelet JB. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):981-3.
- Bachert C, Zhang N, van Zele T. Staphylococcus aureus enterotoxins

- as immune stimulants in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007;20:163-75.
15. Philipp J. Pediatric Endoscopic Sinus Surgery in a Tertiary Government Hospital: Patient Profile and Surgical Indications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;24(1):13-17.
 16. Bousquet J, Michel FB. In vitro methods for study of allergy. Skintests, techniques and interpretation: In Middleton, Principles and Practice in Allergy. 4th ed. Mosby Year Book, St Louis, MO;1993:573.
 17. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus-computed tomography relationships. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2000;123 (6):687-91.
 18. Baroody FM, Suh S, Naclerio M. Total IgE serum correlate with sinus mucosal thickness on computer tomography scans. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:563-8.
 19. Tammaemagi CM, Davis RM, Benninger MS. Second hand smoke as a potential cause of chronic rhinosinusitis, a case control study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;136(4):327-334.
 20. Tan BK, Rakesh KC, Pollak J. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy and Clin Immunol* 2013;131:1350-60.

30280

Desensibilización oral a penicilina en pacientes alérgicas con sífilis gestacional

Juliana González¹, Claudio Fantini, Mariano Cristodero, Vanina Gómez Gregorio, Valeria Stangalino

I. Médica concurrente. Servicio de Alergia e Inmunología del HIGA Dr Oscar Alende, Mar del Plata.

juligonzalez@hotmail.com Tel 0223 155950069;

Resumen. La sífilis es una enfermedad sistémica infecto-contagiosa, de transmisión sexual y vertical, causada por el *Treponema pallidum*. Su presentación en embarazadas reviste especial importancia debido al riesgo de pasaje transplacentario al feto, lo cual se asocia a resultados adversos como muerte perinatal, parto prematuro, bajo peso al nacer, anomalías congénitas y sífilis activa en el recién nacido. El factor más importante que influye en el riesgo de infección congénita es el tratamiento materno temprano y

Tabla 1..

	Paciente 1	Paciente 2
Edad	25 años	23 años
Semanas de gestación	29	30
VDRL	1/128	1/128
Edad al momento de la reacción	22 años	17 años
Fármaco involucrado	Amoxicilina	Fenoximetilpenicilina
Patología por la que fue indicado	Faringoamigdalitis	Erisipela
Manifestaciones clínicas	Urticaria/ angioedema	Urticaria/ angioedema/ broncoespasmo
Tiempo desde la ingesta hasta la reacción	30 minutos	15 minutos
Otros antecedentes patológicos	No	No
IgE específica RAST *	Positiva	Negativa
TPPC **	No se realizó	Positiva

*RAST IgE específica para amoxicilina, penicilina G y penicilina V.
**TPPC: prick test con penicilina G 1.000.000 UI a concentración 1/1000, 1/100, 1/10, interrumpiéndose en este paso por presentar positividad.

Tabla 2.

Penicilina vo	Concentración de penicilina (unidades/ml)	Dosis en ml	Unidades	Dosis acumulada
1	1000	0,1	100	100
2	1000	0,2	200	300
3	1000	0,4	400	700
4	1000	0,8	800	1500
5	1000	1,6	1600	3100
6	1000	3,2	3200	6300
7	1000	6,4	6400	12700
8	10000	1,2	12000	24700
9	10000	2,4	24000	48700
10	10000	4,8	48000	96700
11	80000	1	80000	176700
12	80000	2	160000	336700
13	80000	4	320000	656700
14	80000	8	640000	1296700

adecuado, siendo la penicilina el único fármaco de comprobada seguridad y eficacia para estas pacientes, reduciendo la probabilidad de transmisión vertical en un 95 a 100%. Es por eso que en gestantes con alergia comprobada a la penicilina se debe realizar un protocolo de desensibilización que permita inducir tolerancia temporaria y administrar el fármaco de forma segura.

Presentamos los casos de 2 gestantes (Tabla 1) derivadas a nuestro servicio con diagnóstico de sífilis latente, realizado en el trascurso de un control obstétrico de rutina, e historia clínica compatible con hipersensibilidad inmediata a penicilina. Una vez confirmada la alergia, mediante detección *in vitro* de IgE específica y/o test de provocación progresiva controlada (TPPC), se estableció el protocolo de desensibilización de Wendal y cols., consistente en la administración de dosis progresivas de penicilina vía oral cada 15 minutos, en un lapso de 4 horas, hasta alcanzar dosis terapéutica (Tabla 2), bajo monitoreo estricto de las funciones vitales. Ambas pacientes toleraron la práctica sin presentar reacciones adversas, lo que permitió la instauración posterior del tratamiento sin complicaciones.

CONCLUSIÓN. La desensibilización oral, método que induce tolerancia temporaria permitiendo readministrar a un paciente un fármaco responsable de episodios previos de hipersensibilidad, constituye un procedimiento seguro y eficaz en embarazadas con diagnóstico de sífilis gestacional alérgicas a penicilina, en quienes no existe en la actualidad ninguna alternativa terapéutica eficaz.

30284

Antigenicidad y alergenicidad de *Beta vulgaris* (Chenopodiaceae)

Andrea Bianchimano¹, Marcelo Javier Gálvez, Adriana Martínez, María Gabriela Murray, María Inés Prat

INBIOSUR (CONICET-UNS)

abianchi@uns.edu.ar

Introducción. Las principales especies herbáceas productoras de polen en la ciudad de Bahía Blanca corresponden a la familia Chenopodiaceae la que pertenece *Beta vulgaris*.

Objetivo. Estudiar la antigenicidad y alergenicidad de extractos polínicos de *Beta vulgaris* en relación a otras Chenopodiaceae (*Chenopodium album* y *Salsola kali*).

Materiales y métodos. Las proteínas se extrajeron con PBS a partir de polen de *B. vulgaris*, *C. album* y *S. kali*. Se obtuvo un antisuero policlonal anti-*B. vulgaris* en conejo que fue empleado para evaluar la antigenicidad mediante ELISA y *western blot* de inhibición. La alergenicidad se estudió por ELISA de inhibición para IgE utilizando sueros de pacientes con pruebas cutáneas positivas para mezclas de malezas. En los ensayos de ELISA se obtuvieron las curvas de inhibición y las concentraciones inhibitorias medias (CI₅₀).

Resultados. La CI₅₀ con el anticuerpo policlonal de conejo fue mayor para *C. album* (3,55 µg/ml) que para *S. kali* (2,85 µg/ml). La curva con el extracto de *S. kali* no superó el 70% de inhibición. El *western blot* se correlacionó con esta última observación, siendo las bandas proteicas no inhibidas por *S. kali* las que corresponden a las zonas de PM mayores a 76 kDa. El ELISA de inhibición para IgE mostró que la CI₅₀ es mayor para *C. album* (0,77 µg/ml) que para *S. kali* (0,25 µg/ml) aunque con ambas especies la curva se acerca al 100% de inhibición.

CONCLUSIONES. Los datos obtenidos mediante ELISA de inhibición y *western blot* demuestran un grado menor de antígenos compartidos entre *S. kali* y *B. vulgaris*. Sin embargo, en relación a la alergenicidad, *B. vulgaris* presenta un alto grado de reactividad cruzada con *C. album* y *S. kali*. Sería de utilidad poder caracterizar los antígenos propios de *B. vulgaris* en particular para poder optimizar los tratamientos de inmunoterapia.

30290

Relaciones alergogénicas entre especies de gramíneas (Poaceae)

Marcelo Javier Gálvez, Andrea Bianchimano, Adriana Martínez, María Gabriela Murray, María Inés Prat
INBIOSUR (CONICET-UNS)
mgalvez@uns.edu.ar

Introducción. El polen producido por especies de Poaceae constituye uno de los principales causantes de cuadros alérgicos. *Cortaderia selloana* es una gramínea de amplia distribución cuyo uso como ornamental se ha propagado en diversos espacios verdes. En trabajos anteriores se ha demostrado su capacidad alergogénica.

Objetivo. Estudiar las relaciones alergénicas entre *C. selloana* y *Lolium* en individuos sensibilizados.

Materiales y métodos. De un grupo de 31 pacientes con síntomas alérgicos durante los meses de primavera-verano se seleccionaron aquellos con pruebas cutáneas positivas para mezcla de gramíneas y ensayos de ELISA positivos para IgE específica frente a *L. perenne*, *L. multiflorum* o *C. selloana*. En ellos se realizaron estudios de inhibición de IgE por ELISA. Se dispuso de placas previamente fijadas con proteínas del polen de cada especie, las que se incubaron con los sueros preadsorbidos con concentraciones crecientes de cada extracto polínico. Luego se obtuvieron las curvas de inhibición y las concentraciones inhibitorias medias (CI₅₀).

Resultados. Las CI₅₀ del extracto de *L. perenne* (0,37 µg/ml) y *L. multiflorum* (0,43 µg/ml) presentaron diferencias respecto de la de *C. selloana*, cuya CI no llegó al 50 %, utilizando sueros positivos para *L. perenne*. Se observaron resultados similares para los mismos extractos usando sueros positivos para *L. multiflorum* (0,23 y 0,34 µg/ml, respectivamente). Empleando sueros positivos para *C. selloana*, las CI₅₀ también mostraron diferencias apreciables entre *Lolium* (0,60 y 0,57 µg/ml) y *C. selloana* (0,22 µg/ml).

CONCLUSIONES. Este trabajo muestra el grado de reactividad cruzada entre tres gramíneas utilizando suero de pacientes sensibilizados. El análisis de las CI₅₀ permite destacar la particularidad del extracto de *C. selloana* aun cuando con *Lolium* conforman la misma familia de plantas. Futuros ensayos permitirán caracterizar aquellos componentes propios de *C. selloana* que establecerían la necesidad de tenerlos en cuenta en el diagnóstico e inmunoterapia de individuos alérgicos.

30295

Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños en un hospital universitario de comunidad

Mehaudy R¹, Parisi C², Petriz N², B usoni V¹, Cohen Sabban J¹, Orsi M¹

¹ Servicio de Gastroenterología Infantil. Hospital Italiano de Buenos Aires. ² Servicio de Clínica Pediátrica. Hospital Italiano de Bs As. Sección Alergia

Introducción. El aumento de las alergias alimentarias en la edad pediátrica es motivo de preocupación a nivel mundial. Los estudios realizados sobre prevalencia, incidencia e historia natural de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) son difíciles de comparar debido a las deficiencias e inconsistencias en sus diseños. En las diferentes series publicadas se estima una prevalencia del 1% que disminuye hasta un 0,3% cuando se realiza el test de provocación, "prueba de oro" para el diagnóstico. Es por ello que



resulta de interés determinar la prevalencia considerando todos los mecanismos inmunológicos involucrados.

Objetivo. Estimar la prevalencia de APLV en un hospital de tercer nivel de Buenos Aires desde el año 2004 al 2014. **Material y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo en la población de afiliados a un hospital de comunidad en Buenos Aires. Los datos fueron recolectados a través de la historia clínica electrónica. Se calculó la prevalencia de APLV en niños como la proporción de niños con APLV detectada sobre la cantidad de nacimientos anuales. El diagnóstico se estableció según las guías de práctica clínica.

Resultados. Entre enero de 2004 y diciembre de 2014 se registraron un total de 116 casos de niños con APLV (54 mujeres) y 14.710 nacimientos (media 1337/año), observándose una importante tendencia de incremento de casos en las prevalencias por año (**Figura 1**). En 2004 la prevalencia fue de 0,4% llegando a 1,2% en 2014. La prevalencia acumulada durante los 11 años de estudio fue 0,8%. La edad promedio de diagnóstico fue de 3,6 meses (DE: 2,1; mín-máx: 1-11 meses).

CONCLUSIÓN. Se observó un importante incremento de la prevalencia de APLV, llegando a 1,2% en 2014. Estos resultados concuerdan con estudios de otros países y confirman la necesidad de indagar más profundamente sobre factores intervinientes.

30297

Asma y pólipos nasales, eficacia del tratamiento con omalizumab

Jorge Máspero¹, Stefania Barbariol, Vanina Bender, Mónica De Gennaro, Fernando Serrano, Esteban Garramone
Fundación CIDEA, Director Médico
jorge.maspero@fundacioncidea.org.ar | Tel.: 1541837294.

Introducción. La poliposis nasal y el asma bronquial severa coexisten en un 6,7% de la población, ocasionando frecuentes problemas en el manejo de estos pacientes, los cuales tienen además marcada afectación de la calidad de vida. **Objetivo.** Describir el impacto de la terapéutica aditiva

con omalizumab en una paciente con asma bronquial y poliposis nasal recidivante.

Materiales y métodos. Paciente femenina de 74 años que llega a la consulta en octubre 2013 con diagnóstico de asma severa parcialmente controlada con 250/50 fluticasona/salmeterol. Sinusitis crónica con pólipos nasales. Tres cirugías previas, la última hace cuatro años. La paciente se niega a someterse a una nueva cirugía. Síntomas mayores: anosmia, obstrucción y secreción nasal. Pobre respuesta a esteroides intranasales (mometasona 200 µg/día). Laboratorio: IgE total 75 Ku, IgE específica para ambrosía 5 Ku, no relacionado con los síntomas de la paciente. Se realizó tomografía axial computada (TAC) de senos paranasales, que confirmó pansinusitis y poliposis nasal. Se decidió mantener tratamiento con esteroides intranasales y se adicionó omalizumab 150 mg por mes.

Resultados.

A los seis meses la paciente recuperó la permeabilidad nasal en forma ostensible, recuperó el olfato, experimentó clara mejoría sintomática y logró el control del asma. Se evidenció una manifiesta mejoría en la calidad de vida. Se realizó nueva TAC de senos paranasales que mostró marcada reducción del compromiso sinusal y desaparición de los pólipos nasales.

CONCLUSIÓN. El tratamiento con omalizumab representa una herramienta útil para el manejo de esta complicada asociación de patologías, ya que mejora los síntomas y la calidad de vida de los pacientes que las padecen.

30302

Asociación clínica entre dermatitis atópica severa e inmunodeficiencia común variable

Fernández C, Giardina N.

Consultorio Pediátrico PAIDOS. Ciudad del Este, Paraguay.

Introducción. La inmunodeficiencia común variable es un trastorno caracterizado por niveles bajos de inmunoglobulinas del suero y una mayor susceptibilidad a infecciones. La causa exacta de los niveles bajos de inmunoglobulinas del suero no es conocida. Esta es una forma relativamente común de inmunodeficiencia, y la conducta clínica varía de paciente a paciente, de ahí, la palabra "variable"; la asociación a patologías autoinmunes podría tener un papel importante en la asociación con la dermatitis atópica.

Caso clínico. Femenina de 2 años de edad con antecedentes de dermatitis atópica desde los 2 meses de vida, de difícil control, grave, SCORAD 60, se asocian cuadros de broncoobstrucción desde el año de vida, 1 neumonía sin aislamiento de germen y cuadros diarreicos a repetición, P50 para peso y talla; en estudios de labo-

ratorio se destacó el hallazgo de IgE de 1.884 UI, bajos niveles de IgA e IgG, con poca respuesta de anticuerpos vacunales. Manejada con gammaglobulina se observó buena respuesta clínica, tanto para los cuadros diarreicos como la dermatitis atópica cuyo SCORAD a la tercera dosis era de 36.

CONCLUSIÓN. El caso aquí presentado es compatible con una inmunodeficiencia común variable. En esta paciente se destaca la asociación con dermatitis atópica, el mejoramiento de la dermatitis con gammaglobulina EV.

30306

Monitoreo de polen aéreo y de los trastornos alérgicos en Mar del Plata a lo largo del año

María Laura Abud Sierra¹, Fabiana Latorre, Florencia Baillieau
 1. Universidad Nacional de Mar del Plata. Funes 3250. (7600) Mar del Plata. Provincia de Buenos Aires. Argentina.
 malauabud@gmail.com

El polen de la atmósfera de Mar del Plata se origina mayoritariamente de la vegetación anemófila del área urbana y periurbana (Latorre *et al.*, 2001). Además de conocer este origen, un análisis del momento en que cada tipo polínico está presente, y en qué cantidad, es sumamente importante para establecer un diagnóstico preciso e iniciar a tiempo un tratamiento terapéutico o preventivo en pacientes sensibilizados (Subiza *et al.*, 1995). El objetivo del trabajo fue identificar los granos de polen y determinar su abundancia a lo largo del año (septiembre 2013 - agosto 2014). Estos datos fueron cruzados con información de 54 pacientes que acudieron al Centro de Asma y Alergia de Mar del Plata durante el período. Se utilizó un muestreador tipo Lanzoni ubicado en el centro geográfico del casco urbano. Las muestras diarias se analizaron al microscopio óptico con detalle horario; se identificaron los granos en base a colección de referencia y bibliografía. Los datos se expresaron en valores absolutos de concentración: polen/m³ aire. El 70% del polen correspondió a árboles (**Figura 1**) mientras que las gramíneas (Poaceae) ocuparon el segundo lugar. Todos presentan alergenicidad moderada y alta según la escala internacional y se registran en distintos momentos del año. Si bien un alto porcentaje (43%) de los pacientes realizó su primera consulta en primavera, estación con mayor cantidad de polen (36% del anual), el polen alergénico se encuentra en las distintas estaciones del año (**Figura 2**), las cuales deberían evaluarse para un tratamiento apropiado de los afectados que consultan en otras estaciones (**Figura 3**). Rinitis (38%) y rinoconjuntivitis (29%) fueron los síntomas más frecuentes, coincidiendo con Navarro *et al.* (2005). Según los resultados sería muy importante dirigir los tratamientos específicamente con aquellas especies alergénicas abundantes presentes

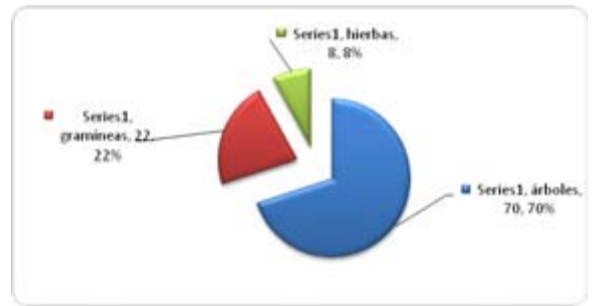


Figura 1. Tipos polínicos agrupados según su forma de vida.

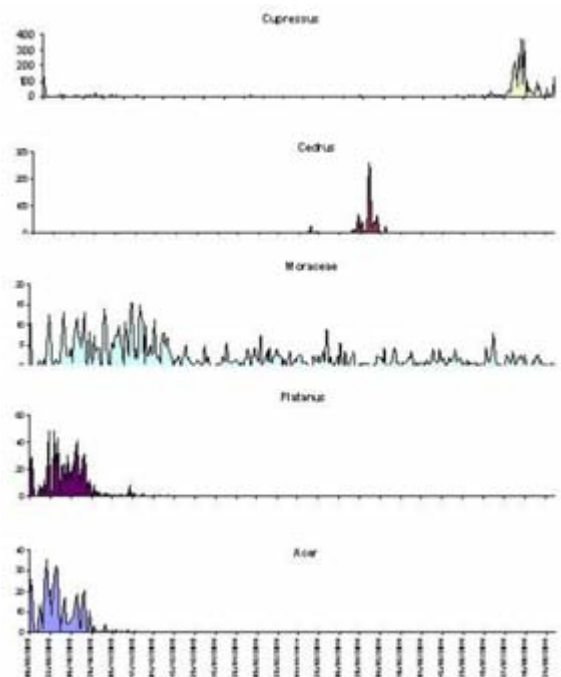


Figura 2. Estacionalidad de los principales tipos polínicos.

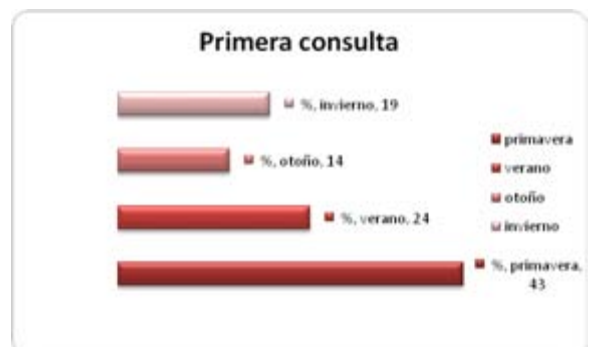


Figura 3. Estación en la que se registra la primera consulta.

en la atmósfera en la estación del año en la cual el paciente manifiesta síntomas.

Bibliografía

1. Latorre F, Romero EJ, Mancini MV. 2001. Representatividad de la

vegetación en el espectro de polen atmosférico de la ciudad de Mar del Plata (Argentina). *Ameghiniana* 8:119-124.

2. Navarro A, Colas C, Anton E, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 Suppl 2:7-13.
3. Subiza J, Jerez M, Jiménez JA, et al. Allergenic pollen pollinosis in Madrid. *J Allergy Clin Immunol* 1995.

Agradecimiento

Estudio parcialmente subsidiado por la Asociación Argentina de Asma, Alergia e Inmunología Clínica a través de un Servicio Tecnológico de Alto Nivel STAN CONICET de FL y LAS.

30310

Alergia al látex en tres médicas residentes de Pediatría

Claudio Parisi, Stefanía Barbariol, Alfredo Eymann, Julián Llera, Augusto Pérez, Pablo Mincas, Nicolás Onna, Danila Labonia.

Hospital Italiano de Buenos Aires; Jefe de sección.

claudio.parisi@hiba.org.ar; 15-5765-4081

Introducción. Los programas de residencia incluyen el aprendizaje de prácticas que requieren para su bioseguridad el uso de material con látex.

Objetivo. Describir la situación de tres residentes de Pediatría con alergia al látex y las estrategias de cuidado en las rotaciones de unidades cerradas.

Materiales y métodos. Se define alergia al látex a: historia clínica sugestiva de reacción inmediata compatible con hipersensibilidad tipo I en relación a la exposición al látex, acompañada de IgE específica por *prick test* o sérica.

Se realizó una encuesta para describir las percepciones de los médicos residentes en relación con las estrategias de cuidado.

Resultados. Se presentan tres médicas residentes de 27, 29 y 30 años, con antecedentes de cirugía previa y asma. Todas manifestaban exacerbación de síntomas durante la residencia.

Las tres residentes consultan al alergista quien con historia sugestiva, *prick test* e IgE específica positiva diagnóstica alergia al látex.

Estrategias del programa de residencia. El programa de residencia contempla rotaciones en las unidades cerradas de cuidados críticos en terapia intensiva neonatal y pediátrica.

Previo al inicio de las rotaciones se realizó una serie de reuniones de intercambio para la discusión y revisión de la bibliografía y se decide incorporar guantes de nitrilo para todos los procedimientos y una capacitación de los integrantes de las áreas.

Cada médica residente realizó la totalidad de las rotaciones en las áreas cerradas sin presentar manifestaciones alérgicas.

Las médicas refirieron como aspectos positivos: sentirse cuidadas, menos cantidad de síntomas y mejor calidad de vida; como aspectos negativos: mala predisposición y resistencia al cambio en algunos compañeros de trabajo; como temores en su desarrollo profesional: exposición accidental en otros sectores del hospital y miedo a que los síntomas empeoren.

CONCLUSIÓN. Las estrategias dispuestas permitieron que las **médicas residentes pudieran continuar** su programa de formación.

Tabla 1. Estudios diagnósticos: *prick test* y RAST.

	Residente 1	Residente 2	Residente 3
RAST (ELISA)	0,97	Menor a 0,36	Menor a 0,36
<i>Prick test</i> (tamaño de la pápula)	5 mm	4 mm	4 mm

Unidad del RAST

30311

Prevalencia de síntomas de asma y rinitis en adultos de población general de Rosario

Jorge Molinas¹, Cecilia Torrent, Matías Duarte, Sara Molinas, Matías Vidal, Ledit Arduoso

Investigador de la Licenciatura en Nutrición. Universidad del Centro Educativo Latinoamericano

jorgemolinas@yahoo.com.ar +543414499292

Antecedentes. El aumento de las enfermedades alérgicas en el mundo hace imprescindible el desarrollo de un conocimiento más profundo de la epidemiología del asma y la rinitis alérgica en muestras de población general.

Objetivo. Valorar prevalencia de síntomas de asma bronquial y rinitis alérgica en la población adulta de la ciudad de Rosario.

Material y método. Estudio descriptivo de corte transversal con 1053 individuos residentes en Rosario, Santa Fe, de ambos sexos (52,5% mujeres), con edades entre 18 y 88 años ($X \pm DE$: $41,50 \pm 17,01$), quienes respondieron cuestionario ISAAC validado para asma y rinitis. El muestreo se realizó aleatoriamente, durante noviembre y diciembre del 2011, en individuos que concurrían por trámites a los seis distritos municipales, utilizando alícuotas de sexo y grupo etario proporcionales a la información contenida en el censo nacional 2010. Los distritos distribuidos central y radialmente en los diferentes barrios de la ciudad permitieron obtener muestras representativas de la población, que en este caso se definió como la ciudad de Rosario.

Resultados. El 8,4% de los individuos manifestó haber padecido síntomas de asma en el último año y el 15,3% de la muestra relató síntomas de asma alguna vez en la vida. La

prevalencia de síntomas nasales durante el último año fue de 31,2% y en algún momento de la vida de 36,4%. Para ninguno de los dos casos se encontraron diferencias significativas entre sexos y respecto de la edad. Se halló un significativo grado de comorbilidad entre síntomas de asma y de rinitis durante el último año (OR=3,79; IC95%: 2,35-6,11) y alguna vez en la vida (OR=3,40; IC95%: 2,36-4,90).

CONCLUSIÓN. Estos datos, de población general adulta de Rosario, reflejan una alta tasa de síntomas nasales y bronquiales de etiología alérgica. La comunidad médica debe estar al tanto esta alarmante situación epidemiológica en enfermedades alérgicas respiratorias.

30314

Paciente polimedcado. Desafío clínico alergológico en la práctica diaria

Valeria Yesica Stangalino¹, Walter Abraham, Milagros Baglivo, Claudio Fantini, Juliana González, José Iriart, Jorgelina Marino
I. Servicio de Clínica Médica HIGA Dr. Oscar Alende. Mar del Plata. Médico Interino de Planta.
valeriestangalino@hotmail.com. Tel 0223 156838998.

Paciente varón de 47 años, hipertenso, con diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca. Inicia tratamiento ambulatorio con enalapril, furosemida, bisoprolol. En ecocardiograma presenta disquinesia apical extensa, a estudiar con cinecoronariografía. En laboratorio

Risk factor	0	1	No of risk factors	Mortality rate
Age	< 40 years	> 40 years	0-1	3.2%
Associated malignancy	no	yes	2	12.1%
Heart rate (beats/min)	<120	>120	3	35.3%
Serum BUN (mg/dL)	<27	>27	4	58.3%
Detached or compromised body surface	<10%	>10%	5 or more	>90%
Serum bicarbonate (mEq/L)	>20	<20		
Serum glucose (mg/dL)	<250	>250		



se constata hiperuricemia y alteración de la función renal, por lo que se solicita ecografía haciendo diagnóstico de síndrome de poliquistosis renal. Se agrega allopurinol e hidroclorotiazida a la medicación habitual. Siete días más tarde consultapor fiebre, artralgias y exantema generalizado de 24 hs de evolución, con alteración en la función hepática y renal. Se interpreta como síndrome Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, procediendo a su internación para tratamiento de sostén. Se suspende allopurinol e hidroclorotiazida. Presenta buena evolución de las lesiones cutáneas y mejoría de parámetros de laboratorio. Se sospecha como causa de la reacción de hipersensibilidad el agregado de alopurinol o hidroclorotiazida. Intra-internación el paciente presentó bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible, cumpliendo tratamiento con cefalotina ajustado a función renal, con buena respuesta.

El síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica constituyen manifestaciones de hipersensibilidad a fármacos, con frecuente afectación sistémica y una mortalidad que varía entre el 10-30%. Para determinar la relación de causalidad se aplican algoritmos como el de Karch y Lasagna, evaluando los siguientes aspectos: relación temporal, descarte de otras etiologías, mejoría con el retiro del fármaco y reexposición (contraindicada). Las pruebas cutáneas para identificar el fármaco no se recomiendan por el riesgo de desencadenar nuevamente la reacción. Se pueden utilizar parches cutáneos, aunque el número de resultados positivos es escaso para recomendar su uso rutinario. Se presenta este paciente por constituir un desafío clínico alergológico, debido al número de patologías coexistentes y fármacos implicados en su tratamiento. La aparición de una reacción de hipersensibilidad obliga a retirar las drogas probablemente implicadas, compleja decisión en este caso.

Evolución del laboratorio intrainternación

	Ingreso	Semana uno	Semana dos	Alta
Leucocitos	22.100	18.000	20.000	13.000
Creatinina	4 mg/dl	3,09 mg/dl	2,7 mg /dl	2,3 mg/dl
TGO-TGP	X3	X2	Normal	Normal

30320

Características de una cohorte de pacientes con poliposis rinosinusal en Buenos Aires

De Gennaro M, Máspero JF, Serrano FA, Barbon C, Barbon JL

Fundación CIDEA, Instituto Superior de Otorrinolaringología, Buenos Aires, Argentina

Introducción. La rinosinusitis crónica con pólipos (RSCcP) es una enfermedad de origen inflamatorio que requiere tratamiento médico y quirúrgico y tiene alta tasa de recidiva.

Objetivo. Describir una cohorte de pacientes con RSCcP que asisten a la consulta alérgica y/o otorrinolaringológica.

Métodos. Se recabaron datos de la historia clínica y quirúrgica. Se realizaron cuestionarios de calidad de vida (PSI o Índice de Discapacidad en Poliposis, y SNOT-22 o test de Desenlaces Sinonasales de 22 ítems), dosaje sérico de IgE, eosinófilos y vitamina-D, espirometría, FENO (fracción espirada de óxido nítrico) y test cutáneos de sensibilización alérgica (SPT).

Resultados. Evaluamos 19 pacientes (63% varones, edad media 50 años). Tiempo de evolución de la enfermedad: 9,7 años. El 22% tenía antecedentes familiares. Síntomas más problemáticos: congestión nasal (95%),

hiposmia/anosmia (90%), respiración bucal (74%), hipersecreción nasal (68%), voz nasal (63%) y ronquidos e hipogeusia/ageusia (42%). El 100% recibía corticoides intranasales; 70% recibió corticoides sistémicos y 50% antibióticos sistémicos y 16% antibióticos tópicos. El 89,5% había sido operado previamente (2,1 cirugías promedio por paciente, rango de 1 a 5). El 31,6% tenía asma, de los cuales 83% recibía ICS/LABA, 50% montelukast, un paciente glicopirronio y otro omalizumab. El FEV1 promedio de asmáticos fue del 72% *versus* 107,5% de los no asmáticos. El FENO promedio fue de 41,7 ppb (asmáticos: 49 ppb, resto: 36,8 ppb). El 27,8% tenía intolerancia a AINE, 60% asmáticos. Los valores promedio para el PSI y SNOT-22 fueron 62 ± 8 y 52,1, respectivamente. Los peores ítems del SNOT-22 fueron: nariz tapada y disminución del olfato y/o el gusto, rinorrea acuosa, congestión nasal y la necesidad de sonarse constantemente la nariz. El valor promedio absoluto de eosinófilos fue de 365/ml y el de IgE de 267,5 kU/l. La vitamina D media fue 26,5 ng/ml (deficiencia). El SPT fue positivo en 25% de los casos, 66% para ácaros y 66% para pólenes.

CONCLUSIÓN. Se presentó un exhaustivo análisis del fenotipo de una población de pacientes con RSCcP de la ciudad de Buenos Aires.

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 secretaria@aaaic.org.ar.

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 mail secretaria@aaaic.org.ar.

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

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.