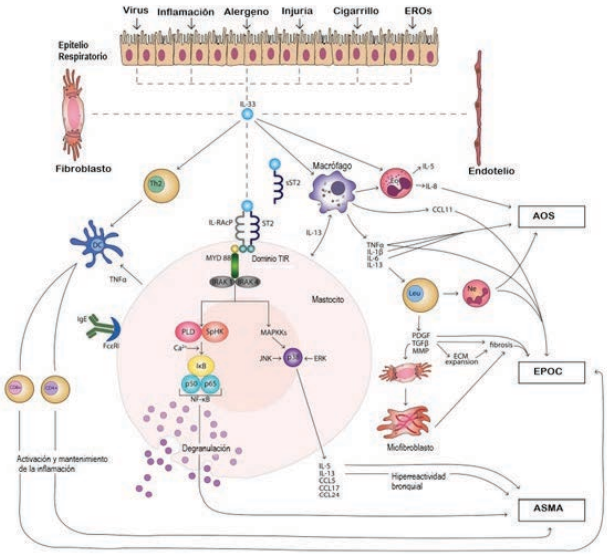
ISSN 1515-9825

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 52 - Número 3 - Año 2021



EDITORIAL

ARTÍCULO ORIGINAL

IL-33: su rol en la inflamación en pacientes asmáticos

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndromes neurológicos paraneoplásicos

CASO CLÍNICO

Dermatitis de contacto alérgica por parabenos. A propósito de un caso

COMUNICACIÓN BREVE

Asociación del síndrome de Papillon-Léfèvre con rabdomiólisis e hipogammaglobulinemia: diagnóstico clínico y molecular en un paciente latinoamericano

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

SUAAI
Sociedad Uruguaya de Alergia, Asma e Inmunología

AAIC

Editores
Juan Carlos Muiño, Pablo Moreno

Editores Asociados
Adrián Kahn, Maximiliano Gómez

Secretarios de Redacción
Julio Orellana, Mónica Marocco, Cora Onetti

Comité Consultivo

Ansotegui, Ignacio J. (España)
Ardusso, Ledit R. F. (Rosario)
Báez, José Ricardo (Mendoza)
Beltramo, Dante (Córdoba)
Bottasso, Oscar (Rosario)
Bózzola, Martín (Buenos Aires)
Calvo Gil, Mario (Chile)
Cejas, Arturo Hugo (Córdoba)
Crisci, Carlos D. (Rosario)
Curet, Carlos A. (Córdoba)
Docena, Guillermo H. (La Plata)
Gargiulo, Pascual Ángel (Mendoza)
Isasi, Sadí Cossy (Córdoba)
Juárez, Claudio Patricio (Córdoba)
Juncos, Luis (Córdoba)
Lozano, Alejandro (Córdoba)
Máspero, Jorge F. (Buenos Aires)
Neffen, Hugo E. (Santa Fe)
Parisi, Claudio A. S. (Buenos Aires)
Penissi, Alicia Beatriz (Mendoza)
Saranz, Ricardo J. (Córdoba)
Schuhl, Juan F. (Uruguay)
Serra, Horacio M. (Córdoba)

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

Registro de propiedad intelectual en trámite

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.594ª
Afiliada a la International Association of Allergology and Clinical Immunology y a la European Academy of Allergology and Clinical Immunology.

Moreno 909 | (CI091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina
Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356 | Fax: +54-11-4334-7680
secretaria@aaaeic.org.ar | aaaeic@aaaeic.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

96

EDITORIAL

Editorial

Juan Carlos Muiño

ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

98

IL-33: SU ROL EN LA INFLAMACIÓN EN PACIENTES ASMÁTICOS

IL-33: its role in inflammation in asthmatic patients

Susana de Barayazarra, Claudia Sotomayor, Juan Carlos Copioli, Juan Carlos Muiño

ARTÍCULO DE REVISIÓN | REVIEW ARTICLE

109

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Paraneoplastic neurological syndromes

Katty Hernández, Marlon Múnera

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

116

DERMATITIS DE CONTACTO ALÉRGICA POR PARABENOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

Allergic contact dermatitis due to parabens. On the subject of a case

Birro ML, Marchena MX, Martínez JM, Saleme Y

COMUNICACIÓN BREVE / BRIEF COMMUNICATION

119

ASOCIACIÓN DEL SÍNDROME DE PAPILLON-LÉFÈVRE CON RABDOMIÓLISIS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA: DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MOLECULAR EN UN PACIENTE LATINOAMERICANO

Papillon-Léfèvre syndrome associated with rhabdomyolysis and hypogammaglobulinemia: clinical and molecular diagnosis in a latinamerican patient

Manuela Olaya, Laura Torres-Canchala, Brenda Coll-Tello, Daniela Cleves, Paola Pérez, Jaime Patiño, Diego Medina-Valencia, Harry Pachajoa

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

RULES OF PUBLICATIONS

123

SUMARIO ANALITICO

Analytical summary

EDITORIAL

Juan Carlos Muiño

ARTÍCULO ORIGINAL

IL-33: SU ROL EN LA INFLAMACIÓN EN PACIENTES ASMÁTICOS

La interleucina 33 (IL-33) es una citocina nuclear, miembro de la familia de la interleucina 1 (IL-1) que se encuentra en el núcleo de las células epiteliales y endoteliales. Esta citocina promueve una gran variedad de acciones diferentes de tipos celulares como células Th2, (células T helper 2) mastocitos, linfocitos innatos tipo 2 (ILC2) células T reguladoras, Th1 y células Natural Killer (NK).
En la invetigación se incluyeron 129 pacientes asmáticos y 59 controles sanos. Los pacientes asmáticos se separaron según su severidad en: leves (n: 25), moderadas (n: 69) y severas (n: 35).
En los estudios de correlación entre IL-33 e IgE sérica total, se observó una correlación significativa entre ambos niveles, a mayor aumento de IL-33, mayor nivel de IgE sérica. (p=0,0016). Los valores de IL-33 en pacientes con asma leve fueron de 0,54±0,10 pg/ml; en pacientes con asma moderada: 1,15±0,11 pg/ml; (p=0,0001); en asma severa: 0,23±0,10 pg/ml; y en controles sanos de 0,14±0,02 pg/ml (p=0,0001).
Conclusiones. En nuestra población desde jóvenes a adultos mayores predomina el sexo femenino. Su edad promedio fue de 38 años. Los niveles séricos de IL-33 estuvieron aumentados en pacientes con asma cuando lo comparamos con controles sanos. Se observaron mayores niveles de IL- 33 en pacientes con asma leve y moderada, como también presentaron una correlación significativa entre los niveles de IL-33 e IgE, mientras que para la relación entre IL-33 con eosinofilos no fue significativa.
Susana de Barayazarra, Claudia Sotomayor, Juan Carlos Copioli, Juan Carlos Muiño

ARTÍCULO DE REVISIÓN

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son manifestaciones clínicas de respuestas inmunitarias antitumorales espontáneas contra proteínas neuronales expresadas por células tumorales. Comprenden un grupo heterogéneo de síndromes que pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso central o periférico, unión neuromuscular y músculo, de forma localizada o difusa y, en ocasiones, en el mismo paciente en múltiples áreas. En la presente revisión narrativa se brinda una actualización sobre este tipo de fenómenos. El objetivo del trabajo fue brindar una actualización y perspectiva sobre los síndromes paraneoplásicos.
Conclusiones. Los eventos paraneoplásicos constituyen una entidad inmunológica de importancia clínica no solo por su propia existencia, sino por los efectos que provoca en diferentes tejidos u órganos como producto de la actividad celular que desarrollan.
Katty Hernández, Marlon Múnera

CASO CLÍNICO

DERMATITIS DE CONTACTO ALÉRGICA POR PARABENOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

Paciente masculino de 11 años con múltiples episodios de eczema posterior a diversas medicaciones tópicas usadas para manejo de lesiones cutáneas y óticas, quien por empeoramiento secundario requirió tratamiento en ámbito hospitalario por celulitis; fue derivado al Servicio de Alergia del Hospital J.M. Ramos Mejía bajo sospecha de eczema por contacto, donde realizaron pruebas cutáneas con los fármacos sospechosos; el estudio de inmunidad tardía reflejó positividad para las medicaciones que contenían lidocaína, sin embargo, esta fue descartada como etiología por obtener resultados negativos con los fármacos por separado. Finalmente se realizó test alergológico para excipientes, encontrando positivas las pruebas de inmunidad celular para parabenos, confirmando el diagnóstico de dermatitis alérgica de contacto por parabenos.
Conclusión. Dada la gravedad de síntomas y el proceso diagnóstico, consideramos interesante el caso presentado e instamos a considerar los parabenos como agente causal de reacciones de hipersensibilidad tardía.
Birro ML, Marchena MX, Martínez JM, Saleme Y

COMUNICACIÓN BREVE

ASOCIACIÓN DEL SÍNDROME DE PAPILLON -LÉFÈVRE CON RABDOMIÓLISIS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA: DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MOLECULAR EN UN PACIENTE LATINOAMERICANO

El síndrome de Papillon-Léfèvre (SPL) es una genodermatosis rara con herencia autosómica recesiva, con una prevalencia estimada de 1-4 casos por millón de personas. La incidencia de SPL es mayor en países con altas tasas de endogamia, sin predilección por género. Se desconoce la etiología, se ha asociado con enfermedades inmunes y genéticas.
Manuela Olaya, Laura Torres-Canchala, Brenda Coll-Tello, Daniela Cleves, Paola Pérez, Jaime Patiño, Diego Medina-Valencia, Harry Pachajoa

EDITORIAL

Editorial

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(3):96-97

En este número de la revista *Archivos de Alergia e Inmunolgía Clínica* 2021, nos dedicamos a temas centrales en nuestra especialidad, como asma y dermatitis de contacto.

IL-33 es un nuevo descubrimiento de la década pasada. Esta interleucina y sus receptores celular y soluble tienen ubicación en múltiples órganos. Integran la superfamilia de la IL-1. Su importancia es mayúscula en el epitelio bronquial y en los pulmones, así como en múltiples células de tipo epitelial y endotelial, que incluyen células dendríticas y macrófagos. IL-33 se une a ST2 fijo y soluble actuando a continuación por medio de la vía NF-κB. Tiene efectos de polarización sobre las células T virgen y las lleva a Th2, Th9. También es inductor de escape de citocinas Th2, Th9 y Th1. IL-33 facilita citocinas tales como IL-25, IL-5, IL-13, y el aumento de ILC2 (nuocitos o linfocitos innatos Th2). Además, actúa sobre los fibroblastos y sus consecuencias tardías como la remodelación de la vía aérea. En estudios experimentales de modelos asmáticos en rata y ratones, la administración de IL-33 induce inflamación eosinofílica, desviación Th2 y producción aumentada de IgE. Estos efectos son neutralizados con anticuerpos monoclonales anti-IL-33. IL-33 y se asocia a la producción de moco y a la activación mastocitaria e HRBNE. Biopsias de pacientes con asma demostraron la superproducción mucosa, con hipertrofia de las células Goblet en asmáticos. La inmunohistoquímica presenta expresión elevada de IL-33 en epitelio bronquial y en los músculos de la vía aérea. Estudios genéticos de Moffatt et al. asocian este hallazgo con la severidad del asma.

En el artículo aquí publicado, la Dra. Susana Barayazarra y colaboradores presentan hallazgos relevantes de su tesis doctoral sobre el tema valor de la interleucina 33 y su receptor soluble ST2 en la respuesta inflamatoria en pacientes asmáticos. Este trabajo fue presentado en la FAC CS MED UNC y obtuvo el premio a la mejor Tesis 2020 otorgado en 2021. La tesis doctoral fue dirigida por el editor de la Revista Dr. Juan Carlos Muiño y el asesoramiento especial de los integrantes de la comisión de seguimiento, los profesores Dr. Juan Carlos Copioli y Profesora Dra. Claudia Sotomayor. La misma recibió evaluación final por otra comisión por fuera de la comisión de seguimiento y la calificó como "sobresaliente". Luego, una comisión especial de investigadores y académicos la calificó como la mejor tesis presentada en el año 2020. En ella se incluyeron 129 pacientes asmáticos y 59 controles sanos. Los pacientes asmáticos se separaron según su severidad en: leve (n: 25), moderada (n: 69) y severa (n: 35). En especial, se encontró un aumento de IL-33 asociado a IgE sérica también aumentada. Se espera que este artículo estimule y profundice el estudio del asma bronquial y sus probables soluciones, que ahora asoman con el uso de biológicos anti-IL-33.

Birro y colaboradores presentan otro aspecto de clínica de las enfermedades alérgica: el caso de un niño de 11 años de edad con lesiones de dermatitis de contacto inducida por parabenos. Los parabenos son usados en la industria de la alimentación como preservantes, también en la preparación de cremas de uso medicinal o estético. Esta molécula está unida al ácido p-hidroxibenzoico conocido como ácido salicílico, por lo tanto unido a la estructura de la aspirina y causa de variados síndromes de hipersensibilidad. La dermatitis de contacto está relacionada con el uso de parabenos que tienen cremas de protección solar, cosméticos para los párpados y ojos, champú y cremas medicinales para aplicación cutánea, así como medicamentos tópicos diversos. Todo esto es demostrado por los autores al realizar en un paciente con dermatitis atópica un estudio muy revelador de la importancia de los parabenos y pruebas de iguales drogas (xylocaína) sin este preservante, que resultaron negativas. Este caso y su proyección sirve para orientar y resolver el problema de la dermatitis atópica complicada con el uso de diversas drogas que llevan como preservante a los parabenos.

Otro trabajo presentado en este número corresponde a la revisión de manifestaciones paraneoplásicas y su ligado a la inmunología. La manifestación clínica directa de un cáncer está unida habitualmente al desarrollo local

del crecimiento del tumor. Cualquiera de las manifestaciones locales (primarias) o a distancia secundarias no específicas tales como anorexia, malestar general, pérdida de peso, sudores nocturnos y fiebre, integran el complejo de la progresión de los tumores. El término paraneoplásico está definido como efectos remotos del cáncer no atribuidos a la invasión directa del tumor o a sus metástasis. En esta revisión realizada por Munera y colaboradores (Colombia) se presentan las complicaciones neurológicas paraneoplásicas, siendo estas de escasa frecuencia, pero estos tumores presentan complicaciones remotas de gravedad extrema. Las posibles etiologías se asocian a proteínas diferentes de las normales de los tejidos primarios involucrados con la neoplasia. Estos efectos están unidos a efectos hormonales ectópicos y/o anticuerpos aberrantes frente antígenos que tienen estos tumores y que se expresan en otros tejidos como los del SNC. Estos han sido definidos en la revisión. Son clínicamente heterogéneos y suelen ser diagnosticados sobre la base de la detección de autoanticuerpos neuronales paraneoplásicos circulantes y/o un tumor subyacente. En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo en la demostración del papel de los anticuerpos específicos, en especial de los ANA, como posibles marcadores de pronóstico, así como PCA-2, especialmente para CCPP, que son los más frecuentes que traen consigo complicaciones potencialmente fatales. Esta revisión nos sirve para orientar el conocimiento de las acciones de los tumores y sus mecanismos a distancia, en general evasivos, permitiendo distinguir de otros efectos metabólicos primarios, hematológicos, neuromusculares que conocemos asociados a los tumores.

Un aspecto diferente de la inmunopatología es su asociación con la genética, presentado con un caso clínico del síndrome de Papillón Léfèvre, también aportado desde Colombia (por Olaya, Torres Canchala y colaboradores). Ellos presentan el caso de un niño de su país, con la característica general de la enfermedad de fallas en los genes de citoqueratina, alteración en la implantación dentaria y destrucción periodontal; con múltiples neumonías a lo largo de su existencia por probables fallas de fagocitosis y un elegante estudio genético al paciente y familia directa. Los autores combinan retinoides y tratamiento periodontal, mejorando la evolución de las lesiones dermatológicas y dentarias del paciente. Lo llamativo de este caso es la presencia de rabdomiólisis, con su expresión de aumento de fosfocinasa sérica. Este hallazgo es una nueva caracterización del síndrome de Papillon/Léfèvre ampliado y a tomar en cuenta para los diagnósticos diferenciales junto a al síndrome hiper-IgE descartado por los autores.

Esperamos que este número, que recorre diversos tópicos de la clínica, desde asma, dermatitis de contacto, deficiencias genéticas y paraneoplasia, sirva de guía para la práctica de la especialidad.

Dr Juan Carlos Muiño
Editor

IL-33: SU ROL EN LA INFLAMACIÓN EN PACIENTES ASMÁTICOS

IL-33: its role in inflammation in asthmatic patients

Susana de Barayazarra[1], Claudia Sotomayor[2], Juan Carlos Copioli[3], Juan Carlos Muiño[4]

RESUMEN

Introducción. El asma es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más frecuentes, caracterizada por variables de síntomas respiratorios, que afecta a alrededor de 334.000.000 de personas en el mundo. Ella es una consecuencia de interacciones complejas entre las características genéticas del individuo y el medio ambiente, con heterogeneidad en la presentación clínica y el tipo e intensidad de inflamación. La interleucina 33 (IL-33) es una citocina nuclear, miembro de la familia de la interleucina 1 (IL-1) que se encuentra en el núcleo de las células epiteliales y endoteliales. Esta citocina promueve una gran variedad de acciones diferentes de tipos celulares como células Th2, (células T helper 2) mastocitos, linfocitos innatos tipo 2 (ILC2) células T reguladoras, Th1 y células Natural Killer (NK).
Objetivo. Evaluar y relacionar el rol de IL-33, eosinófilos e IgE en el desarrollo del asma bronquial en pacientes adultos.
Material y métodos. Se incluyeron 129 pacientes asmáticos y 59 controles sanos. Los pacientes asmáticos se separaron según su severidad en: leves (n: 25), moderadas (n: 69) y severas (n: 35).
Resultados. Se efectuaron los estudios de correlación entre IL-33 e IgE sérica total, presentando una correlación significativa entre ambos niveles, a mayor aumento de IL-33, mayor nivel de IgE sérica. (p=0,0016). Los valores de IL-33 en pacientes con asma leve fueron de 0,54±0,10 pg/ml; en pacientes con asma moderada: 1,15±0,11 pg/ml; (p=0,0001); en asma severa: 0,23±0,10 pg/ml; y en controles sanos de 0,14±0,02 pg/ml (p=0,0001).
Conclusiones. En nuestra población desde jóvenes a adultos mayores predomina el sexo femenino. Su edad promedio fue de 38 años. Los niveles séricos de IL-33 estuvieron aumentados en pacientes con asma cuando lo comparamos con controles sanos. Se observaron mayores niveles de IL- 33 en pacientes con asma leve y moderada, como también presentaron una correlación significativa entre los niveles de IL-33 e IgE, mientras que para la relación entre IL-33 con eosinofilos no fue significativa.

Palabras claves: IL-33, asma, alarmina, citocinas.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is one of the most common chronic non-communicable diseases, characterized by a variable of respiratory symptoms, which affects around 334,000,000 people worldwide. It is a consequence of complex interactions between the genetic characteristics of the individual and the environment, with heterogeneity in the clinical presentation and the type and intensity of inflammation. Interleukin 33 (IL-33) is a nuclear cytokine, a member of the interleukin1 (IL-1) family, found in the nucleus of epithelial and endothelial cells. This cytokine promotes a wide variety of different actions of cell types. such as Th2 cells, (helper 2 T cells) mast cells, innate type 2 lymphocytes (ILC2) regulatory T cells, Th1 and Natural Killer (NK) cells.
Objective: To study the relevance of IL-33, eosinophils and IgE in the development of bronchial asthma in adult patients.
Material and methods: 129 asthmatic patients and 59 healthy controls were included. The asthmatic patients according to their severity were: mild, (n: 25), moderate (n: 69) and severe (n: 35).
Results: When the correlation studies between IL-33 and total serum IgE were carried out, there was a significant correlation between both levels, the higher the increase in IL-33, the higher the level of serum IgE. (p = 0.0016). IL-33 values in patients with mild asthma: it was 0.54 ± 0.10, pg / ml, patients with moderate asthma: 1.15 ± 0.11 pg / ml, (p = 0.0001), and in severe asthma: 0.23 ± 0.10 pg / ml and in healthy controls 0.14 ± 0.02 pg / ml. (p = 0.0001).
Conclusions: In our population from young to older adults, the female sex predominates. Their average age was 38 years. Serum IL-33 levels were increased in asthma patients when compared to healthy controls. Higher levels of IL-33 were observed in patients with mild and moderate asthma.

Keywords: IL-33, asthma, alarmin, cytokines.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(3):98-108

1. *Jefa del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital San Roque de Córdoba. Argentina. Especialista en Alergia e Inmunología, Especialista en Salud Pública. Doctora en Medicina.*
2. *Profesora Asociada de Inmunología. Investigadora independiente de CONICET, Dpto Bioquímica Clínica CIBICI-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.*
3. *Especialista en Alergia e Inmunologia. Doctor en Medicina. Universidad Nacional de Córdoba.*
4. *Especialista en Alergia e Inmunología. Doctor en Medicina. Director de la Carrera de Alergia e Inmunología, Universidad Nacional de Córdoba.*

Correspondencia: Susana de Barayazarra. Tel. móvil: 054- 0351-5637255. subaraya@tmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.
Recibido: 30/08/2021 | Aceptado: 15/09/2021

ABREVIATURAS

IgE: Inmunoglobulina E
IgM: Inmunoglobulina M
IL-1β: Interleucina 1 beta
IL- 6: Interleucina 6
IL-13: Interleucina 13
IL-17: Interleucina 17
IL-18RacP: Proteínas accesorias e IL-18
IL-18: Interleucina 18
IL-18R1: Receptor de Interleucina 18
IL-1F11: Familia de Interleucina 1
IL-1RacP: Proteína accesoria del receptor IL-1
IL-1RL1: Receptor de Interleucina 1
IL-1α: Interleucina 1 alfa
IL-1β: Interleucina 1 beta
IL-25: Interleucina 25
IL-2RB: Subunidad β del receptor de interleucina 2

IL-2RB9: Receptor de Interleucina 2
IL-33: Interleucina 33
IL-4: Interleucina 4
IL-5: Interleucina 5
IL-C2: Células linfoides innata tipo 2
kDa: kilodalton
LPS: Lipopolisacáridos
NK: Natural Killer
Th1: Del inglés T helper 1. T colaboradoras tipo 1
Th2: Del inglés T helper 2. T colaboradoras tipo 2
TIR: Del inglés Toll / Interleukin-Receptor
TNFα: Factor de necrosis tumoral α
TSLP: Linfopoyetina del estroma tímico
VEF1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
VEMS: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo

INTRODUCCIÓN

ASMA

El asma bronquial es una de las enfermedades crónicas respiratorias no transmisibles más comunes, que afecta a alrededor de 334 millones personas en todo el mundo. La prevalencia global de asma, diagnosticada por un médico, en adultos es del 4,3% (IC del 95%)[1-3], con amplia variación entre países, siendo más alta en los países desarrollados, por ejemplo: Australia 21%, y más baja en los países en desarrollo como China 0-2%[1]. Se observa una gran variación de síntomas y prevalencia en asma, existiendo una gran diferencia entre continentes, países y ciudades, como en Indonesia, que varía de entre 2,8% a 37%, y en Costa Rica, que es del 6%. Sin embargo, la prevalencia es subestimada en los países pobres en recursos y es estable o decreciente en países desarrollados y aumentando en los países en desarrollo con estilos de vida similar al de occidente[2,3].

La red global de asma (GAN: *The Global Asthma Network*), establecida en 2012, desempeña un papel crucial en la recopilación de datos estandarizados sobre el asma en adultos y niños a nivel mundial. GAN aportó información adicional a las últimas encuestas mundiales de asma, realizadas por el estudio ISAAC en niños (2002-3) y a la Encuesta Mundial de Salud en adultos (2002-4). La encuesta GAN comenzó en 2017; ya en junio de 2018 había incluido 353 centros de estudio en 135 países involucrados. GAN Fase I, con 127 centros en 53 países registrados, está operando sobre los principios de colaboración de ISAAC y la aplicación sistemática de metodologías estándar, adecuadas para su uso en todo el mundo, y ha agregado a ISAAC un enfoque en el estudio del asma en adultos[3].

El asma bronquial causa discapacidad sustancial, deficiente calidad de vida y muertes evitables en niños y adultos jóvenes. El costo de padecer asma en la familia y en la sociedad es desproporcionadamente alto, sobre todo en países con bajos y medianos ingresos, donde el acceso al tratamiento adecuado es limitado o nulo. A pesar de una reducción mundial de la mortalidad por asma en adultos y niños en los últimos 25 años, que en gran parte se puede atribuir al mayor uso corticosteroides inhalados, aun existe una gran disparidad global observada en la pérdida de años de vida a causa del asma bronquial[4].

La inflamación eosinofílica de las vías aéreas está presente en alrededor del 50% de los adultos con asma, pero los estudios de abstinencia de corticosteroides a menudo revelan aumento de eosinófilos e inflamación de las vías respiratorias, lo que sugiere que su prevalencia podría ser subestimada. La atopía está presente entre el 50 y 60% de los adultos y niños con asma, siendo más común en asma severa en niños y adultos con enfermedad de inicio en la infancia *vs*. enfermedad de inicio tardío. El asma se produciría luego de la sensibilización alérgica y consiguiente estimulación por células dendríticas en presencia de coactivadores tales como linfopoyetina del estroma tímico derivado del epitelio (TSLP)[4-6].

Las células Th2 producen IL-5, IL-4 e IL-13. La IL-5 es una citocina fundamental para la supervivencia y maduración de los eosinófilos. En el asma eosinofílica no alérgica, las células linfoides innatas (ILC) producen IL-5 e IL-13 en respuesta a la prostaglandina D2 y alarminas derivadas del epitelio como: IL-33, IL-25 y TSLP liberadas después del daño epitelial por contaminantes y microorganismos[7].

Los mecanismos alérgicos independientes que impulsan la inflamación eosinofílica y el asma no eosinofílica pueden ocurrir en conjunto, lo que lleva a una inflamación granulocítica mixta o a cambios en el perfil inflamatorio a lo largo del tiempo. La hiperreactividad de las vías respiratorias es una característica presente en los fenotipos de asma con o sin inflamación granulocítica en niños y adultos. En el asma, el músculo liso de las vías respiratorias es hiperreactivo y la remodelación de las vías respiratorias puede presentarse temprano en la infancia, lo que sugiere que no es simplemente una consecuencia de la inflamación[8]. La remodelación se caracteriza por daño epitelial y disfunción ciliar, hiperplasia de células caliciformes, aumento del grosor de la lámina reticular y la membrana basal reticular[9], aumento de la vascularización de miofibroblastos subepiteliales, fibrocitos y masa del músculo liso de las vías respiratorias. La masa del músculo liso de la vía aérea es el predictor más fuerte de la limitación del flujo de aire[10]. Estas características de remodelación conducen al engrosamiento de la pared de la vía aérea, al estrechamiento del lumen y el taponamiento mucoso, con obliteración de la pequeña vía aérea[11].

DEFINICIÓN Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

El asma es una condición heterogénea caracterizada por

diversos síntomas respiratorios y limitación variable del flujo aéreo. Además de la inflamación. están asociados otros factores subyacentes, como la hiperplasia del músculo liso. Estas características pueden ser generadas por un gran número de mecanismos subyacentes que son típicos, pero no siempre asociados con la inflamación y remodelación de la vía aérea[4].

INTERLEUCINA 33

La interleucina 33 (IL-33) es una citocina nuclear considerada como el decimoprimer miembro de la superfamilia de la IL-1, que incluye a IL-1, IL-1β e IL-18[12,13].
A diferencia de las otras citocinas de la familia IL-1, excepto la IL-1α, IL-33 se localiza en el núcleo de las células epiteliales y endoteliales. Los miembros de esta familia, juegan un rol crítico en la inmunidad y en la inflamación, seguido de daño o infección, estimulando la expresión de integrinas en células endoteliales y leucocitos, y así, regulando e iniciando la respuesta inflamatoria[14,15].
Su liberación al espacio extracelular funciona como una señal de peligro endógeno o alarma nuclear que se produce después de una lesión celular para alertar al sistema inmunitario del daño tisular durante un trauma o infección[16-18]. Su expresión es constitutiva y abundante en tejidos humanos normales.

FUNCIÓN DE IL-33

IL-33 como inductor de respuesta Th2

Fisiológicamente la IL-33 funciona como una alarmina, es decir según se trate de un proceso de apoptosis o necrosis alertará al sistema inmune sobre daño tisular o estrés mediante su receptor ST2 y será clivada por caspasas cuando finaliza el proceso. Una variedad de estímulos, incluyendo bacterias, virus, hongos, alérgenos y contaminantes pueden desencadenar la liberación de IL-33, que es un potente activador del sistema inmune innato. Posteriormente, se demostró que la IL-33 también es un poderoso activador de mastocitos y basófilos, induciendo su desgranulación y maduración, además de promover la supervivencia y la producción de varias citoquinas proinflamatorias en estas células[19].
A diferencia de los otros miembros de la familia de IL-1, IL-33 induce principalmente respuestas inmunes Th2 en varios tipos de células inmunitarias. Se demostró inicialmente que ST2L se expresaba de forma selectiva en células Th2, y no en otros tipos de células T. Estudios posteriores han demostrado que la IL-33 puede activar las células dendríticas murinas que conducen directamente a la polarización de las células T vírgenes hacia un fenotipo Th2[20], y puede actuar directamente sobre las células Th2 para aumentar la secreción de citocinas Th2 como IL-5 e IL-13. Además, la IL-33 también puede actuar como un quimioatrayente para las células Th2[21]. Esta citocina puede activar las células B1 *in vivo*, induciendo la producción anticuerpos IgM, además de la producción de IL-5 e IL-13[22].
Es probable que la función principal de los efectos de IL-33 en el sistema inmunológico en términos evolutivos fuera la defensa del huésped contra patógenos. También se ha demostrado que la IL-33 endógena es importante para la inflamación eosinofílica pulmonar y la producción de IL-5 en las ILC2[23,24].
El asma alérgica se asocia con inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Los eosinófilos están presentes en un mayor número dentro del lumen de las vías respiratorias y el tejido de los asmáticos alérgicos en comparación con los controles sanos, y la reducción de la eosinofilia de las vías respiratorias reduce las tasas de exacerbación del asma[25]. El papel importante de los eosinófilos en asma apoya la necesidad continua de desarrollar nuevos objetivos para reducir la función mediada por estas células[26]. En estudio previo, se demostró que la IL-33 indujo la producción de superóxido de eosinófilos y la desgranulación en niveles similares al control positivo de IL-5. Adicionalmente, IL-33 fue capaz de aumentar la supervivencia de eosinófilos e inducir producción de IL-8, que fue inhibida por anti-ST2L[27].
El asma bronquial constituye un problema grave en la salud pública a nivel mundial. Existen pocos datos actualizados de prevalencia de asma en adultos en Latinoamérica, Argentina y puntualmente en Córdoba, con sus aeroalérgenos locales; tampoco hay información publicada sobre la relación entre asma e IL-33, siendo estos últimos marcadores de inflamación y severidad. A pesar de los avances en esta patología, encontramos la necesidad de un mejor conocimiento en la fisiopatogenia del asma y de esta manera poder prevenir estadios de severidad, cronicidad y sus comorbilidades.
Por lo anteriormente expuesto, se plantearon los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar y relacionar el rol de IL-33, en suero de pacientes asmáticos en todos sus estadios como marcador de severidad, evaluando su sensibilidad para el diagnóstico precoz y predictivo del asma.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Dosar la IL-33, sérica en pacientes con distintos estadios de asma bronquial, comparándolos con controles sanos.
- Evaluar y relacionar el rol de eosinófilos e IgE en el desarrollo del asma bronquial en pacientes adultos

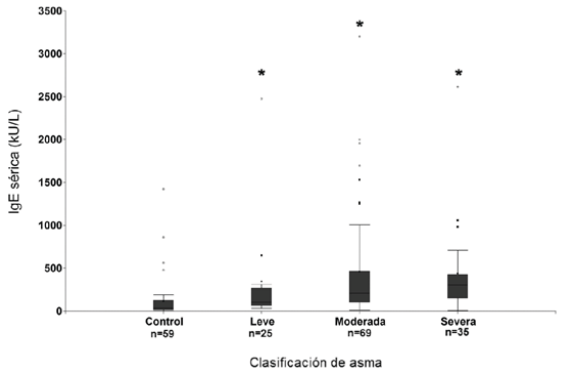


Figura 1. Niveles de IgE sérica y severidad de asma. Determinación de niveles de IgE en pacientes con asma clasificados según su severidad en leve (n=25), moderada (n=69) y severa (n=35), comparados con controles sanos (n=59). Se muestra el número de pacientes que conforman cada grupo y los niveles de IgE sérica expresada en kU/l como valor de la media ± error estándar. * p<0,0001.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo fue prospectivo, transversal y analítico, basado en pacientes asmáticos que consultaron en forma espontánea o por derivación al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital San Roque, Córdoba, Argentina, durante el período comprendido entre el primero de diciembre de 2014 y el primero de octubre del año 2018.

MUESTRA

En el presente trabajo la muestra fue conformada por 188 personas consecutivas asignadas a dos grupos: Grupo 1 (problema): 129 pacientes asmáticos. Grupo 2 (control): 59 personas sanas sin enfermedad aparente, no asmáticas. Para obtener esta cifra se realizó el cálculo de muestra por prevalencia. Según los datos de Copioli y cols. 2009[28], la prevalencia de asma en la provincia de Córdoba alcanzó el 14,3% en su grupo de estudio, con un nivel de fiabilidad del 95% y un margen de error del 5%. El valor determinado por el test indica que una muestra representativa para la fiabilidad de los datos corresponde a la inclusión de al menos 100 pacientes con asma. Se determinó sexo, edad y características antropométricas de la muestra estudiada; donde a todos los participantes se les entregó el Consentimiento Informado para ser leído y firmado.

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

El presente estudio adopta los criterios de GINA (*Global Iniciative for Asthma*)[2-4] donde el asma se define como una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Se manifiesta con síntomas respiratorios tales como: sibilancias audibles a la auscultación, respiración corta, opresión torácica, tos que varía de intensidad y frecuencia asociada a variable limitación del flujo aéreo respiratorio. Según su severidad se clasifica el asma en: asma leve (intermitente y persistente), moderada y severa. Para la definición de los criterios de asma, se siguió el criterio del consenso colaborativo del *Nacional Heart, Lung, and Blood Institute* (Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre). Estados Unidos de Norteamérica, y la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO), y al que se unen decenas de organizaciones de todo el mundo.

Se les realizó historia clínica con todos los datos personales, investigando enfermedad de asma, rinitis alérgica, etiología de la enfermedad, antecedentes familiares, antecedentes de tabaquismo. Examen físico e índice de masa corporal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- ***Criterios de inclusión:*** pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con asma según criterios GINA.
- ***Criterios de exclusión:*** pacientes con enfermedades crónicas, tales como cardíacas, renales o gastrointestinales. Enfermedad aguda inflamatoria. Patología oncológica.

Se interrogó sobre medicación concomitante, dato relevante al momento de realizar los estudios requeridos para el proyecto. Ejemplo, el uso de antihistamínicos 7 días antes de la realización de test cutáneos. Con respecto a las pruebas funcionales respiratorias, los pacientes no debían recibir broncodilatadores hasta 12 horas antes del estudio.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Se trabajó con sangre, obtenida por punción endovenosa, se realizaron estudios citológicos completos, por hemocitometría, con especial enfoque a los eosinófilos y neutrófilos. Los eosinófilos en sangre periférica se contaron según la técnica estándar de citometría de flujo.

Determinación de inmunoglobulina E total

Se realizó por la técnica de ELISA, utilizando un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (ECLIA). Para obtener un funcionamiento óptimo, es importante realizar todos los procedimientos según lo definido en el manual del operador Cobas e 411 (Roche Diagnostics®).

Los niveles de IgE fueron determinados usando la curva con los calibradores provistos por el laboratorio productor del equipo de estudio e interpolando los valores obtenidos con los puntos de dicha curva. Rango de detección míni-

mo de 0,5 kU/l de IgE a 2000 kU/l, para concentraciones del primer estudio. En caso de mantener valores de ≥2000 kU/l al final de la determinación, se puede extender el rango de detección, usando diluyente para niveles altos y en el caso de ser menor a 0,5 kU/l se usa el ajustador para niveles bajos. Todos provistos por el laboratorio productor del *kit*. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado, con un cv 2% entre la primera y segunda determinación y 3,5% entre la primera y tercera determinación.

Determinación de interleucina 33.

Las concentraciones de IL-33 fueron medidas con la técnica ELISA sándwich empleando suero diluido de pacientes siguiendo las indicaciones del laboratorio fabricante. En este trabajo se emplearon equipos de *ELISA Duo Set Kit*, para IL-33, Laboratorio *R&D Systems* (*Minneapolis, MN, USA*) Lote: P132285.

Brevemente, 4 µg/ml de anticuerpo monoclonal de captura se añadió a una placa de 96 pocillos (*Nunc, Rochester, NY, USA*) y la placa se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se incubó la placa con solución de bloqueo, tampón fosfato salino (PBS) conteniendo seroalbúmina bovina al 1% y 0,05% *Tween* 20 (PBS-ASB-T20) durante 2 horas a temperatura ambiente. Todas las muestras de sueros fueron diluidas 1:2 con PBS-ASB-T20. Las curvas estándares también fueron diluidas con las mismas sustancias. Todas muestras y recombinantes estándar de IL-33 se añadieron a las placas, y cada placa se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se lavó cuatro veces con PBS / *Tween* 20, se agregó 200 ng/ml de anticuerpos monoclonales de detección biotinilado y la placa se incubó por 2 horas a temperatura ambiente. La placa fue lavada 3 veces, luego se agregó estreptavidina-fosfatasa alcalina (*Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA*, diluido 1:2, 000) y la reacción continuó durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se lavó cuatro veces, y 1 mg/ml de p-nitrofenil fosfato disuelto en dietanolamina (ambos de Sigma-Aldrich) fue agregado para inducir la reacción de color, que fue detenida por añadiendo 50 µl de 1 N NaOH. La densidad óptica se leyó a 405 nm se midió en un lector de microplacas automatizado. Se trazó una curva estándar mediante la representación de la densidad óptica *vs.* el registro de las concentraciones de IL-33. Las concentraciones fueron expresadas en pg/ml.

APROBACIÓN ÉTICA

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital San Roque, por los Consejos de Evaluación Ética de la investigación en Salud y Comité Institucional de Ética en Salud (CIEIS) de la Provincia de Córdoba.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La carga de datos se realizó en planillas de cálculo de Excel. Para el análisis estadístico, las variables cualitativas

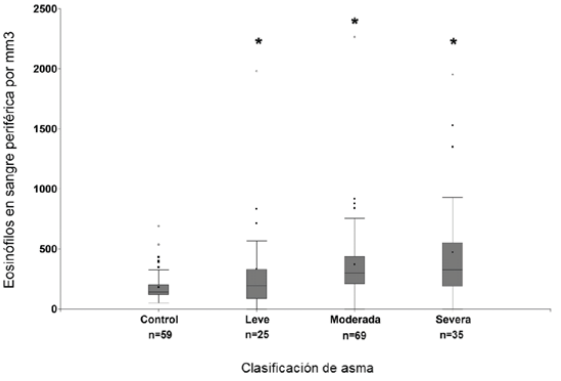


Figura 2. Eosinófilos y severidad de asma. Recuento de eosinófilos (Eo) en sangre periférica en pacientes con asma clasificados según su severidad en leve (n=25), moderada (n=69) y severa (n=35), comparados con controles sanos (n=59). Se muestra el número de pacientes que conforman cada grupo, y el número de Eo/ml expresada como valor de la media ± error estándar. * p=0,0001.

se trabajaron con frecuencias absolutas (número de casos) y con frecuencias relativas (porcentajes). Para las variables cuantitativas, se utilizaron el promedio y el error estándar como medidas descriptivas. También se utilizaron los valores máximos y mínimos para mostrar los rangos de dispersión. Se realizaron gráficos de torta, de barra, de puntos y de *box-plot*. Se utilizó el programa *Infostat Profesional* versión 2018 y SPSS versión demo para la realización de los gráficos y las pruebas estadísticas.

Para las variables categóricas, se realizaron análisis de Chi cuadrado. Para las variables numéricas, se realizaron en primer lugar, test de normalidad para evaluar su naturaleza: test de normalidad de Shapiro Wilks y de Kolmogorov Smirnov. Una vez definido eso, se utilizaron los test Wilcoxon y Kruskal-Wallis dependiendo de las hipótesis estadísticas planteadas. En el caso del test de Kruskal-Wallis, se realizó como análisis a posteriori comparación de a pares para ver las diferencias entre categorías de la variable. También se realizaron análisis de correlación de Spearman y análisis de regresión lineal. Para todos los análisis estadísticos, p-valor <0,05 se consideró significativo.

RESULTADOS

ASPECTOS CLÍNICOS Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

Características de los pacientes

Se estudiaron 129 pacientes asmáticos y 59 controles sanos. El grupo asmático, estuvo constituido por 98 pacien-

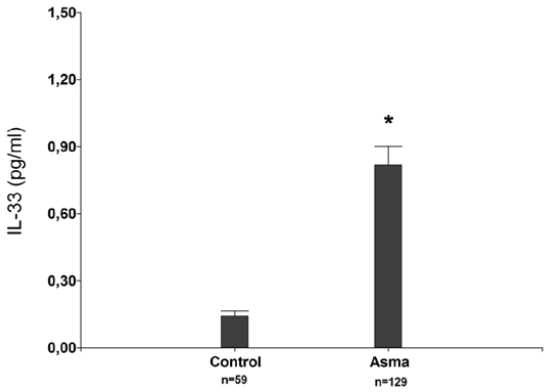


Figura 3. Niveles de IL-33 sérica en asma bronquial y controles sanos. Niveles de IL-33 sérica en pacientes asmáticos (n=129) y controles sanos (n=59). Se muestra el número de pacientes que conforman cada grupo, y los niveles de IL-33 expresado como pg/ml como valor de la media ± error estándar. *: p=0,0021.

tes de sexo femenino (76%) y 31 pacientes masculinos (24%). El grupo control (n=59) presentó 45 de sexo femenino (75%) y 14 de sexo masculino (25%) (p=NS). La edad promedio de los pacientes asmáticos fue de 38,9 ± 1,5 años con rango entre 77 y 18. En los controles sanos, la edad promedio fue de 34,4 ± 1,5 años, con un rango entre 63 y 18 años.

Niveles de IgE y severidad de asma

La IgE ha sido identificada como un factor central en el asma alérgica debido a su naturaleza específica para alérgenos. Muchos de los mecanismos de la cascada inflamatoria que subyacen al asma alérgica ya se han dilucidado, y se ha demostrado que la IgE desempeña un papel fundamental en el desencadenamiento, desarrollo y cronicidad de las respuestas inflamatorias dentro de la enfermedad[13].

En la población de pacientes asmáticos estudiamos los niveles séricos de IgE, se observó un valor promedio de 438,98±61,53 kU/l con un rango de dispersión entre 3200-5 kU/l, mientras que en los controles sanos presentaron niveles de IgE sérica total de 112,97±31,41 kU/l con un rango de 1422-2 kU/l. La comparación de la concentración de IgE sérica total entre individuos sanos con pacientes asmáticos, presentó una diferencia estadísticamente significativa (p<0,0001).

Los niveles de IgE estuvieron asociados con la severidad del asma, así es que se pudo observar en pacientes con asma leve un nivel de 342,71±169,9 kU/l, en asma moderada de 458,33±84,85 kU/l, en asma severa de 438,13±109,17 kU/l. En controles sanos los valores obtenidos fueron de 112,97±31,41 kUI/l, observándose una diferencia significativa al ser comparado con los diferentes grupos de pacientes asmáticos (p<0,0001) **(Figura 1)**.

Valor de eosinófilos en sangre y severidad de asma

Se determinó el número de eosinófilos (Eo) por mm^3 en todos los individuos incluidos en este estudio **(Figura 2)**. Los controles sanos presentaron un valor de 181,13±16,69 Eo/mm^3 (690-50 Eo/mm^3), mientras que en pacientes con asma leve presentaron 374,7±92,13 Eo/mm^3 (1980-0 Eo/mm^3), pacientes con asma moderada, 371,64±43,34 Eo/mm^3 (2.266-0 Eo/mm^3), pacientes con asma severa 471,09±75,26 Eo/mm^3 (1.953-0 Eo/mm^3) El análisis estadístico permite establecer que existe diferencia significativa entre los individuos sanos y los diferentes grupos de pacientes con asma (p <0,0001).

INTERLEUCINA 33

Determinación de niveles IL- 33 sérica

La interleucina 33, considerada una alarmina, se libera posterior a alguna injuria tisular en el epitelio bronquial, pudiendo inducir las exacerbaciones de enfermedades alérgicas como el asma. Ésta, junto con IgE, eosinófilos y demás mediadores Th2 mantienen la hiper-respuesta de la vía aérea y el remodelamiento de la misma. En este estudio evaluamos los niveles séricos de esta citocina en grupos de pacientes asmáticos y controles sanos.

El valor obtenido para IL-33 en el grupo de pacientes asmáticos fue 0,82±0,08 pg/ml, rango entre 2,33 y 0 pg/ml. Los controles sanos fueron de: 0,14±0,02 pg/ml con un rango entre 1,17 y 0 pg/ml. Obteniendo una p=0,0021, estadísticamente significativa **(Figura 3)**.

Valores de IL-33 y severidad de asma

Los niveles de IL-33 se obtuvieron en controles sanos (n=59) y en pacientes con diferentes grados de asma. Los controles sanos presentaron valores de 0,14 ± 0,02 pg/ml, rango de 1,17 a 0,00 pg/ml, mientras que para los pacientes con asma leve (n=25) los niveles fueron de 0,54 ± 0,10, pg/ml con un rango de 1,51 a 0,00 pg/ml, los valores para pacientes con asma moderada (n=69) presentaron 1,15 ± 0,11 pg/ml rango entre 2,23 a 0,00 a pg/ml (p=0,0001), y en pacientes con asma severa (n=35) 0,23 ± 0,10 con rango entre 1,76 a 0,0 pg/ml. **(Figura 4)**.

Niveles de IL-33 e IgE sérica

Cuando se efectuaron los estudios de correlación entre IL-33 e IgE total sérica presentaron una correlación significativa entre ambos niveles, a mayor aumento de IL-33, mayor nivel de IgE sérica. El índice de correlación fue estadísticamente significativo con una p=0,0016 **(Figura 5 y 6).**

DISCUSIÓN

El desarrollo de estudios en pacientes asmáticos dirigidos a evaluar la respuesta frente a aeroalérgenos y las distintas características de la población en la ciudad de Córdoba permite aumentar el conocimiento sobre la misma y sienta las bases para la realización de trabajos posteriores tendientes a definir las características regionales de una enfermedad frecuente, que constituye un grave problema en la salud a nivel global.

El presente trabajo aborda el estudio de diversos parámetros clínicos, bioquímicos e inmunológicos asociados a los diferentes estadios de severidad del asma, permitiendo una mejor comprensión de la enfermedad. En este escenario la búsqueda de marcadores biológicos de severidad y cronicidad con valor predictivo constituye un continuo desafío. Este trabajo proporciona sólida evidencia sobre la importancia del estudio sistémico de la IL-33 en pacientes con asma de diversas severidades y su correlación con otros parámetros de interés, tales como IgE sérica total y eosinofilia.

En nuestro estudio los pacientes asmáticos se clasificaron de acuerdo a la severidad del cuadro clínico siguiendo GINA: asmáticos persistentes leves en 25 casos, moderados 69 casos y con asma severa 35 casos. Estas proporciones de severidad han sido mostradas en varios trabajos previamente publicados, con los que coincidimos[4,20]. El número de pacientes incluidos en cada grupo proporciona solidez a nuestros hallazgos, siendo también importante destacar que en los otros estudios donde se asoció asma e IL-33 solo analizaron pacientes con asma leve[1,20,25].

Con relación a los niveles de IgE sérica de los pacientes asmáticos, en nuestro estudio el valor promedio observado fue de 438,98 kU/l, siendo los asmáticos moderados y severos mayor de 450 kU/l y los asmáticos leves de 350 kU/l, mientras que los controles sanos presentaron niveles de IgE sérica total de 112,97 kU/l. Estas observaciones concuerdan con lo publicado por Gasiuniene y cols.[29] quienes reportaron niveles de IgE sérica total de 655 kU/l en pacientes asmáticos y 117,29 kU/l en controles sanos. Otros autores[25,30] observan valores promedio de esta IgE de 188 kU/l en asmáticos, mientras que Glück y cols.[31] obtuvieron niveles de 49 kU/l. En estudios realizados en Argentina, Muiño y cols.[32,33] hallaron valores superiores a 350 kU/l en asmáticos alérgicos. Por otra parte, se conoce que los niveles de IgE elevados son potencialmente causa de aumento del riesgo de padecer asma y también diversos grados de severidad; en acuerdo con este concepto, Burrows y cols.[34] reportaron correlación positiva entre niveles de IgE sérica y padecimiento de asma asociado a severidad. Otros autores como Watanabe y cols.[30] y Glück y cols.[31,35] no coinciden con esta observación.

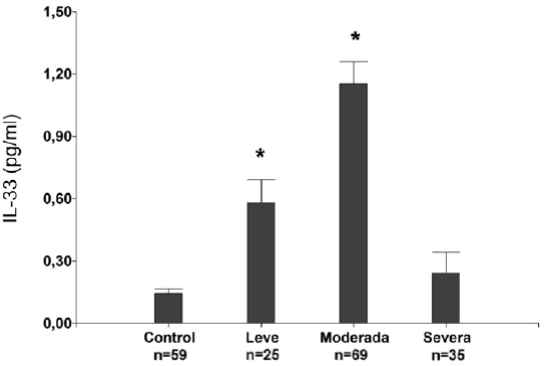


Figura 4. Valores de IL-33 sérica y severidad de asma. Niveles de IL-33 sérica en grupo control (n=59), y asma de acuerdo con la clasificación de severidad. Asma leve (n=25), asma moderada (n=69) y asma severa (n=35). Se muestra el número de pacientes que conforman cada grupo, y los niveles de IL-33 expresado como pg/ml como valor de la media ± error estándar. p=0,0001.

En cuanto a la presencia de eosinófilos (Eo), Watanabe y cols.[30] encontraron un promedio de 201 Eo/µl, con un rango de 128 Eo/uL a 334 Eo/µl, en los pacientes asmáticos estables, mientras que en los pacientes con riesgo (11 *vs.* 93) fue de 79 Eo/µl. Estos resultados muestran diferencias con los observados en nuestro estudio, ya que los pacientes asmáticos presentaron un promedio de 407,15 Eo/µl y los controles sanos de 181 Eo/µl. También observamos, que, al clasificar los pacientes asmáticos según severidad, la eosinofilia era más importante en asmáticos severos, intermedia en moderados y más baja en asmáticos leves. Todos estos resultados hallados indicarían el papel de esta célula en la patogenia del asma. En coincidencia con lo publicado con otros investigadores[32,36,37], según Marthur y cols.[38] y Diver y cols.[39], la eosinofilia puede ser considerada una herramienta para el diagnóstico de asma, asociado con la obstrucción bronquial reversible, debido a que el asma puede presentar niveles de eosinófilos aumentados, asociado a su característica en relación al perfil de respuesta Th2 y Th9[40,41].

Recientes evidencias indican que el epitelio, y la citocina IL-33 secretada por el mismo, juegan un rol relevante en el desarrollo del asma alérgica[28].

En nuestro estudio, que incluyó 129 pacientes asmáticos y 59 controles sanos, se demostró que todos los pacientes asmáticos presentaron niveles de IL-33 sérica incrementados y estadísticamente significativos, comparados con los controles sanos. La producción de esta citocina en los pacientes asmáticos fue 5,8 veces mayor a los observados en controles sanos. Nuestros resultados están en acuerdo con

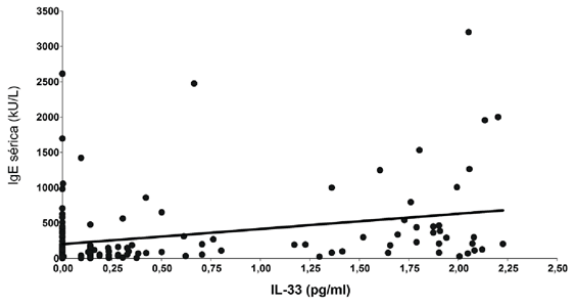


Figura 5. Correlación entre los niveles de IgE e IL-33 séricas. Niveles de IgE expresados en KU/L y de IL-33 en pg/ml. Los puntos indican los valores individuales de las variables en estudio en cada paciente asmático. Rho de Spearman=0,26. p=0,0016.

el meta-análisis realizado por Riu Li y cols.[42] que incluyó un total de 633 pacientes con asma y 379 controles sanos, donde los pacientes del primer grupo tenían un nivel de IL-33 sérica mucho más alto que los controles sanos. Glück y cols.[31] estudiaron el nivel de IL-33 en suero de pacientes asmáticos adultos de una edad promedio de 43 años (rango 33-54 años) y controles sanos de similar edad; también en acuerdo con nuestros hallazgos, Glück y cols. reportaron que los niveles de IL-33 fueron elevados en los pacientes asmáticos comparados con los controles sanos.

Interesantemente, cuando en nuestro estudio los pacientes con asma bronquial fueron clasificados en los diversos grados de severidad y comparados con controles sanos, los mayores niveles de la IL-33 se registraron en pacientes con asma moderada (1,15±0,11 pg/ml), seguidos por pacientes con asma leve (0,54±0,01 pg/ml). Los pacientes con asma severa mostraron una marcada diferencia en los niveles de IL-33, caracterizada por una baja concentración sérica (0,21±0,1 pg/ml) que no mostró diferencia significativa respecto a los valores observados en controles sanos.

De manera relevante, entre los resultados obtenidos y discutidos en esta sección se destaca los niveles aumentados de IL-33 en pacientes con asma moderada y leve y el nivel inferior de IL-33 sérica en pacientes con asma severa de varios años de evolución avalado por el análisis multivariado que fue significativo para esta correlación. En su conjunto, estos hallazgos se podrían explicar en relación a las características de las principales células productoras de esta citocina, a su capacidad funcional y al proceso de remodelación bronquial que experimentan estos pacientes por las intensas crisis y largos períodos de crisis sin resolver, lo cual lleva a claras manifestaciones clínicas y funcionales de la severidad del asma[43-45]. Por otra parte, el aumento de la musculatura bronquial, que se torna hipertrófica, la alteración de los neumocitos II y la producción de surfactante, son todos factores que influirían para remodelar el árbol bronquial, siendo el factor epitelial e IL-33 (alarmina) el que iniciaría el proceso, a continuación de la alteración epitelial donde aparecen otros mecanismos de agresión, los cuales perpetúan la respuesta inflamatoria del asma. En este contexto la IL- 33 es un factor importante pero no único en la patogénesis del asma, sobre todo, en las formas iniciales, de características leves a moderadas, con un nivel de IL- 33 elevado respecto a los controles. Los niveles de citocina observados en categoría severa, menores con respecto a los otros estadios, podrán ser interpretados en relación a la cronicidad del proceso y el disparo de otros múltiples factores además de IL-33[46].

En este punto es importante destacar las observaciones reportadas por Ketelaar y cols.[47], quienes indicaron que IL-33 sérica humana es difícil de detectar en suero por el método de ELISA. Según estos autores, esto se debería a la escasa sensibilidad y especificidad de los ensayos disponibles actualmente. Ante esta advertencia, se tomó en cuenta la observación efectuando un exhaustivo análisis de las diferentes marcas comerciales y su aval científico[48-50]. El equipo usado en nuestro estudio (*R&D Systems*) mostró alta reproducibilidad de los resultados y muy buena sensibilidad. Se logró un elevado nivel de detección al ampliar la curva de calibración y hacerla lo suficientemente extendida, lo cual aseguró la correcta lectura de los niveles de la misma IL-33 en suero. En nuestro trabajo no hubo relación entre los valores de eosinófilos en sangre e IL-33. Esta observación coincide con lo reportado por Porsbjerg y cols.[51], en un estudio de pacientes asmáticos y controles sanos, en el que no encontraron asociación de eosinofilia e IL-33 en la vía aérea ni en sangre periférica de los pacientes. Por otra parte, Gasiuniene y cols.[52], hallaron altos niveles de IL-33 en un grupo de asmáticos eosinofílicos comparados con el grupo de asma no eosinofílicos. De esta manera los estudios sobre eosinofilia e IL-33 en humanos no muestran un claro consenso. Por otra parte, Brannan y cols.[53] observaron que el nivel de IL-33 podría aumentar la eosinofilia de las vías respiratorias y la eosinofilopoyesis de la médula ósea en ratones después de la exposición a un alérgeno como *Alternaria alternata*. En este fenómeno estaría involucrada la activación de los ILC2, que aumentan la producción de IL-5 e IL-33. Esta última citocina tiene también un potente efecto sobre la función de los eosinófilos e IL-5, al aumentar la producción de eosinófilo-superoxidasa, y desgranulación con prolongación de la supervivencia de los mismos. En nuestro estudio, coincidentemente con otros autores, los niveles de IgE sérica están generalmente relacionados con el estado alérgico de los su-

jetos y encontramos la correlación entre el nivel de IgE y los niveles séricos de IL-33 en pacientes asmáticos. Estos hallazgos, reafirman la asociación entre la IL-33 y la producción de IgE. El epitelio de las vías respiratorias representa la interfaz entre el medio ambiente y el sistema inmune (inmunológico), y se está acumulando evidencia creciente para respaldar su papel en la inmunopatología del asma. Esto refuerza la teoría epitelio/mesénquima, con lo cual se coincide[54-59]. En las últimas dos décadas se focalizó el estudio sobre IL-33 como importante factor de inicio de la respuesta inmunológica. Los estudios recientes de varios autores ponen en evidencia que existe un eje IL-33, sST2 e ILC2 como base central de la patogénesis de la inflamación alérgica del asma bronquial[7]. Sobre este punto en especial se aporta en el presente estudio la importancia de IL-33 y respuesta Th2 en la gran mayoría de nuestros asmáticos estudiados. Los hallazgos encontrados en este trabajo aportan sólidas evidencias sobre el rol de la IL-33 en asma, sentando las bases de la importancia de su modulación. En el transcurso de los últimos años, en plena fase de desarrollo del presente estudio, han surgido nuevas estrategias de inmunointervención en esta patología a través del desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la IL-33. Su objetivo es negativizar a esta citocina y disminuir el daño del epitelio que implica la inflamación del asma o enfermedades alérgicas. Ser capaz de identificar el fenotipo de los pacientes de cada grupo utilizando biomarcadores y síntomas clínicos nos acercaría al objetivo de la medicina de precisión y permitiría utilizar el tratamiento adecuado para cada tipo de paciente.

CONCLUSIONES

Este es un trabajo sobre asma bronquial, una enfermedad crónica inflamatoria que presenta una patogenia intrincada con diversos factores previamente estudiados, pero no bien definidos. Nuestro objetivo fue correlacionar varios de estos parámetros y el factor epitelial, especialmente representado por IL- 33.

Los hallazgos más importantes de la presente investigación son:

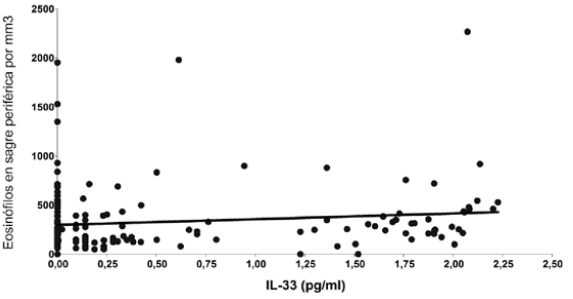


Figura 6. Valor de Eosinófilos en sangre e IL-33 sérica. Niveles de Eosinófilos en sangre expresados como célula/mm3 y de IL-33 en pg/ml. Los puntos indican los valores individuales de las variables en estudio en cada paciente asmático. Rho de Spearman=0,02. p=0,8587(NS).

- La definición de asma es de tipo clínico, refrendado por hiperreactividad bronquial, con reversibilidad de diversos grados. Esto se ha encontrado en todos nuestros asmáticos.
- En nuestra población desde jóvenes a adultos mayores predomina el sexo femenino. Su edad promedio fue de 38 años.
- Los niveles séricos de IL-33 estuvieron aumentados en pacientes con asma cuando lo comparamos con controles sanos. Se observaron mayores niveles de IL- 33 en pacientes con asma leve y moderada.
- Hacen falta más trabajos de investigación para mejorar el conocimiento, con el único fin de llevar a cabo una medicina personificada y de precisión.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro mayor agradecimiento a la Dirección del Hospital San Roque de Córdoba, a la Bioquímica Inmunóloga Valeria Pedano por la realización de las determinaciones. A Lourdes Aparicio por la realización del estudio estadístico. El estudio fue autofinanciado. No tengo conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atlas mundial de asma. Academia Europea de Alergia e Inmunología clínica. Editorial Board. 2013.
2. Mallol J, Sole D, Acher I. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The International Study of asthma and allergies in childhood (ISSAC). Pediatric Pulmonology 2000;30:439-44.
3. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, et al. Rationale and Method for Fase 1 Global Surveillance: Prevalence, Severity, Management and Risk Factors Eur Respir J 2017;49:1601-5.
4. Papi A, Broghtling C, Pedersen S, Reddel H. Asthma. The Lancet 2018;391:783-800.

5. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. Inmunol Rev 2011;242:205-19.
6. Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani C, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: resent advances in fenotyping and pathogenesis. Current Opin Allergy Clin Inmmunol 2012;12:194-201.
7. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. J Clin Invest 2019;29:1441-51.
8. Foo Yew Liew, Girard JP. Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. Nature Reviews Immunology 2016;16:676-89.
9. Lloyd CM. IL-33 family members and asthma- bridging innate and adaptative immune responses. Curr Opin Immunol 2010;22:800-6.
10. Prefontaine D, Lajoie-kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Olivenstein R. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. J Immunol 2009;183:5094-103.
11. Gabryelska A, Kuna P, Antezak A. IL- 33 Mediated inflammation in Chronic Respiratory Diseases- Understanding the role of de member of IL-1 Superfamily. Frontiers in Immunology 2019;10:1-9.
12. Annesi-Maesano I. Atlas mundial de asma.EACCI. Factores de riesgo ambientales para asma. Editorial:EACCI 2013;36-8.
13. di Giovine FS, Duff GW. Interleukin 1: the first interleukin. Immunology today 1990;1:13-20.
14. Schindler R, Dinarello CA "Interleukin 1". En: Habenicht A (ed.) Growth factors, differentiation factors and cytokines. Berlín. Heidelberg: Springer. 85-102.1990.
15. Oltz EM. Editor-in-Chief. Revised nomenclature for antigen- non especific T cell proliferation and helper factors. The Journal of Immunolgy 1979;123: 2928–9.
16. Cayrol C, Girard J. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. Curr Opin Immunol 2014;31:31-7.
17. Kearley J, Silver J, Sanden C, et al. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection. Immunity 2015;4:566–79.
18. Lefrancais E, Roga S, Gautier V, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109:1673-8.
19. Allakverdi Z, Smith DE. Corneau M. Cutting Edge: The ST2 Ligand IL-33 Potently Activates and Drives Maturation of Human Mast Cells. J Immunol 2007;179:2051-4.
20. Rank MA, Kobayaski T, Kuzaki H. IL- 33 activated dendritic cells induce and atypical TH2- type response. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1047-54.
21. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, Mc Kenzie A. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. J Exp Med 2007;205:339-46.
22. Miller A, Xu D, Asquith D. Role of IL-33 in inflammation and disease. J Exp Med 2008;205:339-46.
23. Spooner J, Lesch D, Yan A, et al. Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfi1. Nat Immunol 2013;1:1229-36.
24. Yasuda T, Muto T, Kawagoe M, et al. Contribution of IL-33-activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice. Nat Acad Sci USA 2012;109:3456.
25. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, Mc Kenzie AN. Interleukin-33 promoting Th1 lymphocyte differentiation dependence. J Exp Med 2008;205:339-46.
26. Ruiz-Sánchez PB, Cruz Zárate D, Estrada-García I, Wong-Baeza I. Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune. Rev Alerg Méx 2017;64347-63.
27. Tatsukuni O, Morita H, Arae K, Matsumoto K. IL-33 in allergy. Allergy 2012;67:1203-14.
28. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and Endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. J Allergy Clin Immunol 2019;144:1-12.
29. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. J. Allergy Clin Immunol 2012;130:184-94.
30. Watanabe M, Nakamoto K, Inui T, et al. Serum ST2 levels predict severe exacerbation of asthma. Respiratory Research 2018;19:169. doi: 10.1186/s12931-018-0872-2.
31. Tasa de obesidad realizada por la Secretaría de Gobierno de Salud y el INDEC, y presentada hoy por sus máximas autoridades, ante representantes de OPS, UNICEF, FAO, sociedades científicas, integrantes de la Defensoría del Pueblo de la Nación y Universidades. 2019.
32. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG: Association of asthma with serum IGE levels and skin test reactivity to allergens. N Engl J Med 1989;320:271-7.
33. Muiño J, Wolff E, Castro C, et al. Estudio de niveles de CD 23 soluble, IgE y eosinofilia en la respuesta inflamatoria del Asma Bronquial. Arch Arg Alergia e Inmunología 1994;25:25-33.
34. Smith P, Ownby D. Clinical significance of Immunoglobulin E in Middleton´s Allergy Principles and Practice 8th edition. Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate St T, Lemasnke RF, O¨Heir RE. Editors, Elsevier, Saunders. Philadelphia. 1108-18. 2014.
35. Wu T, Brigham E, Keet C, Brown T, Hensel N, Mc Cormack M. Association between Prediabetes/diabetes and asthma exacerbations in a Claims-Based Obese Asthma Cohort. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1868-73.
36. Muiño J, Juárez C, Luna J, et al. The Importance of specific IgG ad IgE autoantibodies to retinal S antigen. Total Serum IgE and s CD 23 levels in autoimmune and Infectious Uveitis. Journal Clinical Immunol 1999;19:215-22.
37. Slavin RG. Pruebas diagnósticas en alergias. En: Atlas de Alergia 2ª Edición. Fireman Ph, Slavin RG Editores. Harcout Brace editorial. Madrid, 43 -56. 1997.
38. Klyon A, Weller PF. Eosinophilia and Eosinophil-related disorders. In: Middleton´s Allergy Principles and Practice Elsevier Saunders 8th. edition,2014., Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate St T, Lemasnke RF, O¨Heir RE. 1205-23.
39. Mathur SK, Busse W. Asthma diagnosis and management. Med Clin NA 2006;90:39-60.
40. Yao W, Zhang Y, Jabeen R, et al. Interleukin-9 is required for Allergic Airway Inflammation Mediated by the Cytokine Thymic Stromal Lymphopoietin. Immunity 2013;38:360-72.
41. Kerzerho J, Maazi H, Speak A, et al. Programmed cell death ligand 2 regulates TH9 differentiation and induction of chronic airway hyperreactivity. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1048-57.
42. Tooba Momen A, Reisi M, Shamsdin S. Comparison of Interleukin-33 Serum Levels in Asthmatic Patients with a Control Group and Relation with the Severity of the Disease. Int J Prev Med 2017;31: 8-65.
43. Cayrol C, Girard J. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:9021-6.
44. Luthi A, Cullen S, Mc Neel E, Dueriz P, Afonina I. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. Immunity 2009;31:84-98.
45. Talabot-Ayer D, Lamacchia, C, Gabay C, Palmer G. Interleukin-33 is biologically active independently of caspase-1 cleavage. J Biol Chem 2009;284:19420-6.
46. Klyon A, Weller P. Eosinophilia and Eosinophil-related disorders. In: Middleton´s Allergy Principles and Practice Elsevier Saunders 8th edition; 2014, Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate St1T, Lemasnke RF, O¨Heir RE. 1205-23.
47. Riu Li, Gang Y, Xiaoxing P, Ping L. Interleukin -33 and receptor ST2 as indicators in patients with asthma: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015;8:14935-43.
48. Dreborg S, Frew A, Position paper: allergen standardization and skin test. Allergy 1993;48:9-82.
49. Salter B, Oliveira J, Nusca G, Smith S, Tworek D. IL-25 and IL-33 induce Type 2 inflammation in basophils from subjects with allergic asthma. Respir Res 2016;17:5.
50. Ketelaar M, Nawijn D, Shaw D, Koppelman G, Sayers I. The challenge of measuring IL-33 in serum using commercial ELISA: lesson from asthma. Clinical Experimental Allergy 2016;46:884-7.
51. Porsbjerg C, Baines K, Gibson P, Bergqvist A, Erjeffalt JS. IL-33 is related to immune activation and sensitization to HDM in mild steroid–free asthma Clin Exp Allergy 2016;46:546-74.

52. Gasiuniene E, Janulaityte L, Zemeckiene Z, Barkauskiene D, Sitkauskiene B. Elevate levels of interleukin-33 are associated with allergic and eosinophilc asthma. Scand J Immunol 2019;89:E12724.
53. Backer V, Sverrild A, Porsberjg C. Treatment of Exercise Induced Bronchoconstriction. Immunol Allergy Clin NA 2013;33:347-62.
54. Peters M, John V, Fahy. Type 2 Immune Responses in Obese Individuals with Asthma. A J Respiratory Critical Care Medicine 2013;188(6):1535-4970.
55. Diver S, Russel R, Chr E. Cough and Eosinophilia. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1740 -7.
56. Hervé A, Meghan S, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto A. Review series Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. J Clin Invest 2009;119:1438-49.
57. Killian K. Pulmonary functions tests. In: Manual of Asthma Management, second edition. O´Byrne PM, Thomson NC editors WB Saunders. London. 81-89. 2001.
58. Xu X F, Dai H, Wang Ch. Epithelium – dependent profibrotic milieu in pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Current status and future directions. Clin Respir J 2016;10:133-41.
59. Drazen JM. ASTHMA. Goldmans´s Cecil Medicine, 24th Edition 2012. Goldman L, Schaffer AI, Arend, Armitage, Clemons, Drazen, Griggs Landry, Levinson, Rustgi, Scheld editors, Elsevier, Saunders. Philadelphia. (1) pp 531-37.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Paraneoplastic neurological syndromes

Katty Hernández[1], Marlon Múnera[2]

RESUMEN

Antecedente. Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNPN) son manifestaciones clínicas de respuestas inmunitarias antitumorales espontáneas contra proteínas neuronales expresadas por células tumorales. Comprenden un grupo heterogéneo de síndromes que pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP), unión neuromuscular y músculo, de forma localizada o difusa y, en ocasiones, en el mismo paciente en múltiples áreas. En la presente revisión narrativa se brinda una actualización sobre este tipo de fenómenos.
Objetivo. Brindar una actualización y perspectiva sobre los síndromes paraneoplásicos.
Metodología. Revisión de tipo narrativa, se consideraron artículos originales principalmente para su desarrollo.
Conclusiones. Los eventos paraneoplásicos constituyen una entidad inmunológica de importancia clínica no solo por su propia existencia, sino por los efectos que provoca en diferentes tejidos u órganos como producto de la actividad celular que desarrollan.

Palabras claves: síndrome paraneoplásico, cáncer, autoinmunidad, antígenos onconeurales, autoanticuerpo, biomarcadores.

ABSTRACT

Background. Paraneoplastic neurological syndromes (PNNS)are clinical manifestations of spontaneous antitumor immune responses against neuronal proteins expressed by tumor cells. They comprise a heterogeneous group of syndromes that can affect any part of the central nervous system (CNS) or peripheral (PNS), neuromuscular junction and muscle, in a localized or diffuse way and sometimes, in the same patient in multiple areas. This narrative review provides an update on this type of phenomenon.
Objective. To provide an update and perspective on paraneoplastic syndromes.
Methodology. Narrative type review, original articles were considered mainly for their development.
Conclusions. Paraneoplastic events constitute an immunological entity of clinical importance not only because of their own existence, but also because of the effects it causes in different tissues or organs because of the cellular activity they develop.

Keywords: paraneoplastic syndrome, cancer, autoimmunity, onconeural antigens, autoantibody, biomarkers.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(3):109-115

INTRODUCCIÓN

El término de síndrome paraneoplásico se refiere a la capacidad de ciertos tumores de producir diversas manifestaciones clínicas a distancia del tumor primario o de sus metástasis; es decir, son alteraciones de diversos tipos que tienen su origen directo o indirecto en ciertos productos tumorales y no estrictamente en la invasión tumoral, como respuestas inmunitarias antitumorales espontáneas contra proteínas neuronales expresadas por células tumorales[1].

Los síndromes paraneoplásicos se presentan en una minoría de los pacientes con cáncer con una incidencia entre 7-15% de los tumores. Ello puede representar el primer signo de la enfermedad, de ahí la importancia de la detección precoz, y constituye en algunas ocasiones la sintomatología principal del tumor. Aunque en la mayoría de los casos el síndrome sigue el curso evolutivo del tumor y se controla cuando lo hace este, no obstante, en ocasiones su evolución puede ser independiente[1].

1. *Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.*
2. *Grupo de Investigación GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.*

Correspondencia: Marlon Múnera. Grupo de Investigación Médica (GINUMED). Corporación Universitaria Rafael Núñez. Claustro 2. San Francisco. Cartagena, Colombia. Tel: +57 300 529 5164. marmunera@gmail.com.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.
Recibido: 14/09/2021 | Aceptado: 01/11/2021

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNPN) se definen como un conjunto de signos y síntomas neurológicos no atribuidos a la invasión local de un tumor o a sus metástasis, que se desencadenan por una reacción inmune alterada lejos del tumor[2]. Comprenden un grupo heterogéneo de síndromes que pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP), unión neuromuscular y músculo, de forma localizada o difusa y, en ocasiones, en el mismo paciente en múltiples áreas[3]. Esta enfermedad también recibe el nombre de «efectos remotos del cáncer sobre el sistema nervioso», porque no están en relación con la invasión metastásica del cáncer u otras complicaciones como las infecciones, las coagulopatías, el déficit nutricional o metabólico o los efectos derivados de la radioterapia o quimioterapia, sino con mecanismos in-

TABLA 1. Autoanticuerpos dirigidos a antígenos onconeurales intracelulares en los SNPN

Anticuerpo	Frecuencia aproximada de cáncer	Función proteica	Principal cáncer asociado	Síndrome paraneoplásico	Antígeno	Antígeno onco-neural	Localización celular	Evidencia experimental de patogenicidad
Anti-Hu (ANNA-1) (Tipo IIa)	> 75%	Proteína de unión al ARN	CCPP*	Encefalomielitis, encefalitis límbica, encefalitis de tronco, degeneración cerebelosa, neuropatía sensitiva, disfunción autonómica	Proteínas de unión a ARN específicas de neuronas de 35 a 40 kDa	HuD, HuC, HeL-N1, HuR	Citoplasma y núcleo de todas las neuronas	Captación en neuronas cerebelosas en cultivo de cortes que conduce a muerte neuronal específica anti-Hu.22 Citotoxicidad de células granulares cerebelosas.23
Anti-Ri (ANNA-2) (Tipo IIb)	50–75%	Proteína de unión al ARN	Ginecológicos, mama, CCPP, neuroblastoma	Ataxia cerebelar, Opsoclonía/mioclono	Proteína de unión neuronal de ARN de 55 y 80 kDa	NOVA1, NOVA2	Nuclear (ausente en las neuronas del sistema nervioso periférico)	Captación en neuronas cerebelosas en cultivo de cortes, pero sin muerte neuronal.24
ANNA-3	50–75%	Desconocido	Linfoma de Hodgking	Encefalomielitis, degeneración cerebelosa	Núcleos neuronales 170 kDa	Desconocido	Núcleo de las neuronas y células de Purkinje	Desconocido
Anti-Yo (PCA-1) (Tipo I)	> 75%	Desconocido	Ginecológicos, mama	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Unión de ADN de 34 y 62 kDa, reguladores de la transcripción genética	CDR-34, CDR62-1, CDR62-2	Citoplasma de las células de Purkinje.	Captación en neuronas cerebelosas en cultivo de cortes, que conduce a muerte neuronal específica anti-Yo antes de la llegada de macrófagos / microglia.25,26
MAP1B (PCA-2)	> 90%	Desconocido	CCPP	Encefalopatía, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica	280 kDa	Desconocido	Citoplasma, células de Purkinje, otras neuronas.	Desconocido
Antianfifisina	> 75%	Asociado con vesícula sináptica	Mama	Sx. stiff-man, encefalomielitis	Proteína de vesículas sinápticas de 128 kDa	Anfifisina	Vesícula sináptica	La transferencia de IgG humana a modelos animales conduce a un fenotipo similar al SSM****.27 La transferencia de IgG humana a ratas provocó defectos en la dinámica de las vesículas presinápticas.28
Anti-CV2/ anti-CRMP5	50–75%	Guía del cono de crecimiento durante el desarrollo neuronal	CCPP, timoma, cáncer de tiroides y riñón	Encefalomielitis, encefalitis límbica, degeneración cerebelosa, neuropatía periférica, neuritis óptica, corea	POP66, CRMP-5	N/A	Citoplasma de oligodendrocitos de la materia blanca	Desconocido
Anti-VGCC**	< 25%	Actúa en el número de canales de calcio dependientes de voltaje	CCPP	Sx. Lambert-Eaton	Canal de calcio activado por voltaje de 64 kDa P/Q	Subunidad -1, I	Terminales nerviosas motoras	Desconocido
Anti-Ma	> 75%	Proteína proapoptótica	Testículo, Pulmón, otros	Encefalitis límbica, encefalomielitis, degeneración cerebelosa	Núcleos y citoplasma neuronales 37, 40 kD	Ma1, Ma2	Citoplasma y núcleo de todas las neuronas	Desconocido
Anti-Ta	> 75%	Proteína proapoptótica	Testículo, mama, colon, parótida, células germinales	Encefalitis límbica, disfunción cerebral	41.5 kD	Ma2	Citoplasma y núcleo de todas las neuronas	Desconocido
Recoverina Anti-CAR***	< 25%	Desconocido	CCPP, mama y ginecológicos	Degeneración de fotorreceptores	Fotorreceptores (retina), 23 kD	Recoverina	Fotorreceptor, células ganglionares.	Desconocido
Anti-GAD65	< 25%	Cataliza la formación de GABA a partir del ácido glutámico	CCPP, mama, timoma y neuroendocrino	Sx. stiff-man, encefalitis límbica, epilepsia, ataxia cerebelar	GAD65	N/A	Superficie intracelular de terminales presinápticas	Deterioro de la deambulación y reducción de la fuerza de agarre en roedores después de la transferencia pasiva de IgG humana purificada.29
AGNA/SOX1,	> 75%	Regulación de la neurogénesis	CCPP	Sx. Lambert-Eaton, degeneración cerebelosa, encefalitis límbica, neuropatía sensitivo-motora periférica	SOX1	N/A	Citoplasma y núcleo de todas las neuronas	Desconocido
Zic4	> 75%	Involucrado en el desarrollo cerebeloso	CCPP	Encefalomielitis, síntomas cerebelosos, Opsoclonía	Zic4	N/A	Núcleo células cerebelosas	Desconocido

Abreviaciones: *CCPP = Cáncer de células pequeñas de pulmón, ** VGCC = Voltage-GatedCalciumChannels (Canales de calcio activados por voltaje), ***CAR = CancerassociatedRetinopathy (Retinopatía asociada al cáncer) **** Sx: Sindrome

TABLA 2. Autoanticuerpos contra receptores sinápticos y otras proteínas de la superficie celular neuronal

Autoanticuerpo	Antígeno	Pns	Frecuencia de asociación con cáncer (%)	Tipo de cáncer asociado
NMDAR	GluN1	Encefalitis anti-NMDAR	58	Teratoma de ovarios
AMPAR	GluA1 and/or GluA2	Encefalitis límbica (60%) y encefalitis no focal (40%)	>50	Pulmón, timo, mama y otros
GABABR	Subunit B1 of GABABR	Encefalitis límbica (90%) y ataxia cerebelar, síndrome opsoclónico y otros (10%)	>50	CCPP
mGluR5	mGluR5	Encefalitis no focal	60	Linfoma Hodgkin
P/Q- type VGCC	P/Q- type VGCC	Sx. Lambert-Eaton y degeneración cerebelosa	50	CCPP

munológico[4]. En un principio se decía que los síndromes neurológicos paraneoplásicos podían estar asociados con cualquier tipo de neoplasia, pero a través del tiempo y los que presentan mayor evidencia científica con los que puede estar relacionado son el cáncer de pulmón de células pequeñas (CCPP), el cáncer de mama, el cáncer de ovario y el teratoma, el timoma y los linfomas[5,6].

PERSPECTIVA HISTÓRICA Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La aparición de síntomas sistémicos de cánceres no relacionados con su invasividad ha sido reconocida desde hace mucho tiempo, desde fines del siglo XIX.

El primer reporte de un síndrome paraneoplásico data de 1865, hecho por Trousseau al describir un aumento en la incidencia de trombos venosos migratorios en pacientes con carcinoma gástrico, que ahora es llamado síndrome de Strauss de tromboflebitis migratoria y se lo asociado con varios tumores, pero en particular con los carcinomas secretores de mucina[7]; y en 1888, Oppenheim informó tres síntomas asociados con el cáncer no relacionados con su invasividad o propagación[8].

El término síndrome paraneoplásico fue acuñado por Guichard y Vignon en 1949, cuando se aplica a 'polirraduloneuritis' debida a los efectos sistémicos del cáncer[9]. Sin embargo, fue gracias a Darnell y Posner, en libro sobre síndromes paraneoplásicos, quienes concretaron el término como "trastornos causados por el cáncer, pero no como resultado directo de la invasión del cáncer del órgano o tejido afectado"[10].

Ahora bien, el primer reporte, hecho por Denny-Brown en 1948, relacionó una neoplasia específica en pacientes con cáncer con un cuadro bien definido de alteraciones a nivel nervioso y que marcó el inicio de un nuevo campo de investigación en neurología. Esto se corrobora al demostrar y describir la asociación existente entre una neuropatía sensorial y pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón (CCPP)[11]. La primera descripción de un síndrome neurológico paraneoplásico que involucraba específicamente a un hemisferio cerebral fue realizada en 1960 por Briersley y colaboradores[12].

Con la base de estos estudios, en dichos síndromes se han producido importantes avances, realizados por diversos autores, al enfocar nuevas líneas de investigación. Esto ha permitido una correcta comprensión del síndrome paraneoplásico. Actualmente está bien establecido que los síndromes neurológicos paraneoplásicos pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso: el encéfalo y los nervios craneales en el caso de la degeneración cerebelar subaguda, el opsoclonía/mioclono, la encefalitis límbica y la retinopatía asociada a cáncer; la médula espinal en la mielopatía necrotizante, la enfermedad de la neurona motora superior y el síndrome del *stiff man*; los nervios periféricos en diversos tipos de neuropatías; y la unión neuromuscular en el caso de la miastenia *gravis* o el síndrome de Lambert-Eaton[13].

EPIDEMIOLOGÍA

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son un grupo de entidades raras y poco frecuentes, por lo que constituyen tal vez 0,01% de los pacientes con cáncer[10]. Las excepciones son el síndrome de Lambert-Eaton, que afecta a 3% de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas (CCPP)[14]; la miastenia grave, que afecta a 5% de los pacientes con timoma[15]; la neuropatía desmielinizante periférica, que afecta a 50% de los pacientes con la forma osteosclerótica del plasmocitoma o síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel)[16]; la neuronopatía sensorial (1,9%) y la encefalitis límbica (1,5%)[17].

Lo que se pretende con las investigaciones realizadas es establecer la incidencia de los síndromes o entidades neurológicas que son de origen paraneoplásico, con el fin de conocer la probabilidad de encontrar un cáncer como causa de cierta alteración neuroló-

gica. Entre ellas encontramos: síndrome de Lambert-Eaton (60%), Degeneración cerebelar paraneoplasica (50%), Neuropatía sensorial subaguda (20%), síndrome de opsoclonus myoclonus (OMS) en (niños) (50%), síndrome de opsoclonus myoclonus (adultos) (20%) y la Neuropatia periférica sensorio- motora y Encefalomielitis con un 10% de incidencias (1).

ETIOPATOGENIA

Las causas y la patogenia de los SNPN no están bien establecidas y han sido motivo no solo de importantes investigaciones sino también de interesantes polémicas. El primero en sugerir una causa a las alteraciones neurológicas de origen desconocido fue Oppenheim en 1888, al proponer que ciertos tumores eran capaces de liberar sustancias neurotóxicas; con el paso del tiempo se sugirieron causas infecciosas y competencia por sustratos esenciales[18].

La hipótesis más aceptada hasta el día de hoy es la que establece que los SNPN son causados por una alteración inmunológica que se origina cuando ciertos tumores expresan antígenos similares o idénticos a ciertas proteínas que normalmente son expresadas únicamente por neuronas, y que por ello se han denominado antígenos onconeurales[19]. Por ello, en ciertos casos determinados de manera genética se inicia una respuesta autoimnune en contra del tumor, en la que también se ataca a las neuronas que expresan ese tipo de antígenos[20]. Se ha establecido que esta teoría debe ser sustentada por ciertas evidencias: 1) los pacientes deben tener anticuerpos específicos o autorreactividad celular; 2) la neuropatología debe ser consistente con un proceso inmune o inflamatorio, 3) las células tumorales en los pacientes afectados deben expresar los antígenos onconeurales, 4) debe existir una respuesta inmune antitumoral demostrable, 5) el tratamiento inmunosupresivo debe ser efectivo, y 6) las características clínicas y neuropatológicas deben ser reproducibles en modelos experimentales[21].

AUTOANTICUERPOS COMO BIOMARCADORES DE LOS SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

La prueba de autoanticuerpos neuronales ha sido un avance importante en el diagnóstico de SNPN. Existen dos tipos principales de autoanticuerpos y se pueden detectar en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR). Primero, la detección de anticuerpos onconeurales dirigidos a antígenos intracelulares, que casi siempre indica la presencia de un cáncer subyacente; así, aunque estos anticuerpos no son patógenos, son excelentes biomarcadores de SNPN[22-31] (**Tabla 1**). En segundo lugar, autoanticuerpos a los antígenos de superficie de las células neuronales tienen efectos patógenos directos y probablemente causen el trastorno neurológico[32-36] (**Tabla 2**). En estas superficies de células neuronales, los autoanticuerpos se asocian con distintas enfermedades o síndromes neurológicos y, a diferencia de los autoanticuerpos onconeurales, que casi siempre están asociados con el cáncer, pueden ocurrir en pacientes con o sin cáncer. La frecuencia y el tipo de cáncer varían según el autoanticuerpo; por ejemplo, 60% de los pacientes con síndromes neurológicos asociados con los autoanticuerpos $GABA_BR$ tienen un CCPP, mientras que el 60% de los que tienen autoanticuerpos AMPAR tienen CCPP, cáncer de mama o tumores del timo (**Tabla 2**).

La detección de autoanticuerpos onconeurales no solo predice de manera confiable que el síndrome neurológico es paraneoplásico, sino también puede ayudar a guiar la búsqueda del tumor subyacente. Cada tipo de anticuerpo onconeural está asociado principalmente con una o pocas histologías tumorales (**Tabla 2**); por lo tanto, si se encuentra que el tipo histológico del tumor subyacente es diferente del esperado, se debe considerar la posibilidad de un segundo tumor oculto. Autoanticuerpos de Hu (también conocidos como anticuerpos nucleares antineuronales tipo 1 [ANNA1]) son los autoanticuerpos onconeurales más frecuentes detectados en pacientes con SNPN causados por el CCPP[37].

Los SNPN relacionados con CCPP incluyen los que se dirigen a la colapsina, proteína mediadora de respuesta 5 (CRMP5; conocida como CV2 autoanticuerpos), SOX1, proteína asociada a microtúbulos 1B (MAP1B; autoanticuerpos PCA2) y anfifisina[38].

Los autoanticuerpos Yo onconeurales casi siempre ocurren en mujeres con degeneración cerebelosa paraneoplásica y cáncer de mama u ovario[39].

En hombres jóvenes (<40 años) con tratamiento de encefalitis límbica o del tronco encefálico paraneoplásico, la detección de autoanticuerpos Ma2 predice la presencia de un tumor testicular de células germinales, mientras que estos anticuerpos se asocian con CCPP y tumores gastrointestinales en pacientes mayores de esa edad[40]. Los autoanticuerpos Ri (ANNA2) se presentan en pacientes con síndrome de opsoclono-mioclono (OMS) o encefalitis del tronco encefálico en asociación con adenocarcinoma de mama, pulmón o ginecológico[41].

Sin embargo, como se mencionó, los autoanticuerpos onconeurales pueden detectarse en una pequeña proporción de pacientes con cáncer, pero sin SNPN. Por ejemplo, hasta el 16% de pacientes con CCPP sin un SNPN tienen autoanticuerpos Hu o SOX1[42,43]. Tales

pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar SNPN con la terapia de inhibidores de los puntos de controles inmunitarios (ICI), particularmente si el tumor se encuentra entre los tipos histológicos que se asocian con mayor frecuencia con los SNPN (como SCLC u otros tumores neuroendocrinos). Esta asociación es un interrogante que debe evaluarse en estudios futuros.

DIAGNÓSTICO

Realizar el diagnóstico de un SNPN es muy importante, aunque sin embargo no es tarea fácil, puesto que más del 60% de los pacientes con SNPN presentan el cuadro neurológico antes de ser diagnosticados como portadores de una malignidad. Para confirmar el origen paraneoplásico de cierto cuadro es necesario descartar cualquier otra causa, y sobre todo pensar en la posibilidad de asociación maligna. Así, podemos afirmar que el diagnóstico de un síndrome paraneoplásico se lleva a cabo por exclusión[44].

En pacientes con sospecha de SNPN sin diagnóstico de cáncer, lo primero que se debe hacer es una búsqueda de cáncer por medio de estudios de imagen altamente sensibles como un RX de tórax, TAC, IRM, PET-CT, examen pélvico, mastografía, búsqueda de ganglios, marcadores tumorales (p. ej., antígeno carcinoembrionario, CA 125, CA 19-9, etc.); segundo, se hacen estudios de LCR con citología, IgG y bandas oligoclonales; tercero, se hace una detección en suero y LCR de marcadores tumorales (anticuerpos contra antígenos onconeurales); y cuarto, si el 2 y 3 son positivos realizar seguimiento y búsqueda de cáncer de manera periódica cada 4-6 meses[45,46]. El diagnóstico se confirma de dos formas: tras el hallazgo del cáncer asociado (ya sea en vida o en estudios de autopsia) y encontrando niveles séricos o en LCR de anticuerpos contra antígenos onconeurales[47].

En pacientes ya diagnosticados con cáncer y que presentan un cuadro neurológico, es indispensable antes de hacer el diagnóstico de un SNPN descartar otras causas mucho más frecuentes como son metástasis, efectos medicamentosos, etc. Los pasos para hacer el diagnóstico definitivo de SNPN son: 1. Búsqueda de metástasis a través de RMN, TAC, citología de LCR; 2. Búsqueda de alteraciones no metastásicas (infecciones, vasculares, nutricionales, metabólicas, medicamentosas, tóxicas, hidroelectrolíticas); 3. Determinación en LCR de IgG y células; 4. Determinación de anticuerpos contra antígenos onconeurales en suero y LCR[46,48].

El diagnóstico de un SNPN es sumamente difícil por diversas causas: dada su baja frecuencia no suele pensarse en ellos como primera causa de ciertas alteraciones neurológicas; el cuadro neurológico se presenta en promedio un año antes de encontrar el cáncer asociado; no siempre se realiza el seguimiento y monitorización de los pacientes durante largos períodos de tiempo para la búsqueda de cáncer y dado que los análisis inmunológicos para detectar niveles positivos de anticuerpos son costosos solo se realizan en pocas instituciones[49].

TRATAMIENTO

El tratamiento de los SNPN no ha sido del todo efectivo. Se han utilizado imnunosupresores y plasmaféresis, pero no se ha demostrado que mejoren el cuadro neurológico con excepción del síndrome de Lambert-Eaton, en el que la plasmaféresis ha mostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes, el síndrome opsoclono-mioclono que mejora en 2/3 de los niños afectados al tratarse con ACTH o corticoesteroides y casos aislados de degeneración cerebelar que han mejorado tras el uso de ciclofosfamida[47]. En cuanto se detecta el cáncer asociado al SNPN se indica el tratamiento de la neoplasia, ya sea quirúrgico, con radiación o quimioterapia. Se han reportado casos en los que el cuadro neurológico mejora tras el tratamiento del cáncer, pero en general el pronóstico de los pacientes con SNPN no es favorable ya que usualmente al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes ha sufrido pérdida o daño neuronal irreversible[50].

CONCLUSIÓN

Los SNPN son manifestaciones remotas raras pero graves de una variedad de tumores. Son clínicamente heterogéneos y suelen ser diagnosticado sobre la base de la detección de autoanticuerpos neuronales paraneoplásicos circulantes y/o un tumor subyacente. En los últimos años, se ha realizado un gran esfuerzo en la demostración del papel de los anticuerpos específicos, en especial de los ANA, como posibles marcadores de pronóstico, así como PCA-2, especialmente para CCPP, que son los más frecuentes que traen consigo complicaciones potencialmente fatales. Sin embargo, falta ampliar mucho más el campo de investigación neuroinmunológica con respecto a los SNPN, ya que es un tema de suma importancia el cual no cuenta con suficientes publicaciones o actualizaciones recientes, lo que es una limitación considerable para estar a la vanguardia sobre los avances en cuanto a su diagnóstico, tratamiento o nuevos autoanticuerpos para su detección. A pesar de ello, solo el futuro probará si esta recomendación ayudaría a fomentar la profundización en las investigaciones sobre de los SNPN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chávez M, Gregor M, Carrillo FJO, et al. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. Rev Inst Nac Cancerol (Méx.) 2000;46(4):281-9.
2. Hernández LMC, del Tánago PGG, González MR, et al. Síndromes paraneoplásicos. Panorama actual del medicamento 2019;43(425):760-6.
3. Pascual FH, Monteiro GC, et al. Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado 2019;12(78):4616-29.
4. Erro-Aguirre ME, Maisterra-Santos O, Gallego-Culieré J. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. Medicina Clínica 2005;125(14):543-547.
5. Rubio MB. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. Síndromes paraneoplásicos. Grupo Español Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI) 2012 (8):78-90.
6. Henry K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. Seminars in diagnostic pathology. WB Saunders 2019;36(4):204-10.
7. Varki A. Trousseau's syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2007;110(6):1723-9.
8. Oppenheim H, et al. Über Hirn symptom bei Carcinomatose ohne nachweisbare Veränderungen im Gehirn. Charité-Annalen (Berlin) 188813: 335-344..
9. Guichard, A., Vignon, G. La polyradiculonévritecancéreusemétastatique; paralysies multiples des nerfs craniens et rachidiens par généralisationmicroscopique d'un épithélioma du colutérin. Journal de medecine de Lyon, 30(700): 197-207. 1949.
10. Darnell RB, & Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. New England Journal of Medicine 2003;349(16):1543-54.
11. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 11(2): 73-87. 1948.
12. Brierley JB, Corsellis JAN, et al. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. Brain, 83(3): 357-368. 1960.
13. Darnell RB, &Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. Seminars in oncology, 33(3): 270-298. 2006.
14. Sculier J-P, Feld R, Evans WK, et al. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. Cancer, 60(9): 2275-2283. 1987.
15. Levy Y, Afek A,et al. Malignant thymoma associated with autoinimune diseases: a retrospective study and review of the literature. Seminars in arthritis and rheumatism, 28(2): 73-79. 1998.
16. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 37(S1): 32- 42. 1995.
17. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: a prospective study. Neurology, 85(3): 235-239. 2015.
18. Oppenheim, H., et al. Uberhimsyptomebeicarcinomatoseahnenachnusbare. VeranderungenimGehirm.Chatrie-Annalen, 13: 335-337.1888.
19. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: At the Intersection of Cancer,Immunity, and the Brain. Proceedings of the National Academy of Sciences, 93(10), 4529-4536. 1996.
20. Dropcho EJ. Neurologic paraneoplastic syndromes. Journal of the neurological sciences, 153(2), 264-278. 1998.
21. Moll JWB, Antoine JC, Brashear HR, et al.Guidelines on the detection of paraneoplastic anti-neuronal-specific antibodies: report from the workshop to the fourth meeting of the international society of neuro-immunology on paraneoplastic neurological disease, held October 22-23, 1994, in Rotterdam, the Netherlands. Neurology, 45(10): 1937-1941. 1995.
22. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, et al. Neuronal uptake of anti-Hu antibody, but not anti-Ri antibody, leads to cell death in brain slice cultures. Journal of neuroinflammation, 11(1): 1-15. 2014.
23. Greenlee JE, Parks TN, Jaeckle KA. Type IIa ('anti-Hu') antineuronal antibodies produce destruction of rat cerebellar granule neurons in vitro. Neurology, 43(10):2049–2054.1993.
24. Dalmau J, Graus F, Cheung NKV, et al. Major histocompatibility proteins, anti-Hu antibodies, and paraneoplastic encephalomyelitis in neuroblastoma and small cell lung cancer. Cancer, 75(1): 99-109. 1995.
25. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, et al. Purkinje cell death after uptake of anti-Yo antibodies in cerebellar slice cultures. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 69(10), 997-1007. 2010.
26. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, et al. Anti-Yo antibody uptake and interaction with its intracellular target antigen causes Purkinje cell death in rat cerebellar slice cultures: a possible mechanism for paraneoplastic cerebellar degeneration in humans with gynecological or breast cancers. PLoS One, 10(04):e0123446. 2015.
27. Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition. Brain, 133(11):3166–3180. 2010.
28. Werner C, Pauli M, Doose S, et al. Human autoantibodies to amphiphysin induce defective presynaptic vesicle dynamics and composition. Brain, 139(2):365–379. 2016.
29. Hansen N, Grünewald B, Weishaupt A, et al. Human Stiff person syndrome IgG-containing high-titer anti-GAD65 autoantibodies induce motor dysfunction in rats. Experimental neurology,239:202–209. 2013.
30. Suero GO, Sola-Valls N, Escudero D, et al. Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti-Ma y anti-Ma2.Neurología, 33(1):18-27. 2018.
31. Seluk, Lior,Taliansky A, Yonath H, et al. A large screen for paraneoplastic neurological autoantibodies; diagnosis and predictive values. Clinical Immunology,199: 29-36. 2019.
32. Williams JP, Carlson NG, Greenlee JE. Antibodies in Autoimmune Human Neurological Disease: Pathogenesis and Immunopathology. Seminars in Neurology, 38(3): 267–277. 2018.
33. Dalmau J, Gleichman, AJ, Hughes EG, et al. Anti- NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. The Lancet Neurology, 7(12): 1091-1098. 2008.
34. Hoftberger R,Van Sonderen A, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. Neurology,84(24): 2403-2412. 2015.
35. Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. Neurology,81(17): 1500-1506. 2013.
36. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects. Neurology, 90(22): e1964–e1972. 2018.
37. Graus F,Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti- Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain,124(6): 1138-1148. 2001.
38. Graus F, Delattre JY, Antoine JE, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 75(8): 1135-1140. 2004.
39. De Graaff E, Maat P, Hulsenboom E, et al. Identification of delta/notch- like epidermal growth factor- related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. Annals of neurology, 71(6): 815-824. 2012.
40. Dalmau J, Graus F, Posner JB, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain, 127(8): 1831-1844. 2004.
41. Pittock SJ, Lucchinetti CF, & Lennon VA. Anti- neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 53(5): 580-587. 2003.
42. Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, et al. SOX antibodies in small- cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. Journal of Clinical Oncology, 27(26): 4260-4267. 2009.

43. Graus F, Dalmou J, Rene R, et al. Anti- Hu antibodies in patients with small- cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. Journal of Clinical Oncology, 15(8): 2866-2872. 1997.
44. De Vita VT, Hellman S, & Rosenberg SA. Cancer, Principles and Practice of Oncology.6ª edición.Filadelfia.Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2000.
45. López-Riverol O, Camacho-Limas CP, & Gerson-Cwilich R. Síndromesparaneoplásicos. Diagnóstico y tratamiento. Revista del Hospital Juárez de México, 83(1-2): 31-40.2016.
46. Díaz BC. Síndromes neurológicos paraneoplásicos (Parte I): Abordaje y características generales.Revista Mexicana de Neurociencia, 11(2): 150-159. 2010.
47. Dropcho EJ. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis and therapeutic options. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 37(S1): 102-113. 1995.
48. Rees JH. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 75(suppl 2): ii43-ii50. 2004.
49. Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. Current oncology reports, 20(11): 1-11. 2018.
50. Lang B, & Vincent A. Autoimmunity to ion-channels and other proteins in paraneoplastic disorders. Currentopinion in immunology, 8(6): 865-871. 1996.

DERMATITIS DE CONTACTO ALÉRGICA POR PARABENOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

Allergic contact dermatitis due to parabens. On the subject of a case

Birro ML[1], Marchena MX[1], Martínez JM[1], Saleme Y[1]

RESUMEN

Contexto. Los Parabenos son ésteres del ácido parahidroxibenzoico, ampliamente utilizados como conservantes en múltiples productos alimentarios, farmacéuticos y cosméticos, raramente causan reacción cutánea, sin embargo en pacientes predispuestos pueden ser la génesis de cuadros de dermatitis.
Caso clínico. Se trata de paciente masculino de 11 años de edad con múltiples episodios de eczema posterior a diversas medicaciones tópicas usadas para manejo de lesiones cutáneas y óticas, quien por empeoramiento secundario requirió tratamiento en ámbito hospitalario por celulitis; fue derivado al Servicio de Alergia del Hospital J.M. Ramos Mejía bajo sospecha de eczema por contacto, donde realizaron pruebas cutáneas con los fármacos sospechosos; el estudio de inmunidad tardía reflejó positividad para las medicaciones que contenían lidocaína, sin embargo, esta fue descartada como etiología por obtener resultados negativos con los fármacos por separado. Finalmente se realizó test alergológico para excipientes, encontrando positivas las pruebas de inmunidad celular para parabenos, confirmando el diagnóstico de dermatitis alérgica de contacto por parabenos.
Conclusión. Dada la gravedad de síntomas y el proceso diagnóstico, consideramos interesante el caso presentado e instamos a considerar los parabenos como agente causal de reacciones de hipersensibilidad tardía.

Palabras claves: parabenos, dermatitis, alergia por contacto, test de parches.

ABSTRACT

Background. Parabens are esters of parahydroxybenzoic acid widely used as preservatives in multiple foods, pharmaceutical and cosmetic products, they rarely cause skin reaction, however in predisposed patients they can be the genesis of dermatitis.
Case report. This is an 11-year-old male patient with multiple episodes of eczema after various topical medications used to manage skin and ear lesions, who, due to secondary worsening, required hospital treatment for cellulitis; He was referred to the allergy service of the J.M. Ramos Mejía under suspicion of contact eczema, where were performed skin tests with the suspected drugs; the late immunity study showed positivity for medications containing lidocaine, however this was ruled out as an etiology due to negative results with the drug alone. Finally, an allergological test was performed for excipients, finding positive the cellular immunity tests for parabens, confirming the diagnosis of allergic contact dermatitis due to parabens.
Conclusion. Given the severity of symptoms and the diagnostic process, we consider the case presented interesting and urge to consider parabens as a causal agent of delayed hypersensitivity reactions.

Keywords: parabens, dermatitis, allergic contact, patch test.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(3):116-118

INTRODUCCIÓN

Los parabenos son ésteres del ácido parahidroxibenzoico (metil, etil, propil, bencil y butilparabenos), son ampliamente utilizados como conservantes por su actividad antimicrobiana y los podemos encontrar en múltiples productos alimentarios como preservativos, productos farmacéuticos como excipientes, y extensamente en productos cosméticos, por lo que pueden generar sensibilización por diversas vías como la vía cutánea, aunque las reacciones generadas son poco frecuentes constituyendo entre el 1-2% de las reacciones asociadas a aditivos[3,8]. Los parabenos prácticamente no generan irritación en piel indemne, sin embargo, en piel lesionada pueden generar sensibilización por exposiciones repetidas[1,3], estando asociada la exposición a parabenos con la dermatitis atópica[5]. El tratamiento de sus reacciones se basa en la evitación y manejo sintomático con corticoides y antihistamínicos. Sin embargo, dada su baja prevalencia, puede llegar a representar un desafío diagnóstico y terapéutico si no se sospecha oportunamente como agente etiológico.

1. *Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia: secretaria@aaaeic.org.ar
Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.
Recibido: 01/09/2021 | Aceptado: 01/12/2021

PRESENTACIÓN DE CASO.

Paciente masculino de 11 años de edad con antecedente de múltiples episodios de reacción cutánea en distintas regiones corporales tratadas con medicación tópica, consistentes en edema, eritema y lesiones vesiculares, para los cuales requirió internación en uno de los cuadros; presentó su último episodio en agosto de 2019, el mismo inició con otalgia izquierda por lo cual consultó a guardia donde se indicaron gotas óticas. Vuelve a consultar dos días después por persistencia de dolor a lo que suma lesiones edematosas y eritematovesiculares con exudado seroso en pa-

Figura 1. Segundo patch test en antebrazos (1. Trimetropin sulfametoxazol, 2. Gentamicina, 3. Hidrocortisona y 4. Lidocaína).

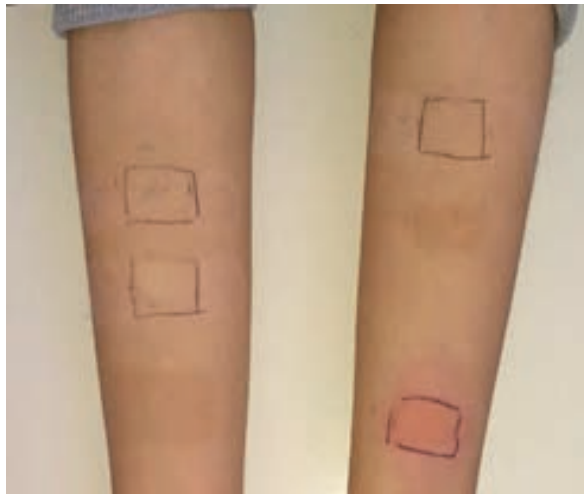


Figura 2. Lectura segundo patch test a las 48 horas, resultado positivo para 4) Lidocaina.

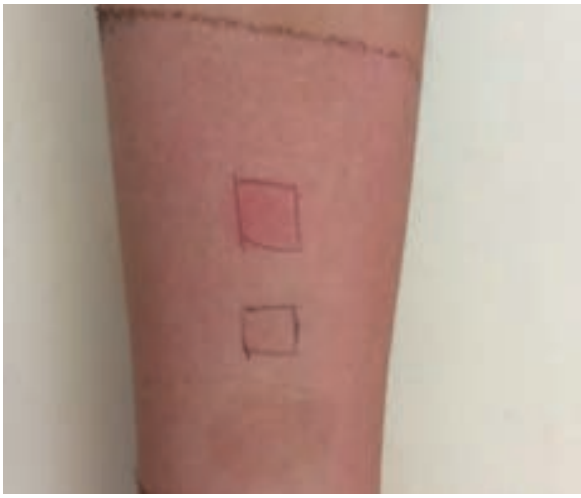


Figura 3. Lectura tercer patch test a las 48 horas en antebrazo izquierdo, resultado positivo a mezcla de parabenos.

bellón auricular izquierdo y eritema en mejilla y zona laterocervical izquierdas. Se inició manejo antibiótico con amoxicilina + ácido clavulánico vía oral, sin mejoría posterior a tres días, por lo cual se internó para manejo endovenoso con impresión diagnóstica de celulitis.

Dentro de los estudios realizados se encontró IgE elevada (1597 UI/ml) y eosinofilia leve (eosinófilos 781 K/µl - leucocitos 6510 K/µl), perfil inmunológico dentro de límites normales, hemocultivos negativos y resto de estudios sin hallazgos relevantes; el paciente evoluciona favorablemente luego de 4 días de internación, con disminución del edema y eritema, lesiones costrosas residuales y desaparición de lesiones vesiculares, se da el alta hospitalaria con impresión diagnóstica de dermatitis de contacto, con interconsulta por Servicio de Alergia e Inmunología.

El paciente ingresa por consulta externa al Servicio de Alergia e Inmunología con lesiones resueltas, madre refirió que la medicación aplicada fue: Otosporin L® gotas óticas (sulfato de polimixina B, sulfato de neomicina, hidrocortisona acetato, clorhidrato de lidocaína) y Platsul A® crema (sulfadiazina de plata, vitamina A, lidocaína). En otras ocasiones recibió: Paldar H® (mupirocina, hidrocortisona) y Gelbiotic plus® (ácido fusídico, betametasona).

Dadas las características retardadas del cuadro clínico se procede a realizar pruebas cutáneas de inmunidad celular con fármacos considerados sospechosos, con resultados positivos a parches de Otosporin L® (+++) y Platsul A® (++++); en una segunda instancia se realizaron parches a: 1. trimetropina sulfametoxazol, 2. gentamicina, 3. hidrocortisona y 4. lidocaína gel que contenía metil y propilparabeno en sus excipientes **(Figura 1)**, obteniendo resultado positivo a esta última (++++) **(Figura 2)**. Se manejaron las lesiones posteriores a los parches con corticoides hasta la resolución.

En el siguiente control se realizó *prick test* en antebrazo con lidocaína 50 mg/ml (sin parabenos), con control negativo (solución salina) y control positivo (histamina al 0,1%), obteniendo en la lectura a los 20 minutos resultados negativos para agente anestésico común en las medicaciones sospechosas, se obtuvo mismo resultado a pruebas intradérmicas, por lo cual se realizó parche con mezcla de parabenos (P-hidroxibenzoato de metilo, P-hidroxibenzoato de hidroxibenzoato de metilo, P-hidroxibenzoato de etilo, P-hidroxibenzoato de butilo y P-hidroxibenzoato de bencilo) contenidos en la medicación testeada inicialmente, Platsul A (nipagin y nipasol) y Otosporin L (metil-hidroxibenzoato) **(Figura 3)**, en el que se obtuvo resultado positivo (+++), con lo cual se

concluyó que los parabenos como agente oculto en los fármacos sospechosos fueron los responsables del cuadro clinico del paciente, confirmándose de esta manera el diagnóstico de dermatitis de contacto alérgica por parabenos. Se indicó la evitación de los productos que los incluyeran en el listado de ingredientes, con educación al paciente y familiares en la lectura de etiquetas.

DISCUSIÓN

Los parabenos son utilizados ampliamente en la industria farmacéutica, alimentaria y cosmética debido a sus propiedades como conservantes. Estos pueden ser etiquetados con múltiples nomenclaturas, por lo cual es imprescindible corroborar su presencia en dichos productos previo a establecer tratamientos en pacientes con alergia confirmada a excipientes, teniendo en cuenta que si bien tienen bajas tasas de sensibilización en productos cosméticos debido a su poca absorción percutánea[2], la sensibilización es mayor en productos farmacéuticos[3]. Los parabenos que han sido incorporados a preparaciones farmacológicas pueden precipitar reacciones anafilácticas en pacientes sensibilizados, generando reacciones inclusive con la primera exposición por reactividad cruzada con otros productos comerciales[7]; en nuestro caso, la reacción involucrada fue de tipo IV encontrando prueba cutánea intradérmica negativa con anestésico sin parabenos por lo cual se procedió a la realización del test de parche con mezcla de parabenos que mostró positividad. Sin embargo, creemos que en el Gelbiotic Plus®, que incluye en sus ingredientes dos parabenos, el corticoide de mediana potencia que contiene interfirió en el resultado negativo del respectivo test de parche, atribuyendo también a las concentraciones de parabenos incluidos en el mismo (propil y metilparabenos), teniendo en cuenta que en la mayoria de los preparados farmacológicos la concentracion es menor del 1% y que estos conservantes son incluidos en formulaciones orales con mayor frecuencia, aunque no se han reportado brotes de dermatitis con su ingestión[2,7]. Cabe resaltar que el compromiso cutáneo y los múltiples tratamientos parenterales para tratar los episodios y sus complicaciones tuvieron gran influencia psicológica en el paciente, el cual presentó cuadros de ansiedad y rechazo al personal de salud por lo que fue manejado interdisciplinariamente con pediatría, psicología y apoyo familiar.

Dado el curso y la gravedad de la sintomatología, así como el proceso diagnóstico, consideramos interesante el caso presentado, e instamos a considerar reacciones adversas a medicación tópica y sus componentes excipientes ante un proceso resolutivo tórpido, en pacientes con reacciones a medicamentos no relacionados entre sí y a tener en cuenta los parabenos como agente causal de reacciones tardías dermatológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). Food ChemToxicol 2005 Jul;43(7):985-1015. doi: 10.1016/j.fct.2005.01.020.
2. Fransway A, Fransway PJ, Belsito DV. et al. Parabens. Dermatitis 2019;30(1):3-31. doi: 10.1097/DER.0000000000000429
3. González-Muñoz P, Conde-Salazar L, Vañó-Galván S. Dermatitis alérgica de contacto a cosméticos. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2014;105(9):822-32, https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.018
4. Macy E, Schatz M, Zeiger RS. Immediate Hypersensitivity to Methylparaben Causing False-Positive Results of Local Anesthetic Skin Testing or Provocative Dose Testing. The Permanente Journal 2002;6(4):17-21.
5. Mitsui-Iwama M, Yamamoto-Hanada K, Fukutomi Y, et al. Exposure to paraben and triclosan and allergic diseases in Tokyo: A pilot cross-sectional study. Asia Pac Allergy. 2019 Jan 21;9(1):e5. doi: 10.5415/apallergy.2019.9.e5. PMID: 30740353; PMCID: PMC6365653.
6. Burbridge MA, Jaffe RA. Excipients in Anesthesia Medications, Anesthesia & Analgesia: May 2019;128(5):891-900. doi: 10.1213/ANE.0000000000003302
7. FarberMK, Angelo TE, Castells M,Tsen L. Anesthetic Management of a Patient with an Allergy to Propylene Glycol and Parabens, Anesthesia & Analgesia: March 2010 - Volume 110 - Issue 3 - p 839-842. doi:10.1213/ANE.0b013e3181cde5a5
8. Mowad CM. Allergic contact dermatitis caused by parabens: 2 case reports and a review. Am J Contact Dermat. 2000 Mar;11(1):53-6. doi: 10.1016/s1046-199x(00)90033-2. PMID: 10684390.
9. Dodge LE, Kelley KE, Williams LP, et al. Medications as a source of paraben exposure. Reproductive toxicology 2015;52:93-100. doi:10.1016/j.reprotox.2015.02.002
10. Dodge LE, Choi JW, Kelley KE, Herńandez-Diaz S, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to parabens in the U.S. population. Environmental research 2018;164:580-4. doi:10.1016/j.envres.2018.03.035

ASOCIACIÓN DE SÍNDROME PAPILLON-LÉFÈVRE CON RABDOMIÓLISIS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA: DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MOLECULAR EN UN PACIENTE LATINOAMERICANO

Papillon-Léfèvre syndrome associated with rhabdomyolysis and hypogammaglobulinemia: clinical and molecular diagnosis in a latinamerican patient

Manuela Olaya[1], Laura Torres-Canchala[2,3], Brenda Coll-Tello[4], Daniela Cleves[1,3], Paola Pérez[1,5], Jaime Patiño[1,5], Diego Medina-Valencia[1,6], Harry Pachajoa [2,7,8]

Palabras claves: Papillon-Léfèvre, genodermatosis, pediatría, hipogammaglobulinemia, rabdomiólisis.

Keywords: Papillon-Léfèvre, genodermatosis, pediatrics, hypogammaglobulinemia, rhabdomyolysis.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(3):119-122

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Papillon-Léfèvre (SPL) es una genodermatosis rara con herencia autosómica recesiva, con una prevalencia estimada de 1-4 casos por millón de personas[1,2]. La incidencia de SPL es mayor en países con altas tasas de endogamía, sin predilección por género[3,4]. Actualmente se desconoce la etiología, se ha asociado con enfermedades inmunes y genéticas[4,5]. El SPL se considera una enfermedad dentro de los Errores Innatos del Sistema Inmune, clasificado actualmente dentro del grupo de los Defectos Congénitos de Número o Función de los Fagocitos.

El SPL se caracteriza por hiperqueratosis palmoplantar, pérdida temprana de dientes primarios y permanentes e infecciones cutáneas piógenas frecuentes asociado a hiperhidrosis, calcificaciones intracraneales y retraso en el desarrollo neurológico[5-7]. Las manifestaciones clínicas comienzan a los 2 años de vida con pérdida temprana de los dientes temporales, mientras que los dientes permanentes suelen erupcionar con problemas periodontales graves a pesar del tratamiento, con pérdida en la adolescencia[7]. Es una patología poco frecuente, encontrando en la estadística de LASID para diciembre de 2020 solo 2 pacientes reportados. Igualmente se encontraron dos reportes en Latinoamérica 1 en Colombia y otro en Costa Rica, ambos por su compromiso dentario.

Describimos el caso de un paciente de 11 años con diagnóstico genético de SPL asociado a rabdomiólisis e hipogammaglobulinemia.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 11 años, sin antecedentes familiares relevantes, los padres sin antecedentes de con-

1. *Servicio de Alergología e Inmunología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.*
2. *Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.*
3. *Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.*
4. *Universidad del Valle, Cali, Colombia.*
5. *Servicio de Infectología Pediátrica, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.*
6. *Servicio de Trasplante de Médula Ósea, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.*
7. *Servicio de Genética Clínica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.*
8. *Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad Icesi, Cali, Colombia.*

Correspondencia: Manuela Olaya. manuela.olaya@fvl.org.co
Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.
Recibido: 08/09/2021 | Aceptado: 01/12/2021

TABLA 1. Determinantes inmunológicos básicos.

Determinante inmunológico	Valor del paciente	Límites normales
IgG (mg/dl)*	933	1042-2134
IgM (mg/dl)*	131	122-364
IgA (mg/dl)*	146	84-436
IgE (ui/ml)	562	0 - 200
IgG contra rubéola (mg/dl)	21.3	>10
IgG contra hepatitis B (mg/dl)	244	>2
CD3 (cél/m3)	1902	700-4200
CD4 (cél /m3)	865	300-2000
CD8 (cél /m3)	949	300-1800
CD19 (cél /m3)	402	200-1600
NK (cél /m3)	336	90-900
Basal sCKP (U/L)	98	32 - 294
Crisis sCKP (U/L)	35240	32 - 294

**Tablas de Inmunoglobulinas Séricas de Referencia en Colombia*[12]

sanguinidad, ni de áreas de endogamia. Durante la primera infancia desarrolló múltiples abscesos periodontales, con múltiples extracciones dentales y múltiples lesiones cutáneas localizadas en tronco y extremidades tratadas como molusco contagioso (**Figura 1**). Había presentado múltiples episodios de neumonía severa, que requirieron varias hospitalizaciones, en dos de ellas se aisló *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

A los 10 años consultó por vómitos persistentes, mialgias, astenia, fatiga y adinámica marcada. La creatinin fosofoquinasa sérica fue 35.000 U/l. Se manejó como rabdomiólisis grave. Se descartaron enfermedades metabólicas, autoinmunes y fibrosis quística. Los estudios de inmunidad evidenciaron en repetidas ocasiones hipogammaglobulinemia a expensa de IgG, con respuesta vacunal proteica normal, linfoproliferación a mitogenos de PHA normal, respuesta vacunal polisacárida a neumococo basal baja para la edad y con duplicación del 85% posvacunal, con determinación de **la explosión** respiratoria de los granulocitos normal. Se realizó biopsia de músculo debido a los eventos de rabdomiólisis que resultó normal.

Sospechando un síndrome de hiper IgE, se estudiaron STAT 3 y DOCK 8, que se encontraron sin alteraciones. Se realizó secuenciación y análisis de exoma de paciente y padres (trío) que mostró dos variantes en el gen *CTSC*; *CTSC* (NM_001814.6): c.706delG (p.Asp236ThrfsTer32) heredado de la madre; esta es una variante de cambio de marco, actualmente está clasificada como "patogénica" de acuerdo con *The American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (PVS1, PM2, PP3). La otra variante es *CTSC* (NM_001814.6): c.1201G > A (p.Glu401Lys) heredado del padre, es una variante por sentido erróneo. Se realizó análisis bioinformático de la variante y FATHMM clasificó la variante como "dañina", *PolyPhen-2*: "posiblemente dañina", mientras que *Mutation Taster* la clasificó como "causante de enfermedad". Actualmente se clasifica como de "significado incierto", de acuerdo con *The American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (PM2, PP2, PP3)" (**Tabla 1**)[8].

Se consideró que cumplía criterios para SPL dado a los antecedentes dentarios, de piel y la rabdomiólisis frecuente que se desencadenaba por cuadros virales no relevantes y lo evidenciado en estudios genéticos. Se decidió en junta médica multidisciplinaria iniciar manejo con inmunoglobulina humana endovenosa (IGIV). Tras el inicio de la reposición con IGIV ha presentado buena evolución clínica sin alteraciones cutáneas, disminución de infecciones virales y sin episodios de rabdomiólisis.

DISCUSIÓN

El síndrome de Papillon-Léfèvre (SPL) es una enfermedad rara con múltiples manifestaciones. Papillon y Léfèvre fueron los primeros en describirlo en 1924, Gorlin et al. agregaron la calcificación de la duramadre y la discapacidad intelectual al cuadro clínico, y Almuneef et al. reconocieron el absceso hepático como una complicación frecuente.[5,9] Describimos el primer caso de SPL asociado con rabdomiólisis e hipogammaglobulinemia.

Esta patología se encuentra en niños en zonas donde se practica la endogamia.[4,5] La variante patogénica en el gen *CTSC* es heterocigota compuesta, lo cual concuerda con que ambos padres proceden de diferentes regiones del país y no son consanguíneos.

La etiología de SPL es genética. Una variante patogénica en el gen que codifica *CTSC* se ha relacionado con SPL provocando una producción defectuosa de *CTSC*. El locus de esta mutación se ha descrito en el cromosoma 11q14-q21 y tiene una herencia autosómica recesiva. Se expresa en regiones epiteliales como palmas, plantas, rodillas y encía oral, así como en polimorfonucleares (PMN), macrófagos y precursores.[5] Hasta la fecha se han reportado más de 75 mutaciones en el gen *CTSC*.[5] En nuestro paciente encontramos dos variantes en el gen *CTSC; CTSC* (NM_001814.6): c.706delG (p.Asp236ThrfsTer32) heredado de la madre, y *CTSC* (NM_001814.6): c.1201G > A (p.Glu401Lys) heredado del padre. Una, reportada previamente; y la otra, como una nueva mutación. Aunque esta última variante ha sido clasificada como de significado incierto, pero va acompañada de otra variante patogénica, por lo que ambas variantes en el paciente se consideran causantes de enfermedad.[8]

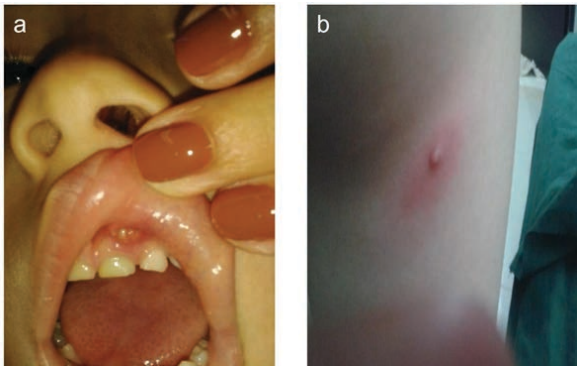


Figura 1. a) Lesión dentaria. b) Lesión en la piel del dorso a los 5 años de edad.

Clínicamente se caracteriza por lesiones dermatológicas, principalmente queratosis palmoplantar.[5-7] Otros sitios que pueden verse afectados, las uñas pueden presentar surcos transversales y fisuras.[5-7] Estas lesiones suelen aparecer alrededor de los 2 años y empeorar con el frío.[5-7] En nuestro paciente no hubo queratosis característica que sugiriera SPL. Presentó lesiones cutáneas sobre el tronco y las extremidades tratadas como molusco y abscesos cutáneos que se desarrollaron alrededor de los 5 años. Estas infecciones piógenas también se han descrito en otros casos de SPL y se han atribuido a una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas.[5–7]

Otra característica clínica del SPL es la periodontitis,[7] aparece aproximadamente a los 3 años.[7] La erupción de los dientes temporales avanza normalmente, en algunos casos puede ocurrir microdoncia o formación incompleta de la raíz, también pueden presentar una inflamación gingival grave después de la destrucción periodontal que conduce a la pérdida de la dentición temporal.[7] Nuestro paciente igualmente presentó abscesos dentales y requirió de múltiples extracciones dentarias a los 4 años de edad (**Figura 1**).

Hasta la fecha no ha habido asociación entre hipogammaglobulinemia o rabdomiólisis y SPL. La hipogammaglobulinemia no se asocia con susceptibilidad a caries, gingivitis o periodontitis. Por tanto, esto podría ser un hallazgo incidental en este paciente o haber sido simplemente transitorio, pero dado que ha presentado mejoría clínica y no recaída de sus cuadros de rabdomiólisis, se ha continuado con la reposición de IGIV.

Entre los diagnósticos diferenciales es importante descartar el síndrome de Haim Munk (HMS), una variante alélica de SPL, además de queratodermia palmoplantar y la periodontitis, donde los pacientes suelen presentar aracnodactilia, acroosteólisis y deformidad de las falanges de la mano, las cuales no se han observado en nuestro paciente.[10]

Nuestro caso refleja la importancia del estudio genético para un diagnóstico preciso y adecuado de una patología tan poco frecuente. Estos casos muestran como es más costo efectivo el realizar secuenciación por exoma completo y no la secuenciación por paneles de Inmunodeficiencias Primarias, dado que muchos genes aun no son incluidos en estos últimos

El manejo de SPL requiere un enfoque multidisciplinario. Hasta la fecha no existe una guía para el manejo específico de pacientes con SPL y los síntomas se tratan de forma independiente. Las manifestaciones cutáneas se tratan tanto con emolientes como con ácido salicílico y urea.[4,5,7] Ullbro et al. propusieron un protocolo para la terapia periodontal en pacientes con SPL.[7] Esto incluye retinoides orales, los cuales deben administrarse antes de la erupción de los dientes permanentes.[7] También se ha recomendado la extracción temprana de los dientes temporales y el tratamiento con antibióticos para prevenir la pérdida ósea y la bacteriemia y permitir la preservación de dientes permanentes.[7] En nuestro paciente, desde el inicio de IGIV ha permanecido sin infecciones virales ni rabdomiólisis ni daño dentario, mejorando así su calidad de vida.

CONCLUSIONES

El SPL es una enfermedad rara que puede resultar difícil de diagnosticar por el desconocimiento y la escasa información existente. Aunque el pronóstico de SPL puede mejorar si se diagnostica a una edad temprana, generalmente se necesitan años para poder dar un diagnóstico definitivo, lo que afecta el bienestar psicológico, social y estético del paciente a una edad muy temprana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh AP, Chaitra TR, Singh SP, Kulkarni AU. Initial expression of the Papillon-Lefèvre syndrome in consanguine family. BMJ Case Rep. 1–5 (2012) doi:10.1136/bcr-2012-006313.
2. Sreeramulu B, Shyam NDVN, Ajay P, Suman P. Papillon Lefèvre syndrome: Clinical presentation and management options. Clin Cosmet Investig Dent 2015;7:75-81 .
3. AIBarrak ZM, Alqarni AS, Chalisserry EP, Anil S. Papillon-Lefèvre syndrome: a series of five cases among siblings. J Med Case Rep 2016;10:1-6.
4. Dalgic B, Bukulmez A, Sari S. Eponym: Papillon-Lefevre syndrome. Eur J Pediatr 2011;170:689-91.
5. Silva TS, Lacerda PN, Editor D. Papillon-Lefèvre syndrome. An Bras Dermatol 2018;93:771-2.
6. Taiwo A, Soyele O. Papillon-Lefèvre syndrome: Clinical presentation and literature review. J Orofac Sci 2015;7:54.
7. Ullbro C, Crossner CG, Nederfors T, Alfadley A, Thestrup-Pedersen K. Dermatologic and oral findings in a cohort of 47 patients with Papillon-Lefèvre syndrome. J Am Acad Dermatol 2003;48:345-51.
8. Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17:405-24.
9. Almuneef M, Khenaizan S, Ajaji S, Al-anazi A. Pyogenic Liver Abscess and Papillon-Léfèvre Syndrome: Not a Rare Association 2003;111:85-8.
10. Janjua SA, Iftikhar N, Hussain I, Khachemoune A. Dermatologic, periodontal, and skeletal manifestations of Haim-Munk syndrome in two siblings. J Am Acad Dermatol 2008;58:339-44.

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@aaaeic.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@aaaeic.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 megapixeles 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 (Keywords). 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 presentaran de manera estructurada que contendrá:

Los fundamentos o antecedentes (en inglés, background), son una puesta al día del estado actual del problema o sea, cuál es el problema que lleva al estudio. El objetivo (en inglés, objective), define cuál es el propósito del estudio. El lugar de aplicación o marco de referencia (en inglés, setting), delimita el entorno de realización. El diseño (en inglés, design), es el tipo de estudio realizado. La población (pacientes o participantes) (en inglés, population), conforma el material. El método (en inglés, methods), es la forma en que se realizó el estudio. Los resultados (en inglés, results), deben incluir los hallazgos más importantes. Las conclusiones (en inglés, conclusion), deben estar avaladas por los resultados. Se debe hacer hincapié en aspectos u observaciones nuevas.

En atención a la brevedad del resumen, se escribirá en forma puntual más que narrada.

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

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

Texto.

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

Métodos. Se debe describir claramente la selección de los sujetos y sus características epidemiológicas. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante) y procedimientos que permitan reproducir los resultados. Proporcionar referencias de métodos acreditados incluidos los estadísticos. Describir brevemente los métodos no bien conocidos o aquellos que han sido modificados.

Se debe nombrar la autorización del comité de ética institucional que aplique y la concordancia con la Declaración de Helsinki en su última adaptación.

En el caso de ensayos con medicamentos, se debe aclarar la aplicación del ICH (International Conference in Harmony) y de la resolución ANMAT vigente a la fecha de realizado el estudio. Si se trata de animales, nombrar si se cumplieron normas institucionales, de consejos nacionales o de leyes nacionales que regulen el cuidado y uso de animales de laboratorio. Describir los métodos estadísticos para verificar los datos presentados. Describir todos los procedimientos: aleatorización, abandono de protocolos, software (ej.: epi info).

Resultados. Se cuantificarán y presentarán con indicadores apropiados de error (ej.: intervalos de confidencia). 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.