

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 55 - Número 3 - Año 2024



EDITORIAL

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Hipersensibilidad al látex

CASOS CLÍNICO

Manejo preoperatorio de una paciente con sospecha de alergia a la anestesia: un reporte de caso

ARTÍCULO DE ACTUALIZACIÓN

Guía de Actualización de Metodología Diagnóstica de Alergias Alimentarias

ARTÍCULO ORIGINAL

En época de medicina de precisión, para tratar asma neutrofílica, fibrosis pulmonar y artritis reumatoidea: naringina (¿o D'Artagnan? "uno para todos" *). Una mirada desde lo básico

Publicación Oficial de

AAeIC

Asociación Argentina
de Alergia e Inmunología Clínica



Sociedad Chilena
de Alergia e Inmunología



Sociedad Paraguaya
de Alergia, Asma e Inmunología

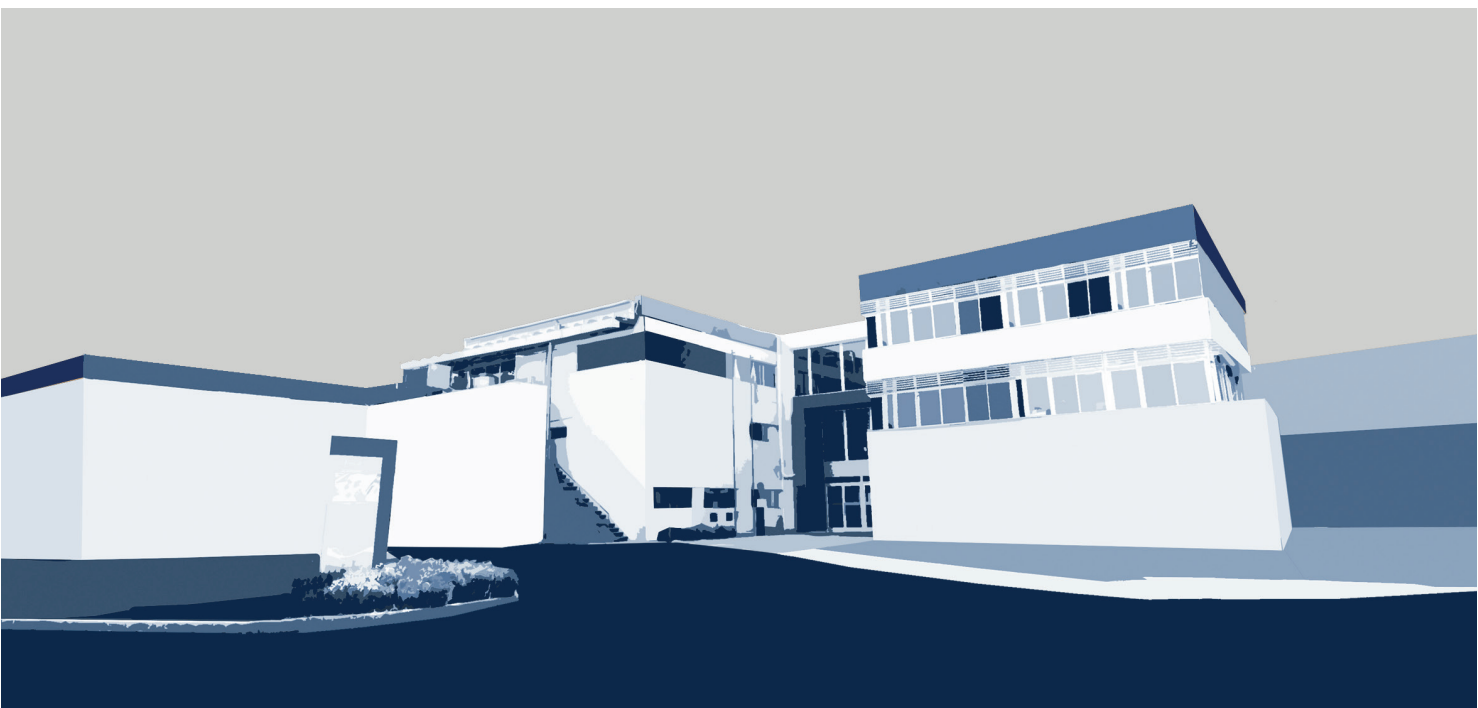


Sociedad Peruana
de Inmunología y Alergia



Sociedad Uruguaya
de Alergia, Asma e Inmunología

60
Años de compromiso
con la vida.



HEMODERIVADOS
LABORATORIO FARMACÉUTICO

UNC

www.unc-hemoderivados.com.ar
laboratorio@hemoderivados.unc.edu.ar





AAIC

Editores

Juan Carlos Muiño, Susana de Barayzarra

Editores Asociados

Adrián Kahn, Martín Maillo

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.594°
Afilada a la International Association of Allergy and Clinical Immunology y a la European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

Moreno 909 | (C1091AAS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Rep. Argentina
Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356 | Fax: +54-11-4334-7680
secretaria@aaaic.org.ar | aaaic@aaaic.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

EDITORIAL

Editorial

Juan Carlos Muiño

ARTÍCULO DE REVISIÓN

REVIEW ARTICLE

HIPERSENSIBILIDAD AL LÁTEX

Latex hypersensitivity

Amelia Zarauza

CASO CLÍNICO

CLINICAL CASE

MANEJO PREOPERATORIO DE UNA PACIENTE CON SOSPECHA DE ALERGIA A LA ANESTESIA: UN REPORTE DE CASO

Preoperative management of a patient with suspected allergy to anesthesia: a case report

Amelia Zarauza, Darío Colombaro

ARTÍCULO DE ACTUALIZACIÓN

UPDATE ARTICLE

GUÍA DE ACTUALIZACIÓN DE METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DE ALERGIAS ALIMENTARIAS

Update Guide to Diagnostic Methodology for Food Allergies

Natalia Petriz, Florencia Baillieau, Cecilia Cavallo, Karina López, María Eugenia Gervasoni, Paula Sarraquigne, Mauricio Colella, María Sol Reyes, Jorge Martínez, Paola Schmidt, Mónica Matta Ruffolo, Andrea Irene Mariño, Mercedes Lucero, Valeria Magalí Lisanti, Victoria Coomans, Silvana Monsell, Melisa Sabeh, Claudio Parisi; Comité de Alergia Alimentaria y Anafilaxia. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.

86 ARTÍCULO ORIGINAL ORIGINAL ARTICLE

EN ÉPOCA DE MEDICINA DE PRECISIÓN, PARA TRATAR ASMA NEUTROFÍLICA, FIBROSIS PULMONARY Y ARTRITIS REUMATOIDEA: NARINGINA (¿O D'ARTAGNAN? "UNO PARA TODOS" *). UNA MIRADA DESDE LO BÁSICO

87

In the era of precision medicine, to treat neutrophilic asthma, pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis: naringin (or D'Artagnan? "one for all" *). A look at the basics

Cosy Isasi S, de Barayazarra S, Vanoni S, Gómez RM, Cazaux A, Ordoñez M, Muiño JC

104 REGLAMENTO DE PUBLICACIONES RULES OF PUBLICATIONS

115

120

107

SUMARIO ANALITICO

Analytical summary

EDITORIAL

EDITORIAL

En este número desarrollamos temas fundamentales, como alergia al látex. Esta causa es un mimo que representa múltiples formas de presentación y además nos guía para interpretar las reacciones cruzadas que tiene el antígeno de látex en las diversas presentaciones: reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia, urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis y asma) y reacciones de hipersensibilidad retardada (dermatitis de contacto).

Juan Carlos Muiño

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

HIPERSENSIBILIDAD AL LÁTEX

La hipersensibilidad al látex constituye una problemática creciente, particularmente en grupos ocupacionales y pacientes de riesgo. Este trabajo realiza una revisión exhaustiva de la fisiopatología, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas de esta afección. La alergia al látex puede manifestarse mediante reacciones inmediatas mediadas por IgE (urticaria, angioedema, anafilaxia) o reacciones retardadas mediadas por linfocitos T (dermatitis de contacto).

Amelia Zarauza

CASO CLÍNICO

MANEJO PREOPERATORIO DE UNA PACIENTE CON SOSPECHA DE ALERGIA A LA ANESTESIA

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata durante la anestesia, especialmente aquellas mediadas por IgE, representan un riesgo significativo en el manejo perioperatorio. Este reporte presenta el caso de una paciente con antecedentes de alergia a la penicilina y sospecha de alergia a anestésicos, quien fue sometida a una evaluación preoperatoria mediante pruebas cutáneas específicas con dos paneles de alérgenos. Se incluyeron agentes como propofol, vecuronio y atracurio, entre otros. Los resultados revelaron sensibilización a múltiples relajantes musculares, con reacciones intradérmicas positivas y manifestaciones sistémicas controladas sin necesidad de epinefrina. La identificación temprana de sensibilidades específicas permitió ajustar el protocolo anestésico de manera segura, evitando el uso de agentes de alto riesgo. Este caso subraya la importancia de una evaluación exhaustiva y un enfoque multidisciplinario en el manejo de pacientes con sospecha de alergias múltiples, garantizando así la seguridad durante el acto quirúrgico.

Amelia Zarauza, Darío Colombaro

ARTÍCULO DE ACTUALIZACIÓN

GUÍA DE ACTUALIZACIÓN DE METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DE ALERGIAS ALIMENTARIAS

El diagnóstico de alergia alimentaria (AA) es "individual" y "específico" para cada paciente, con lo cual restringirse a un protocolo para su manejo pretende encasillar o generalizar los diferentes matices que presenta esta entidad. De todas maneras, debemos orientar la búsqueda del agente responsable de los síntomas, basándonos en evidencia científica que remarca que el diagnóstico se apoya principalmente en la historia clínica. La anamnesis debe ser dirigida en el contexto clínico y epidemiológico de la AA, abordando otros posibles diagnósticos diferenciales. El siguiente paso para arribar a un diagnóstico correcto, se obtiene seleccionando e interpretando adecuadamente los estudios complementarios, como el Test cutáneo de lectura rápida Skin Prick Test (SPT), mediciones de IgE específica (IgEs) para los alimentos desencadenantes de la reacción ante la sospecha de alergia alimentaria mediada por IgE.

Buscando la mayor especificidad y certeza diagnóstica, el gold standard es la confirmación con la prueba de provocación oral controlada o "desafío" (PPC), no siempre necesaria en casos de alergia IgE mediada que puedan poner en riesgo al paciente. **Natalia Petriz y cols.; Comité de Alergia Alimentaria y Anafilaxia. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.**

ARTÍCULO ORIGINAL

EN ÉPOCA DE MEDICINA DE PRECISIÓN, PARA TRATAR ASMA NEUTROFÍLICA, FIBROSIS PULMONAR Y ARTRITIS REUMATOIDEA: NARINGINA (¿O D'ARTAGNAN? "UNO PARA TODOS" *). UNA MIRADA DESDE LO BÁSICO

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias desencadenada principalmente por eosinófilos, basófilos, mastocitos y neutrófilos. El 50% de los casos pertenecen al fenotipo neutrofílico. La activación de neutrófilos implica la movilización de balsas en la membrana plasmática. La naringina (NGN), el glucósido natural de naringenina, tiene fuertes propiedades antiinflamatorias. Para saber si el efecto de NGN depende de una vía específica de señalización o de un proceso más inespecífico, simulamos cajas cúbicas con suspensiones de lípidos y con membranas enriquecidas con NGN, ambas construidas usando CHARMM-GUI, para probar la estabilidad estructural de y la miscibilidad de NGN en las membranas celulares.

Cossy Isasi S, de Barayazarra S, Vanoni S, Gómez RM, Cazaux A, Ordoñez M, Muiño JC

En este número desarrollamos temas fundamentales, como alergia al látex. Esta causa es un mimo que representa múltiples formas de presentación y además nos guía para interpretar las reacciones cruzadas que tiene el antígeno de látex en las diversas presentaciones: reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia, urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis y asma) y reacciones de hipersensibilidad retardada (dermatitis de contacto).

La prevalencia de la sensibilización al látex en la población general es de alrededor del 1%, y la atopia aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de sensibilización al látex. Es muy importante en grupos de riesgo, como meningocole, multiinterventidos y personal de salud (enfermeras, fisioterapeutas, médicos, bioquímicos y técnicos de laboratorio). Además de consideraciones sobre alergia oral con frutas y alimentos diversos, donde el látex tiene reacción cruzada. Todo este interesante planteo es realizado en el trabajo que la Dra. Zarauza y Dr. Colombaro, del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Agudos Argerich de la Ciudad de Buenos Aires.

Continuando con el estudio de alergia a drogas, los Dres. Zarauza y Colombaro presentan un caso de alergia a anestesia local. Los autores enfatizan la importancia de las pruebas cutáneas para desarrollar un esquema de prevención y tratamiento de las reacciones alérgicas a anestésicos locales, las que son capaces de poner en peligro la vida del paciente.

Otro aspecto a destacar en el conocimiento actual es el avance de la alergia a alimentos, que ha adquirido gran impacto sobre la especialidad alergia e inmunología y así sobre múltiples especialidades conexas. Aquí en este número presentamos las actualizaciones de las guías del Comité de Alergia a Alimentos, cuyas conclusiones son importantes tanto para el estudio como el tratamiento de pacientes que presentan probable alergia alimentaria. Por último, en este número incluimos un trabajo sobre la naringina. Esta es un glucósido de naringenina que ha demostrado ser y tener potente efecto antiinflamatorio que podría aplicarse en asma neutrofilica y en enfermedad autoinmune como artritis reumatoide.

Agradecemos las contribuciones realizadas por los diversos autores y por la profundidad de los temas tratados. Esperamos que este número impacte en la práctica diaria de la especialidad y de la medicina en general. Además, que sirva de estímulo para seguir buscando por el camino de investigar, ampliando nuestra base de nuevos conocimientos.

Dr. Juan Carlos Muiño

Editor de la revista Archivos de Alergia e Inmunología Clínica (AAeIC)

jcmuino@gmail.com

HIPERSENSIBILIDAD AL LÁTEX

Latex hypersensitivity

Amelia Zarauza

RESUMEN

La hipersensibilidad al látex constituye una problemática creciente, particularmente en grupos ocupacionales y pacientes de riesgo. Este trabajo realiza una revisión exhaustiva de la fisiopatología, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas de esta afección. La alergia al látex puede manifestarse mediante reacciones inmediatas mediadas por IgE (urticaria, angioedema, anafilaxia) o reacciones retardadas mediadas por linfocitos T (dermatitis de contacto). Entre los factores predisponentes destacan la atopia, la exposición ocupacional y las cirugías repetidas. Además, el síndrome de reactividad cruzada látex-frutas complejiza el diagnóstico y manejo de estos pacientes. Las estrategias diagnósticas incluyen pruebas cutáneas, determinación de IgE específica y, en casos seleccionados, pruebas de provocación. En cuanto al tratamiento, la evitación del alérgeno es fundamental, junto con la implementación de entornos libres de látex en ámbitos sanitarios. Se discuten también avances en inmunoterapia como opción terapéutica emergente. Este trabajo subraya la necesidad de una aproximación interdisciplinaria para abordar esta condición, así como la importancia de promover medidas preventivas y educación en los grupos de riesgo.

Palabras clave: hipersensibilidad al látex, alergia al látex, reacciones mediadas por IgE, dermatitis de contacto, reactividad cruzada látex-frutas, diagnóstico de alergia, prevención de alergias, inmunoterapia, grupos de riesgo, entornos libres de látex.

ABSTRACT

Latex hypersensitivity is an increasing concern, particularly among occupational groups and high-risk patients. This study provides a comprehensive review of the pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic methods, and therapeutic strategies for this condition. Latex allergy can present as IgE-mediated immediate reactions (urticaria, angioedema, anaphylaxis) or T cell-mediated delayed reactions (contact dermatitis). Predisposing factors include atopy, occupational exposure, and repeated surgeries. Moreover, the latex-fruit cross-reactivity syndrome adds complexity to the diagnosis and management of these patients. Diagnostic strategies encompass skin tests, specific IgE determination, and, in selected cases, provocation tests. Regarding treatment, allergen avoidance is essential, along with implementing latex-free environments in healthcare settings. Advances in immunotherapy as an emerging therapeutic option are also discussed. This paper highlights the need for an interdisciplinary approach to address this condition, as well as the importance of promoting preventive measures and education among at-risk groups.

Key words: latex hypersensitivity, latex allergy, IgE-mediated reactions, contact dermatitis, latex-fruit cross-reactivity, allergy diagnosis, allergy prevention, immunotherapy, high-risk groups, latex-free environments

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(3):87-103. <https://DOI.org/10.53108/AAIC/202403/0087-0103>

Contenido

Resumen

Abstract

1. Introducción

- 1.1 Definiciones
- 1.2 Reseña histórica
- 1.3 Clasificación taxonómica
- 1.4 Composición química del látex
- 1.5 Obtención del caucho

2. Alérgenos del látex

3. Epidemiología

4. Grupos de riesgo

- 4.1 Pacientes con mielomeningocele, anomalías urogenitales
- 4.2 Pacientes multioperados

4.3 Trabajadores sanitarios

4.4 Otros trabajadores expuestos al látex⁽¹⁹⁾

4.5 Pacientes con síndrome de alergia cruzada látex-frutas

5. Síndromes clínicos

5.1 IgE

5.2 Reacciones de tipo iv o retardadas, mediadas por células T

6. Diagnóstico

6.1 Pruebas cutáneas

6.2 Pruebas *in vitro*

6.3 Pruebas de provocación o desafío

6.4 Conclusiones

7. Tratamiento

8. Prevención

8.1 Prevención primaria

8.2 Prevención secundaria

9. Conclusiones

Bibliografía

I. INTRODUCCIÓN

I.1 DEFINICIONES

La alergia al látex se refiere a las reacciones de hipersensibilidad inmediata causadas por la exposición a productos que contienen látex, y a las reacciones de hipersensi-

Médica Pediatra. Especialista en Salud y Ambiente Especialista en Alergia e Inmunología. Médica de Planta del Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital de Agudos Dr. Cosme Argerich. Docente del Departamento de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de la Matanza. Subdirectora de la Carrera de Especialista en Alergia e Inmunología de la Facultad de Medicina de la UBA

Correspondencia: Amelia Zarauza secretaria@aaaaic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 16/05/2024 | Aceptado: 30/05/2024

bilidad retardada a los aditivos del látex^{1,2}. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I se producen por el reconocimiento de alérgenos proteicos del látex (HEVb) mediante IgE específicas^{1,3}. Las reacciones de hipersensibilidad retardada o tipo IV, en cambio, son mediadas por Linfocitos T previamente sensibilizados^{1,3}.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata: anafilaxia, urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis y asma.

Reacciones de hipersensibilidad retardada: dermatitis de contacto.

La prevalencia de la sensibilización al látex en la población general es de alrededor del 1%⁴.

La atopia aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de sensibilización al látex⁴.

El sexo femenino parecería tener más incidencia en este tipo de alergia⁴.

La prevalencia de alergia al látex es mayor en los llamados grupos de riesgos en comparación con la población general^{5,6}.

Se consideran grupos de riesgo: pacientes con mielomeningocele, pacientes multioperados, trabajadores de la salud, trabajadores de plantas de producción del látex, trabajadores de invernaderos, peluqueros, atópicos, y pacientes con alergia oral a frutas como la palta, el plátano, el kiwi, y la castaña (a través de un proceso de reacción alérgica cruzada, por homología estructural entre las proteínas del látex y las frutas)^{1,4,7}.

Principales cuestiones de la problemática de alergia al látex:

El aumento creciente de su prevalencia principalmente en países subdesarrollados.

El riesgo de sufrir reacciones potencialmente mortales.

Su presentación como enfermedad profesional.

La reactividad cruzada con alimentos.

Existen en la actualidad miles de productos que contienen látex, motivo por el cual la alergia al látex representa una problemática que debe tratarse en forma interdisciplinaria.⁴ Existen dos factores que predisponen al desarrollo de la alergia al látex: el tiempo y la frecuencia de exposición.⁶

1.2 RESEÑA HISTÓRICA

La explotación industrial del látex se remonta a 1839, gracias al descubrimiento accidental de la vulcanización por parte de Charles Goodyear: al calentar y agregar azufre al caucho natural, obtuvo un nuevo producto de gran elasticidad y termoestabilidad, que revolucionó la industria⁵. Este procedimiento de vulcanización le permitió obtener un producto resistente al calor, debido a la generación de enlaces cruzados entre las cadenas de poliisopreno, modificando un material termoplástico en un nuevo producto termoestable. (Los termoplásticos son moléculas bidimensionales que pueden ablandarse con el calor y volver a su estado inicial al enfriarse; en cambio, los plásticos termoestables son polímeros de red tridimensional

que no pueden moldearse por calentamiento)⁵. Debido a sus propiedades, crecieron en forma paulatina los diferentes usos de este material, en 1888 John Dunlop crea la rueda con cámara de goma y, en 1890, la Goodyear Rubber Company crea el primer guante de látex, mediante inmersión en moldes en látex líquido. Recién a partir de 1960, se extendió el uso generalizado de guantes de látex descartables, como prevención de infecciones⁵. Llegando a fines de los años 1980, la producción de guantes de látex y de preservativos aumenta bruscamente, debido a las recomendaciones internacionales para prevenir el contagio de infecciones virales, tales como el virus de la Hepatitis C y el Virus de la inmunodeficiencia adquirida⁸. El primer caso de alergia al látex fue descrito en Alemania en 1927. En la década del 60 aumentan los casos, produciéndose un incremento exponencial en la década del 80 debido a la simplificación de su producción a nivel industrial que permitió su venta masiva a nivel mundial, y también debido al aumento de la demanda de guantes de látex para evitar el contagio de enfermedades infecciosas⁵. Otro hecho que aumentó la exposición alérgica fue el reemplazo de talco por almidón para evitar la formación de granulomas, pero favoreciendo la dispersión del alérgeno. En torno a la década del 80, se producen numerosos casos de anafilaxia tanto en intervenciones quirúrgicas, como en prácticas radiológicas. Diez años después, la FDA elabora pautas de recomendación para disminuir la alergia al látex, retirando del mercado catéteres con balón para la realización de enemas, y promoviendo cambios en la fabricación del látex con la intención de reducir el contenido proteico de los guantes y disminuir su alergenidad⁵.

1.3 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

Árbol del caucho: *Hevea brasiliensis*.

Género: *Hevea*.

Familia: *Euphorbiaceae*.

Especie: *brasiliensis*.

Número nominal: 18974.

La IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) define al látex como "Toda dispersión coloidal de micropartículas de polímero en un medio acuoso."

Denominación común: Varía según el país o región:

En Argentina: árbol del caucho, seringa o jebe.

En Colombia: árbol del Pará o cauchotero del Pará.

En Brasil: árbol del caucho.

En México: árbol del hule.

1.4 COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL LÁTEX

El látex natural se compone de:

Agua: 55-65%

Polímeros de goma: 25-45%

Proteínas: 1-2%

Carbohidratos: 1-2%

Resto: lípidos, compuestos inorgánicos y aminoácidos. Su fórmula química corresponde al isopreno (C_5H_8). Existen dos formas isoméricas, que se diferencian en el tipo de unión, cis o trans, entre las unidades monoméricas del isopreno. La forma cis corresponde a la estructura química del caucho que se utiliza habitualmente (cis-1,4 poliisopreno). La forma trans corresponde a otros tipos de caucho de menor utilidad debido a que presentan propiedades diferentes¹⁰.

El látex natural es insoluble en agua, álcalis y ácidos débiles, y soluble en benceno, petróleo, hidrocarburos clorados y disulfuro de carbono. Con agentes oxidantes químicos se oxida rápidamente, pero con el oxígeno de la atmósfera la oxidación es mucho más lenta.

1.5 OBTENCIÓN DEL CAUCHO

El caucho natural, también conocido como hule o látex, se obtiene principalmente de la *Hevea brasiliensis*, también llamada Seringa, Árbol del Para o Árbol de la Fortuna, es una originaria de la región del Amazonas. Actualmente su mayor producción se centra en el sur de Asia. Es interesante aclarar que, si bien el origen del *Hevea brasiliensis* es de Sudamérica, más específicamente de la región Amazónica, debido al tráfico clandestino de las semillas durante el siglo XX, se introduce el caucho en Europa y más tarde en Asia, y es así como zonas del Sudeste Asiático llegan a constituirse como los principales productores del caucho, si bien existe actualmente también una producción importante en Sudamérica.

El látex se obtiene del árbol maduro, el cual requiere para su crecimiento, temperaturas entre 20 y 28°C y una altura máxima de 600 m sobre el nivel del mar. Llega a la madurez alrededor de los 5-10 años, a partir de ese lapso, se puede obtener el látex, un producto en forma de suspensión acuosa de aspecto lechoso, el cual circula por debajo de la corteza por un sistema de conductos.

El método de obtención consiste en realizar cortes en forma diagonal en la corteza del árbol, de esta forma la savia o látex cae espontáneamente en un balde recolector. Una vez recolectado, se le agregan conservantes y estabilizantes para evitar la tendencia natural del látex a solidificarse o coagularse.

Los productos derivados del látex se obtienen mediante la concentración del látex y la obtención del caucho natural seco:

Concentración del látex: a través de cortes diagonales en la corteza del árbol, se recolecta el látex y se almacena en su forma líquida. Luego se centrifuga, hasta alcanzar un 60% en seco y se añaden diferentes aditivos (agentes causales de la hipersensibilidad de tipo IV de la clasificación de Gell y Coombs). Se eliminan glúcidos y ciertas proteínas, pero se retienen otras proteínas que son las que frecuentemente se asocian a reacciones alérgicas, más específicamente a reac-

ciones de hipersensibilidad de tipo I. Con este material se fabrican guantes, preservativos, globos y catéteres.

Obtención del caucho natural seco: para obtener esta forma del látex es necesario coagularlo, reduciendo su pH por adición de ciertos ácidos, como el acético o el fórmico, obteniendo látex en forma de balas de goma o láminas. A través de diferentes etapas, como la adición de aditivos o malaxado; el moldeo y la vulcanización, se desnaturalizan las proteínas y disminuye su contenido proteico en comparación al producto inicial, siendo este producto menos alergénico que el producto anterior. Con este tipo de látex se fabrican; tapones de viales, mascarillas, émbolos y cánulas.

Objetivo

Mediante búsqueda bibliográfica, realizar una revisión de la información actualizada sobre alergia al látex, incluyendo la fisiopatología, la clínica, la metodología diagnóstica y el tratamiento.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en libros médicos, revistas publicadas en la web, utilizando base de datos PubMed, biblioteca virtual de la salud y también en la base de datos Medline. Palabras claves utilizadas: alergia, hipersensibilidad, látex. Método: revisión bibliográfica.

2. ALÉRGENOS DEL LÁTEX

A través de diversos estudios de exploración del proteoma del látex de *Hevea brasiliensis* y de sus alérgenos ocultos, se han identificado a la fecha 15 alérgenos del látex, reconocidos de acuerdo con el Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (UISI), el cual los designa de la siguiente forma:

- Con las tres primeras letras correspondientes al género (Hev)
- La primera letra de la especie (b)
- Un número que corresponde al orden de identificación y caracterización del alérgeno.

Hev b1: Factor de elongación del látex REF; se trata de una proteína pequeña (14 kDa). Alérgeno mayoritario en pacientes con mielomeningocele, y minoritario en trabajadores sanitarios y otros alérgicos al látex. Presenta homología parcial con la papaína (podría dar lugar a reacciones cruzadas con la papaya). La biodisponibilidad por vía inhalada es muy baja. La prevalencia de sensibilización 54-100% en pacientes con mielomeningocele, y 13-32% en trabajadores sanitarios.

Hev b2: También conocida como B-1,3-glucanasa, es una proteína básica de 34-36 kDa. Perteneció al grupo 2 de proteínas relacionadas con la patogenia (PR-2), es una

proteína de defensa de las plantas. La prevalencia de sensibilización varía del 4-31%, según la zona geográfica, lo que lo sitúa como un alérgeno relevante pero no mayoritario.

Hev b3: Es una proteína homóloga del REF (factor de elongación), es una proteína 24-27 kDa de peso molecular, con homología parcial con Hev b1, es un alérgeno mayoritario en los pacientes con mielomeningocele. En los pacientes con mielomeningocele la prevalencia es del 77-100%. En trabajadores sanitarios la prevalencia es del 7 al 32%, existiendo una correlación con Hev b 1, por reactividad cruzada entre Hev b1 y Hev b3 ya demostrada.

Hev b4: Es una proteína con microhélice, constituye un complejo proteico de peso molecular elevado (uno de sus componentes es una glucosidasa). Si bien hay controversia entre los resultados obtenidos de diversos estudios, *in vitro* parecería tener una prevalencia del 30 al 77% tanto en trabajadores sanitarios como en pacientes con mielomeningocele. Por prueba cutánea con Hev b4 natural, se observó una prevalencia en trabajadores sanitarios del 39%. Por todo lo expuesto anteriormente se considera un alérgeno relevante.

Hev b5: También llamada proteína ácida, es una proteína de 16 kDa de peso molecular, se desconoce su función, fue descubierta al mismo tiempo por dos grupos de investigación. Se encuentra en el 92% de los trabajadores sanitarios y el 56% de los pacientes con mielomeningocele. Por pruebas cutáneas se demostraron prevalencias de sensibilización por encima del 60%. Muestra homología parcial con una proteína ácida del kiwi, pero en regiones alejadas, por lo cual se discute su reacción cruzada. Es uno de los alérgenos más importantes del látex.

Hev b6: La proheveína o Hev b6.01, es un precursor, presenta dos dominios:

- Aminoterminal (4,7 kDa), conocido como heveína o Hev b6.02, en este dominio se encuentran los epítopes más importantes.
- Carboxiloterminal (14 kDa), conocido como Hev b6.03.

Tiene función de defensa, presenta homología con la aglutinina del germen de trigo y con las proteínas PR3 y PR4. Es un alérgeno mayoritario en los trabajadores sanitarios, con prevalencias comprobadas del 40-88% en personal sanitario y del 30-69% en pacientes con mielomeningocele. La heveína muestra identidad de secuencia en un 50% con los dominios heveína aminoterminal de las quitinasas de frutos como la palta, el plátano, y la castaña. Se considera hasta la fecha el alérgeno más importante implicado en el síndrome de alergia a látex-frutas.

Hev b7: Es una proteína de 43 kDa de peso molecular, homóloga a la patatina; tiene una prevalencia del 23 al 45% del personal sanitario, por eso es considerada como un alérgeno relevante. Como se dijo anteriormente, presenta una homología del 50% con una proteína de la papa, la patatina (glicoproteína de almacenamiento de las Solanáceas, lo que explicaría la reactividad cruzada entre ambos).

Hev b8: Es la profilina del látex, presenta reactividad cruzada con las profilinas de las plantas. Es discutida la relevancia clínica de la detección de IgE antiprofilinas. Es conocida como un panalérgeno. Mediante pruebas cutáneas con Hev b8 recombinante se demostró una prevalencia del 3%, en pruebas *in vitro*, se encontró una prevalencia mayor, del 6 al 24%. Algunos pacientes sensibilizados a profilinas de pólenes muestran resultados positivos *in vitro*, por la reactividad cruzada con Hev b8, teniendo prueba cutánea con látex negativa y sin síntomas al exponerse al látex, esto abre la posibilidad de que sean falsos positivos debido a la ya mencionada reactividad cruzada entre las profilinas del látex y del polen.

Hev b9: Es una proteína de 51 kDa de peso molecular, con actividad de enolasa, su relevancia clínica es dudosa, fue identificada mediante la técnica de electroforesis y microsecuenciación de puntos proteicos reconocidos por IgE. Presenta homología parcial con enolasa de hongos, como el *Cladosporium* y *Alternaria*. Se identificó *in vitro* en el 14% de los pacientes alérgicos al látex.

Hev b10: Es una proteína de 26 kDa de peso molecular, fue descubierta junto con la Hev b9. Cumple la función de superóxido dismutasa. Presenta homología parcial con la dismutasa del *Aspergillus*, encontrándose reactividad cruzada entre ambas. Si bien se ha encontrado en el suero de algunos pacientes, como ocurre con la Hev b9, su relevancia clínica es dudosa.

Hev b11: es una quitinasa de clase I, cumple la función de defensa, pertenece al grupo PR-3 que ha sido identificado como un grupo de alérgenos responsables del síndrome látex-frutas. Se encuentra en el suero de los pacientes alérgicos entre 19-29%.

Hev b12: Es una proteína de transferencia de lípidos PTL. Las PTL son consideradas panalérgenos, encontrándose en los alimentos de origen vegetal, pertenecen al grupo PR-14. Parece ser que se encuentran principalmente en la zona del mediterráneo. Se han encontrado en el suero de los pacientes alérgicos al látex en un 24%. Según diferentes autores, se desconoce a la fecha, su reactividad cruzada con las frutas y otros alimentos.

TABLA 1. Nomenclatura de la OMS/ Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (UISI) / www.allergen.org

Alérgeno	Nombre bioquímico	MW (SDSPAG E)	Alérgeno alimentario	Fecha de creación	Última actualización
Hevb1	Factor de elongación del látex	14 kDa	No	2003-07-03	2010-04-29
Hevb2	beta-1,3-glucanasa	34 kDa	No	2003-07-03	2010-04-29
Hevb3	Proteína homóloga del REF Proteína pequeña de partícula de caucho	24 kDa	No	2003-07-03	2010-04-29
Hevb4	Complejomolecularcon microhélice Homologadelalecitina	53-55 kDa	No	2003-07-03	2010-04-29
Hevb5	Proteínaácida	16 kDa	No	2003-07-24	2010-04-29
Hevb6	PrecursordeHeveína	20 kDa	No	2003-07-24	2010-04-29
Hevb7	Proteína homóloga de la Patatina	42 kDa	No	2003-07-24	2010-04-29
Hevb8	Profilina	15 kDa	No	2003-07-24	2010-04-29
Hevb9	Enolasa	51 kDa	No	2003-07-24	2010-04-29
Hevb10	Superóxido dismutasa (Mn)	26 kDa	No	2003-07-24	2010-04-29
Hevb11	Quitinasasaclase I	30 kDa	No	2003-07-24	2010-04-29
Hevb12	Proteínadetransferencia de lípidos (LTP)	9 kDa	No	2003-07-24	2015-02-05
Hevb13	Esterasa Proteína precoz específica de nódulo (ENSP)	42 kDa	No	2003-07-24	2010-04-29
Hevb14	Hevamina	30 kDa	No	2010-07-30	2016-10-11
Hevb15	Inhibidor de Serina Proteasa	7.5 kDa	No	2014-04-24	2016-10-11

Hev b13: proteína precoz específica de nódulo ENSP, esta proteína fue caracterizada como el componente principal del látex que capta IgE en el rango de 42-46 kDa. Un estudio que utilizó Hev b13 como extracto natural en la prueba cutánea, halló sensibilizada al 63% de la población estudiada (personal sanitario). Es interesante destacar que tanto el Hev b13 como el Hev b2, han dado cifras altas de sensibilización por contaminación con el Hev b6, por eso al utilizar Hev b13 natural purificado, la prevalencia del reconocimiento cambiaría a un rango de entre el 17 y el 27%.

Hev b14: También conocida como hevamina. Es una proteína de 30 kDa de peso molecular, al igual que el Hev b11, pertenece al grupo de las quitinasas, tiene la función de defensa.

Hev b15: Es una proteína de 7,5 kDa de peso molecular, recientemente descubierta, tiene función de inhibidor de serina proteasa recombinante de unión a IgE. A la fecha, no se encuentran datos disponibles sobre su relevancia clínica (Tablas 1 y 2).

3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la alergia al látex ha ido en aumento en los países en vías de desarrollo por la mayor utilización de productos con látex, en España se mantiene la prevalencia en el tiempo, y en países como Estados Unidos, Canadá, Alemania y Finlandia que han podido establecer una legislación específica ha disminuido.

La prevalencia de alergia al látex en la población general no ha sido estudiada en forma sistemática, pero parece ser inferior al 1%.

La prevalencia de alergia al látex descrita en los trabajadores sanitarios varía en función de los métodos diagnós-

TABLA 2. Alérgenos del látex de relevancia clínica.

Alérgeno	Propiedad(10,13,14,15)
Hevb1-Hevb3	Alérgeno mayoritario en pacientes con mielomeningocele
Hevb5-Hevb6	Alérgeno mayoritario en trabajadores sanitarios
Hevb2-Hevb4-7-13	Alérgeno minoritario pero relevante en trabajadores sanitarios
Hevb6,02-Hevb7	Reactividad cruzada con frutas verificada Panalérgenos
Hevb5- Hevb8-Hevb12	Se cuestiona su reactividad cruzada con frutas (Hev b8: reactividad cruzada con polen) ¹⁵

tics utilizados. En general, las cifras oscilan entre el 2 y el 11% en Europa, llegando al 17% en Estados Unidos.

En relación con la posibilidad de padecer alergia al látex, el riesgo estimado en los trabajadores sanitarios es del 2,6 al 16,9%. En el personal de quirófanos la probabilidad es mayor.

Bousquet, Vanderplas y col, a través de un estudio de metaanálisis han descrito

una prevalencia de sensibilización al látex del 0,5 al 5% en la población general, de 2,5 al 13% en personal sanitario, y una prevalencia de alergia al látex del 4 al 5% en el personal sanitario, según sus cálculos, tres veces más frecuente que la alergia al látex en la población general.

En cambio, para Navarrete del Pino y Maryogas Costoya, la prevalencia de sensibilización en pacientes con mielomeningocele es del 32-64,5%, y la prevalencia en trabajadores sanitarios es del 2-11%.

La población más estudiada por alergia al látex son los pacientes con mielomeningocele, existen datos muy dispares de prevalencia de alergia en estos pacientes, en un rango del 10 al 67%.

En cuanto a la prevalencia de asma ocupacional en trabajadores sanitarios según Cabañes, Igea y col, es del 2,5

TABLA 3.

Prevalencia de sensibilización por grupos de riesgo	
Trabajadores sanitarios ^(6,19)	2-17%
Anestesiólogos ⁽⁵⁾	12,5%
Pacientes con mielomeningocele ⁽¹⁹⁾	32-64,5%
Multioperados ⁽¹⁹⁾	6%
Otros trabajadores expuestos al látex:	
Trabajadores de plantas de procesamiento/producción de látex ⁽²⁰⁾	6-11 %
Trabajadores de peluquería ⁽¹⁹⁾	10%
Trabajadores de limpieza ⁽¹⁹⁾	8%
Trabajadores de invernaderos ⁽⁴⁾	5%
Trabajadores de la construcción ⁽¹⁹⁾	6%
Población general ^(6,19)	0,3-1%

al 10%. (El látex se considera un alérgeno ocupacional y agente causal de asma en trabajadores de la salud).

Las manifestaciones respiratorias son una de las formas más frecuentes de presentación en el personal sanitario.

En 1997 Di Plácido y col. en el Servicio de Alergia del Hospital San Juan de Dios de La Plata, juntamente con la Cátedra de Inmunología de la Universidad de Ciencias Exactas, estudiaron un grupo de 27 niños con mielomeningocele del Servicio de Urología de ese hospital, de dicho estudio pudieron observar una prevalencia de hipersensibilidad al látex del 29%; similar a la informada a nivel internacional. (Tabla 3)

Este trabajo fue el único publicado en nuestro país, hasta el año 2015, donde Parisi y col. realizan en el Hospital Italiano de Buenos Aires, un estudio de prevalencia de sensibilización y alergia al látex en un grupo de 82 pacientes con mielomeningocele, observando una prevalencia de alergia al látex en esta población del 19,51% y que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta patología es el antecedente de haber sido sometido a más de 5 intervenciones quirúrgicas.

4. GRUPOS DE RIESGO (Tabla 3)

4.1 PACIENTES CON MIELOMENINGOCELE, ANOMALÍAS UROGENITALES

Los niños con espina bífida constituyen el grupo con mayor prevalencia de sensibilización al látex. Los principales factores de riesgo en estos pacientes son los antecedentes de atopia y el número de intervenciones quirúrgicas^{1,2,4,20}.

En un estudio realizado por Nieto, Mazón y cols. en pacientes con espina bífida, se encontró un 29% de sensibilizaciones al látex, y alrededor del 49% de estos pacientes eran asintomáticos. En este estudio, los factores de riesgo encontrados fueron la edad, el número de operaciones, los antecedentes de cateterización vesical intermitente previa y los antecedentes personales de atopia⁴.

4.2 PACIENTES MULTIOPERADOS

Las multioperaciones, tanto en niños como adultos, constituyen en sí mismas un factor de riesgo de sensibilización al látex, independientemente de la patología de base^{1,2}.

El riesgo es mayor cuando las intervenciones quirúrgicas se realizan en los primeros días de vida².

Degenhardt y cols. realizaron un estudio en 86 pacientes pediátricos, con antecedentes de cirugías gastrointestinales y/o urológicas. Observaron que más de 8 cirugías durante el primer año de vida incrementaban significativamente el riesgo de alergia al látex².

Estudios realizados en pacientes adultos con otras patologías diferentes al mielomeningocele demostraron que más de 10 cirugías incrementaban significativamente el riesgo de alergia al látex².

En el estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires, en pacientes con mielomeningocele, se observó que haber tenido más de 5 cirugías era un factor de riesgo asociado a la alergia al látex en dicha población. Estos resultados coinciden con un estudio similar realizado por Michael, Niggemann y col del Hospital infantil Charité de la Universidad de Humboldt, en Berlín, en 1996 en 159 pacientes con diagnóstico de mielomeningocele^{2,4}.

4.3 TRABAJADORES SANITARIOS

Como se dijo anteriormente, la prevalencia de alergia en este grupo varía según los autores, en un rango del 2 al 17%, siendo los más afectados el personal de quirófanos^{1,4,12}.

4.4 OTROS TRABAJADORES EXPUESTOS AL LÁTEX¹⁹.

Trabajadores de plantas de producción de guantes 6-11%;
Trabajadores de invernaderos que utilizan guantes de látex 5%;

Trabajadores de peluquerías 10%

Trabajadores de limpieza 8%;

Trabajadores de la construcción 6%

4.5 PACIENTES CON SÍNDROME DE ALERGIA CRUZADA LÁTEX-FRUTAS

La primera manifestación de alergia al látex puede ser una reacción adversa por la ingestión de palta, kiwi, plátano, castaña, banana, higo, tomate, papa o pimiento dulce⁶.

La prevalencia de la alergia alimentaria por reactividad cruzada frutas/látex va en un rango del 21% al 58%⁶.

Factores de riesgo individuales

Atopia. La atopia aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de sensibilización al látex. 1, 4, 12. El servicio de alergia Del Hospital San Juan de Dios de La Plata describió una prevalencia en atópicos alérgicos al látex del 18,6%².

Sexo femenino. El sexo femenino parecería tener más incidencia en este tipo de alergia, probablemente debido al hecho de que hay más mujeres trabajando en las poblaciones de riesgo descriptas^{6,12}.

Dermatitis de contacto preexistente en las manos.

Algunos autores señalan que un cuadro previo de dermatitis de contacto causada por los aditivos químicos del látex, pueden estimular la sensibilización mediada por IgE a las proteínas del látex. Sin embargo, no se puede asegurar que constituya un factor de riesgo independiente⁵.

Edad: El riesgo aumenta cuanto más tempranas son las intervenciones².

Factores genéticos. Rihs y cols. han realizado estudios sobre la relación entre los antígenos de la clase II del HLA y sus alelos en los pacientes sensibilizados al polipéptido Hev b 1 o heveína, uno de los alérgenos principales del látex: Rihs y cols. llevaron a cabo un análisis del polimorfismo del exón 2 del HLA-DRB1, 3, 4, 5 y del DQB1 en 51 pacientes alérgicos al látex y 90 pacientes pertenecientes al grupo control. De los datos obtenidos observaron un incremento de la frecuencia de los fenotipos DR4 y DQ8 en 35 pacientes sensibilizados al Hev b 1, a diferencia de los otros 16 que eran alérgicos al látex, pero no al Hev b 1, al igual que el grupo control. A partir de los datos obtenidos llegaron a la conclusión de que la predisposición génica tiene un rol preponderante en la sensibilización al látex⁵. Continuando con la misma línea de investigación, estos autores estudiaron un grupo de pacientes alemanes con mielomeningocele, sensibilizados (mediante IgE) al alérgeno Hev b 1, buscando una asociación similar a la encontrada en el estudio anterior a los alelos del HLA DRB104 (DR4) y DQB10302 (DQ8). No encontraron ninguna asociación significativa, concluyendo que el único factor importante en este grupo de pacientes era el número de intervenciones quirúrgicas previas. En los pacientes con mielomeningocele la sensibilización no estaría dada por su predisposición genética sino por la intensidad y frecuencia de la exposición. 5 Luego de los otros trabajos, deciden realizar un estudio similar en profesionales sanitarios alérgicos, encontrando exactamente la misma asociación que encontraron entre la respuesta IgE específica frente a Hev b 1 y el haplotipo DQ8-DR4⁵.

Blanco y cols. estudiaron un grupo de pacientes que presentaban el síndrome de alergia a látex y frutas, describiendo asociaciones significativas a alelos diferentes de la clase II; observando que el síndrome de alergia a látex y frutas se asocia a los alelos del HLA DQB10201, DRB10301 y DRB10901, y que la alergia al látex sin síndrome de alergia a las frutas se asocia a alelos diferentes (DQB10202, DRB10701 y DRB11101), teniendo estos últimos un factor protector frente a la sensibilización a las frutas⁵.

Brown y cols. también realizaron estudios en profesionales sanitarios sensibles al látex y encontraron una asociación significativa entre la alergia al látex y polimorfismos en:

- promotor de IL-13 en la posición 1055;
- promotor de la IL-18 en la posición 607;
- promotor de la IL-18 en la posición 656.

A partir de los datos obtenidos, llegaron a la conclusión de que la asociación entre los polimorfismos de estos promotores y la alergia al látex indicarían la posibilidad de un control génico en la inducción de la alergia al látex⁵.

5. SÍNDROMES CLÍNICOS

Son los cuadros clínicos que reproducen la hipersensibilidad tipo I (rinoconjuntivitis, asma, urticaria, angioedema, anafilaxia) y la hipersensibilidad tipo IV (dermatitis de contacto).

Fisiopatogenia

De acuerdo con su mecanismo fisiopatogénico, se dividen en inmunológicas (rinoconjuntivitis, asma, urticaria, angioedema, anafilaxia y dermatitis de contacto) y no inmunológicas (dermatitis irritativa) 1, 6, 19. Dentro de las mediadas por mecanismo inmunológico: (según la Clasificación de Gell y Coombs)

5.1 REACCIONES DE TIPO I O INMEDIATAS, MEDIADAS POR IgE

Es el tipo de reacción más grave y es la que produce mayor morbimortalidad. Las proteínas del Hev b actúan como antígenos, conduciendo al desarrollo de una respuesta de tipo Th2 y a la producción de anticuerpos IgE específicos²¹.

De esta forma, los antígenos Hev b acceden, aún en ausencia de daño tisular, a las células dendríticas que residen en las mucosas, las cuales inducen la diferenciación de los linfocitos TCD4+ vírgenes o naive, en un perfil Th2 y promueven la producción de anticuerpos IgE a través de los linfocitos B2. Estos anticuerpos se unirán, mediante su porción Fc, a los RFcE1 expresado en la superficie de mastocitos y basófilos²¹.

Ante una segunda exposición del individuo sensibilizado a las proteínas Hev b, éstas son reconocidas por los anticuerpos IgE unidos a la superficie del mastocito, induciendo el entrecruzamiento de los RFcE1, y la consiguiente activación y degranulación de los mastocitos y basófilos sensibilizados²¹.

Los mastocitos y los basófilos secretarán²¹:

- Mediadores inflamatorios preformados: histamina, serotonina, proteasas, heparina, peroxidasa, factores quimiotácticos para eosinófilos y neutrófilos.
- Mediadores inflamatorios neosintetizados: Interleucinas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 18, 21, 23; TGF- β ; IFN-tipo 1 e IFN γ ; TNF- α ; Quimiocinas: CCL1, CCL2, CCL3, CXCL8, CXCL10; Prostaglandinas, Leucotrienos, PAF; Factores de crecimiento: VEGF, NGE, FGF.

TABLA 4. Mecanismo fisiopatogénico.

	Inmunológico	No inmunológico
Agudas	Alergia tipo I (mediada IgE): Urticaria (local/general)	Dermatitis irritativa (fase aguda)
	Angioedema	
	Rinoconjuntivitis	
	Asma bronquial	
	Anafilaxia	
Crónicas	Dermatitis de contacto: tipo IV	Dermatitis irritativa cronificada
Mixtas	Dermatitis proteica: tipo I y tipo IV	
	Combinación de alergia inmediata y tardía, con episodios de reagudización	

Las liberaciones de estos mediadores inflamatorios darán lugar a reacciones de hipersensibilidad inmediata de diferente intensidad que van de la urticaria a la anafilaxia²¹.

Estos mediadores inflamatorios actuarán localmente a nivel tisular, y también a nivel celular sobre eosinófilos, linfocitos, neutrófilos, monocitos y plaquetas, ejerciendo un efecto amplificador de la respuesta²¹.

Histamina: produce sus efectos a través de cuatro receptores histaminérgicos: RH 1, RH 2, RH 3 y RH4, originando la contracción del músculo liso bronquial (broncoespasmo), la relajación del músculo liso vascular (hipotensión arterial), el aumento de la permeabilidad vascular (edema) y estimula las terminaciones nerviosas sensitivas (dolor)²¹.

También actúa sobre las células dendríticas, inhibiendo su capacidad de estimular la diferenciación de los linfocitos TCD4+ en un perfil Th1 y promueve su diferenciación a un perfil Th2²¹;

Prostaglandina D2 y LTC4: estimulan la vasodilatación, broncoconstricción y quimiotaxis de neutrófilos²¹;

Leucotrienos LTB4: Broncoconstricción persistente, estimula la secreción de moco y el aumento de la permeabilidad vascular²¹;

PAF: broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis de neutrófilos, eosinófilos y monocitos²¹;

IL-4: promueve respuestas Th2; 21 IL-5: promueve la producción, movilización y activación de eosinófilos²¹;

TNF- α : promueve efectos inflamatorios locales y sistémicos²¹.

5.2 REACCIONES DE TIPO IV O RETARDADAS, MEDIADAS POR CÉLULAS T

El mecanismo efector de la hipersensibilidad tipo IV responsable de la dermatitis alérgica de contacto, se produce por la activación de los linfocitos TCD8+ citotóxicos, sensibilizados a los aditivos del látex: oxidantes y aceleradores (derivados del tiuram, carbamatos, fenoles, benzotiazoles y aminos)²¹.

Los aditivos del látex se comportan como haptenos, debiendo unirse a proteínas de la epidermis para adquirir inmunogenicidad. A partir de sus residuos lipofílicos, atraviesan el estrato córneo de la piel, y mediante sus residuos electrofílicos interaccionan mediante enlaces covalentes con los residuos nucleares de las proteínas cutáneas²¹.

La respuesta TCD8+ citotóxica se produce por la captación del complejo hapteno-transportador por las células dendríticas de la piel, las cuales procesan y presentan el péptido antigénico a los linfocitos TCD8+ naive presentes en los ganglios linfáticos, promoviendo la diferenciación de los linfocitos naive en linfocitos TCD8+ efectores, y posterior producción de linfocitos TCD8+ de memoria y efectores²¹.

Estos linfocitos TCD8+ efectores infiltran la piel y mediarán el desarrollo de las lesiones, en respuesta a la reexposición al hapteno inductor²¹.

Ante una segunda exposición, la reacción se iniciará en las siguientes 48-72 horas con eritema, edema, vesículas, secreción serosa, xerosis, descamación y fisuras²¹ (Tabla 4).

La vía de ingreso y el tipo de tejido u órgano afectado determina el tipo de manifestaciones clínicas:

1. En piel: dermatitis irritativa, dermatitis de contacto, urticaria, angioedema

La piel es el órgano implicado con más frecuencia en las reacciones de hipersensibilidad al látex. Todas tienen en común el eritema pruriginoso, y puede ser seguido de exudado, descamación y de liquenificación cuando se cronifica⁵.

Dermatitis irritativa: se presenta con eritema, descamación y fisuras en el dorso de la mano. El lavado frecuente de manos, el sudor por la oclusión, y el pH alcalino del guante favorecen este cuadro¹⁹.

Dermatitis de contacto alérgica: se presenta con eritema, prurito y vesículas con costra en el dorso de la mano¹⁹.

Urticaria: se caracteriza por la aparición de habones o pápulas rosadas, de evolución fugaz y pruriginosa. Los habones son tumefacciones superficiales de la dermis. Es la reacción alérgica más frecuente referida por los pacientes alérgicos que usan guantes de látex^{3,12}.

Angioedema: es una lesión más profunda de la dermis o del tejido celular subcutáneo, siendo por lo general pálida, mal definida, dolorosa en lugar de pruriginosa y demora más en desaparecer¹².

2. En mucosa respiratoria, mucosa ocular y nasal: rinitis/conjuntivitis/asma

Puede presentarse como una rinitis (prurito nasal e hidrorrea), una conjuntivitis (prurito ocular y lagrimeo), o una crisis de asma (disnea y sibilancias) según sea la mucosa afectada, pudiendo manifestar uno o varios de estos síntomas^{6,19}. Una manifestación respiratoria ocupacional poco frecuente es la bronquitis eosinofílica por látex^{6,19}.

3. A nivel sistémico: anafilaxia, urticaria generalizada y angioedema

Anafilaxia

Según las manifestaciones clínicas se la ha caracterizado como: “Reacción alérgica generalizada, multisistémica, rápidamente evolutiva caracterizada por uno o más síntomas o signos de compromiso respiratorio y/o cardiovascular, y que también involucra a otros sistemas como la piel o el aparato gastrointestinal”²².

El látex es la segunda causa de anafilaxia intraoperatoria después de los relajantes musculares, seguida en tercer lugar por los antibióticos^{6,12}:

- relajantes musculares 54%,
- látex 22.3%,
- antibióticos 14.7%.

En la década del 90, la anafilaxia perioperatoria por látex alcanzaba valores cercanos al 12%, hasta el año 2001/2002, donde la cifra se eleva al 22.3%, manteniéndose posteriormente en una meseta hasta la fecha⁵.

Se presenta con prurito, urticaria, rinoconjuntivitis, angioedema, dificultad respiratoria e hipotensión, en forma inmediata tras el contacto con el alérgeno, a través de cualquier vía. La forma más común de presentación en los pacientes anestesiados es el colapso cardiovascular, aunque la erupción cutánea y el broncoespasmo también son frecuentes⁶.

Las reacciones al látex ocurren normalmente durante la fase de mantenimiento de la anestesia, a diferencia de los relajantes musculares y los opiáceos, en los cuales ocurre más frecuentemente en la fase de inducción⁶.

La mayoría de los casos de anafilaxia por látex han ocurrido en el transcurso de maniobras ginecológicas u obstétricas (parto vaginal-cesárea), cirugías intraabdominales y traumatológicas^{6,23}.

También se ha asociado a exposición inhalatoria, durante la realización de enemas baritados, en manometrías rectales, y también por la utilización de productos que contienen látex: globos, preservativos, material odontológico, equipos de pesca, alfombras de baño, colchones de aire, raquetas, pelotas y bolsas de agua caliente⁶.

Alergia alimentaria por reactividad cruzada frutas/látex

La reactividad cruzada entre látex y frutas se debe a la homología estructural entre las proteínas del látex y ciertas frutas como la palta, el plátano, el kiwi y la castaña principalmente, y con menos frecuencia: el higo, la nuez, la papaya, la banana, el tomate, y frutas de la familia de las rosáceas (la familia Rosaceae incluye a la manzana, pera, membrillo, durazno, damasco, ciruela, cereza, frutilla, almendra, mora, frambuesa.)^{19,24,25}.

Luego del contacto o la ingestión de las frutas pueden producirse desde un síndrome de alergia oral hasta un cuadro

TABLA 5. Síndrome látex/frutas

Asociaciones frecuentes y significativas	Plátano 24%
	Palta 24%
	Castaña 22%
	Kiwi 21%

Navarrete del Pino M, Maryogas Costoya R, PastorLuque V. Alergia al látex. *Revista Médica Jaen. Mayo 2010.*

de anafilaxia, no solo por la analogía comentada anteriormente sino también en aquellos casos en los cuales los antígenos del látex se mezclan con los alimentos, (por ejemplo, por manipulación de frutas y verduras con guantes de látex), comportándose como alérgenos ocultos y produciendo reacciones alérgicas secundarias a la ingestión del alimento^{6,19}.

La anafilaxia por reactividad cruzada frutas/látex es frecuente y puede ser la manifestación inicial⁶ (Tabla 5).

6. DIAGNÓSTICO

Para poder diagnosticar la alergia al látex se debe realizar un interrogatorio completo que nos permita identificar a los pacientes en riesgo^{6,12}.

Es importante tener en cuenta que ninguna de las pruebas diagnósticas que se mencionan brinda la posibilidad de realizar un diagnóstico completo por sí solas, es necesario interpretar los resultados en el contexto de la sospecha clínica de la alergia en forma conjunta con un interrogatorio exhaustivo y sugerente de alergia al látex¹².

Anamnesis

El primer paso es el interrogatorio exhaustivo, considerando los factores de riesgo anteriormente mencionados.

Si el interrogatorio y la clínica es sugestiva se debe complementar con pruebas *in vivo* e *in vitro*.

Según Kelly, Kurup y cols., a veces, a pesar de un interrogatorio exhaustivo, no se detecta a todos los pacientes que pueden ser alérgicos al látex¹².

Para el diagnóstico de alergia al látex se realizan las siguientes pruebas diagnósticas:

- Pruebas cutáneas
- Pruebas *in vitro*
- Pruebas de provocación controlada

6.1. PRUEBAS CUTÁNEAS

Prick test o prueba intraepidérmica: pueden realizarse de diferentes formas: con una muestra de la parte interna del guante, o con extractos del látex. Es un método rápido, tiene una sensibilidad y especificidad altas, cercanas al 100% con extractos adecuados⁵.

El inconveniente es que los extractos no están debidamente estandarizados⁵.

La eficacia diagnóstica es similar al usar las materias pri-

mas disponibles, ya sea látex natural con baja concentración de amoníaco o sin amoníaco, o extractos de látex, la diferencia radica en las diferentes mezclas de alérgenos utilizados¹².

“Parece ser que tanto al usar extractos de guantes de látex como látex natural en un Prick test, la especificidad y la sensibilidad son equivalentes. La combinación de tres alérgenos, Hev b 5, 6 y 7, mostró una sensibilidad del 93% con una especificidad del 100%”^{5,12}.

El Prick test se considera el método de elección para confirmar o descartar una posible alergia al látex^{5,12}.

La prueba cutánea intradérmica con látex no ofrece ninguna ventaja en comparación al *prick test*, dando muchos resultados falsos positivos y mayor probabilidad de reacciones adversas potencialmente graves, por lo cual se contraindica su práctica^{5,12}.

Si bien son poco frecuentes las reacciones graves y generalizadas, el *prick test* debe realizarse en un hospital o centro sanitario que cuente con todos los medios, incluyendo personal entrenado para tratar una eventual reacción anafiláctica^{5,6,12}.

Resumiendo, el *prick test* es altamente específico y sensible, rápido, ofrece una mejor relación costo/beneficio, si bien no está exento de reacciones sistémicas y no está debidamente estandarizado.

Prueba del Parche: solo se utiliza para confirmar la sospecha de dermatitis de contacto. Se utiliza un preparado estándar que contiene los productos químicos que se utilizan en la fabricación del látex (aceleradores y oxidantes), permitiendo diagnosticar la alergia de contacto por látex y diferenciarla de la dermatitis irritativa. 6 Excepto por el mercaptobenzotiazol y la N-I-parafenilendiamina, es recomendable ensayar mezclas de sustancias, en lugar de cada aditivo por separado^{6,26}

6.2. PRUEBAS INVITRO

La sensibilidad diagnóstica de las pruebas serológicas son inferiores a las pruebas cutáneas, su uso está indicado cuando no hay concordancia entre la anamnesis y el Prick test, cuando el Prick test no puede hacerse o está contraindicado^{6,12}.

Además, la sensibilidad y especificidad dependen de la población estudiada, por ejemplo, los pacientes con defectos del tubo neural poseen altos títulos de IgE específica, en estos pacientes la serología posee una alta sensibilidad^{6,12}. Existen en la actualidad varios métodos comerciales para la determinación de IgE específica al látex:

RAST: (Radio allergo sorbent test)²⁷

Este inmunoensayo es el prototipo de test *in vitro* para la determinación de IgE alérgeno específico, fue descrito por primera vez en 1967. Se realiza en tres pasos:

El alérgeno se absorbe e inmoviliza en un disco de papel como soporte.

Se agrega el suero del paciente y se incuba de 30 a 60 minutos.

Luego de varios lavados se detecta la IgE unida al alérgeno mediante un anticuerpo monoclonal IgE humanizado marcado enzimáticamente con I125.

Posteriormente, se han desarrollado técnicas más modernas para la detección de IgE alérgeno específica, incluyendo la calibración según los estándares de la WHO 72/502 lo que ha permitido determinaciones cuantitativas y la implementación de dispositivos completamente automatizados:

IMMUNOCAP (inmunoensayo enzimático por fluorescencia, alérgeno fijado a fase sólida)^{6,12}

El ImmunoCAP comercialmente disponible se utiliza para la determinación de IgE específica contra los antígenos recombinantes Hev b 1, 3, 5, 6, 01, 6, 02, 8, 9, y 11.

Los componentes de los alérgenos purificados se añaden sobre un biochip. En un ensayo de 2 fases, los anticuerpos del suero del paciente se unen a los componentes de los alérgenos. Después de una breve fase de lavado, los anticuerpos unidos a los alérgenos se detectan usando un anticuerpo fluorescente. Los resultados de esta prueba semicuantitativa se expresan en unidades ISAC normalizadas⁶.

Existe comercialmente un CAP con látex enriquecido en Hev b 5 genotecnológico, uno de los alérgenos mayoritarios del látex, el cual parece ser de baja concentración en los extractos diagnósticos convencionales, el aumento en la concentración de este alérgeno aumentaría la sensibilidad de esta técnica, aunque no su especificidad¹².

La inmunotransferencia también puede utilizarse para detectar IgE específica, pero siempre como complemento de otra técnica diagnóstica. Está descrita una relación entre el número de bandas proteicas y la gravedad del cuadro presentado por el paciente⁶.

AlaSTAT (inmunoensayo, alérgeno absorbido en fase líquida) A diferencia de los anteriores que utilizan una fase sólida como soporte, este inmunoensayo utiliza el antígeno en fase líquida y lo amplifica con avidina-biotina.

Según la SEAIC, tanto CAP como AlaSTAT tiene una alta sensibilidad, por ej., cuando se analizan poblaciones de riesgo como los trabajadores sanitarios y se tiene en cuenta una historia clínica sugerente de alergia al látex, ambas técnicas presentan sensibilidades parecidas (97% y 100% respectivamente) con especificidades del 83% para el CAP y del 33% para AlaSTAT (**Figura 2**).

Conclusión: los métodos diagnósticos *in vitro* son más engorrosos y costosos que las pruebas cutáneas. La especi-

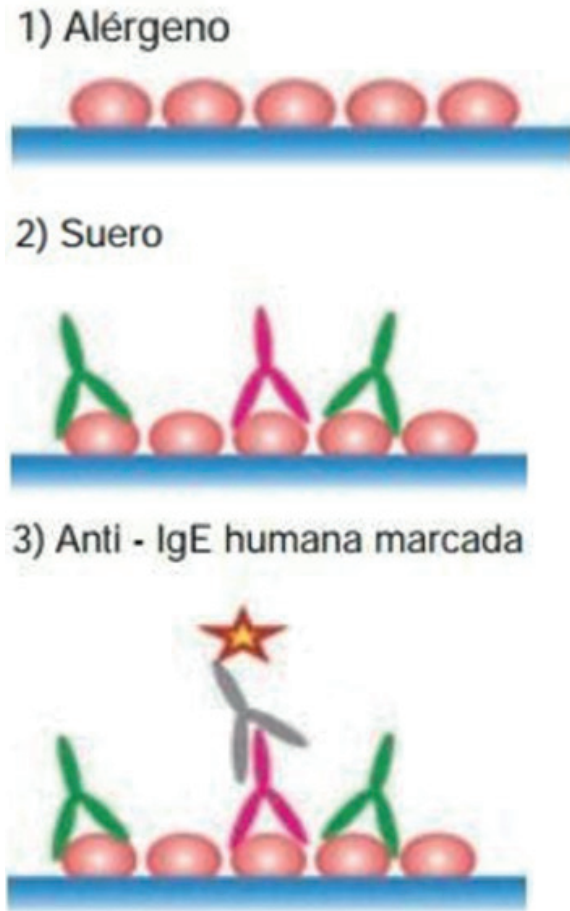


Figura 1. RAST. Reto Cramer. Diagnóstico de alergia *in vitro* / IgE alérgeno específica en Global atlas of Allergy. 2014;166-7.

ficidad y sensibilidad son inferiores a los test cutáneos, con alta tasa de falsos positivos, siendo la única ventaja el no presentar riesgo de reacciones adversas.

Otros métodos diagnósticos de laboratorio:

Citometría de flujo

La cuantificación por citometría de flujo de la activación *in vitro* de basófilos es una herramienta válida y fiable para medir las respuestas alérgicas en pacientes.

Cuando se produce el contacto de un basófilo previamente sensibilizado con un alérgeno específico unido a la IgE, (en este caso el látex) los basófilos secretan mediadores bioactivos y expresan en su membrana CD63 y CD203c (marcadores de activación).

La expresión del CD63 y CD203c en la membrana se mide mediante citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales específicos Anti CD63 y CD203c marcados con fluorocromos.

La citometría de flujo ha demostrado ser eficaz en el diagnóstico de la alergia al látex, incluso en niños y utilizando alérgenos recombinantes, con una sensibilidad superior al

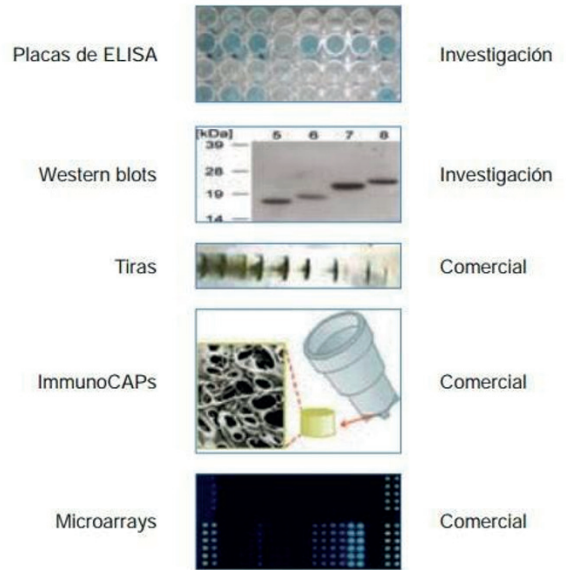


Figura 2. Las técnicas más utilizadas en investigación y clínica para la detección de IgE alérgeno específica. Todas estas técnicas se basan en el principio del inmunoensayo descrito en la Figura 1. Reto Cramer. Diagnóstico de alergia *in vitro* / IgE alérgeno específica en Global atlas of Allergy. 2014;166-7.

93% y una especificidad del 91,7%. Dado su alto costo, no es una técnica muy utilizada^{6,28,29,30}.

Prueba de liberación de histamina

El test de liberación de histamina (TLH) ha demostrado una sensibilidad superior al 90%, pero para su realización se precisan equipos muy costosos y personal especializado, por lo que es poco útil en la clínica diaria⁵.

Prueba de transformación linfoblástica

Es un estudio comparativo que se basa en la evaluación de la proliferación linfocitaria frente al estímulo con látex y utiliza pacientes no atópicos como controles. Tiene una baja sensibilidad y no se recomienda para el diagnóstico de rutina⁵.

6.3 PRUEBAS DE PROVOCACIÓN O DESAFÍO

Si bien es riesgosa y no está debidamente estandarizada, la prueba de provocación específica con látex es el Gold Standard, es decir, se considera, al menos en teoría, la prueba definitiva para el diagnóstico^{5,6,12}.

Se indican cuando la historia clínica es sugestiva y las pruebas de diagnóstico complementarias (pruebas cutáneas o de laboratorio) son negativas o contradictorias. También pueden usarse para descartar la alergia al látex en pacientes sensibilizados asintomáticos⁵.

Además del potencial riesgo de anafilaxia, otra desventaja que presenta es que puede aportar resultados falsos positivos y negativos¹².

Por lo general, no se realiza para el diagnóstico si el paciente presenta una sintomatología clara y se demuestra la presencia de IgE específica².

Existen diferentes test para realizar la provocación específica al látex:

Prueba de uso del guante (o prueba del uso del dedo de guante en pacientes muy sensibilizados)

En una mano del paciente se coloca un guante de látex empolvado (luego de humedecer dicha mano), y en la otra mano se coloca un guante de vinilo. Se considera positivo si aparecen lesiones compatibles con urticaria en la zona de contacto. La prueba se da por terminada a la media hora, o antes si aparecen las lesiones esperadas^{5,12}.

En pacientes muy sensibilizados se puede realizar la prueba utilizando solo un dedo del guante⁹.

Prueba del frote (*rubbing test*)

Se humedece la piel de la mano del paciente y posteriormente se roza en forma repetida con un guante de látex durante aproximadamente 30 segundos. Se valora como positiva la prueba si aparece eritema y prurito en la zona estimulada o síntomas sistémicos. Tiene bajo rendimiento diagnóstico, una alta tasa de falsos positivos y no está estandarizada, por eso no se utiliza actualmente⁶.

Prueba de provocación bronquial específica

La prueba de provocación bronquial es la prueba más utilizada para confirmar el diagnóstico de asma ocupacional por látex. Debido a su complejidad y riesgo, solo debe realizarse en lugares que cuenten con el equipamiento y el personal entrenado⁶.

Para la provocación bronquial específica se han utilizado diferentes métodos: aquellos que utilizan un extracto acuoso de látex (con un nebulizador o en una cámara con extracto de guante en aerosol) y los que consisten en manipular o agitar los guantes para generar aerosoles, también se han utilizado con menos frecuencia el desafío conjuntival y el desafío nasal⁶.

Vandenplas y colaboradores estandarizaron el método, de forma que los pacientes sacuden los guantes durante 3 minutos, exponiéndose al polvillo. La provocación se consideraba positiva cuando la caída del volumen espiratorio máximo en un segundo (FEV1) era superior o igual al 20% en un tiempo máximo de exposición acumulado de 4 horas. Una variación de esta técnica es la descrita por Laoprasert, utilizando cascos con filtros HEPA¹².

“La combinación de los resultados de las pruebas cutáneas con látex y la historia clínica aumentaban el valor predictivo negativo del 50 al 71%, mientras que el valor predictivo positivo permanecía básicamente igual (75 y 76%). Las pruebas cutáneas con látex tienen una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100% en el diag-

nóstico del asma por látex, pero tienen una baja especificidad (21%). Por tanto, las pruebas cutáneas son especialmente útiles para excluir el diagnóstico de asma por látex. Por el contrario, las pruebas cutáneas tienen menor utilidad para confirmar el diagnóstico (valor predictivo positivo del 74%)”¹².

Baur y cols. estudiaron un grupo de trabajadores sanitarios con sospecha de asma ocupacional por látex: Con el objeto de evaluar la fiabilidad del interrogatorio y la historia clínica, además del test de provocación bronquial, utilizaron para la evaluación un cuestionario estandarizado además de la entrevista realizada por el Alergólogo. Observaron que la historia clínica presentaba una sensibilidad del 92%, una especificidad del 32%, un valor predictivo positivo del 24% y un valor predictivo negativo del 94%, comparado con la provocación bronquial específica con guantes de látex¹².

6.4. CONCLUSIONES

Para confirmar el diagnóstico de asma ocupacional por látex, la prueba definitiva es la provocación específica con látex, pero es riesgosa, requiere de personal entrenado y de infraestructura adecuada. Para descartar el diagnóstico de asma ocupacional por látex, el método de elección es la prueba intraepidérmica o *prick test* (**Figura 3**).

Diagnóstico de alergia alimentaria asociada a alergia al látex

- Prick con frutas frescas (Prick to Prick)
- Determinación de IgE específica por CAP

El *prick test* con la fruta fresca asociada al síndrome de látex-fruta muestra un 80% de concordancia con el diagnóstico clínico y es una manera sencilla, barata y reproducible de sospechar clínicamente. Si los diferentes frutos son analizados por separado, la prevalencia es mayor con la palta, el plátano y el kiwi y la castaña^{1,6}.

Los extractos comercialmente disponibles con los frutos implicados en el síndrome látex/frutas tienen una sensibilidad diagnóstica inferior al *prick test* con fruta fresca, probablemente debido a la falta de estandarización. De forma similar, la sensibilidad diagnóstica de la IgE específica frente a las frutas usando el método CAP es sustancialmente menor que la de la historia clínica y el *prick* con fruta fresca⁶.

7. TRATAMIENTO

Actualmente el tratamiento de la alergia al látex se basa en la evitación de los productos que contienen látex y la prevención de futuras reacciones⁶.

Previo al ingreso hospitalario y a una intervención quirúrgica, es fundamental realizar una anamnesis completa que incluya interrogar a los pacientes sobre posibles sen-

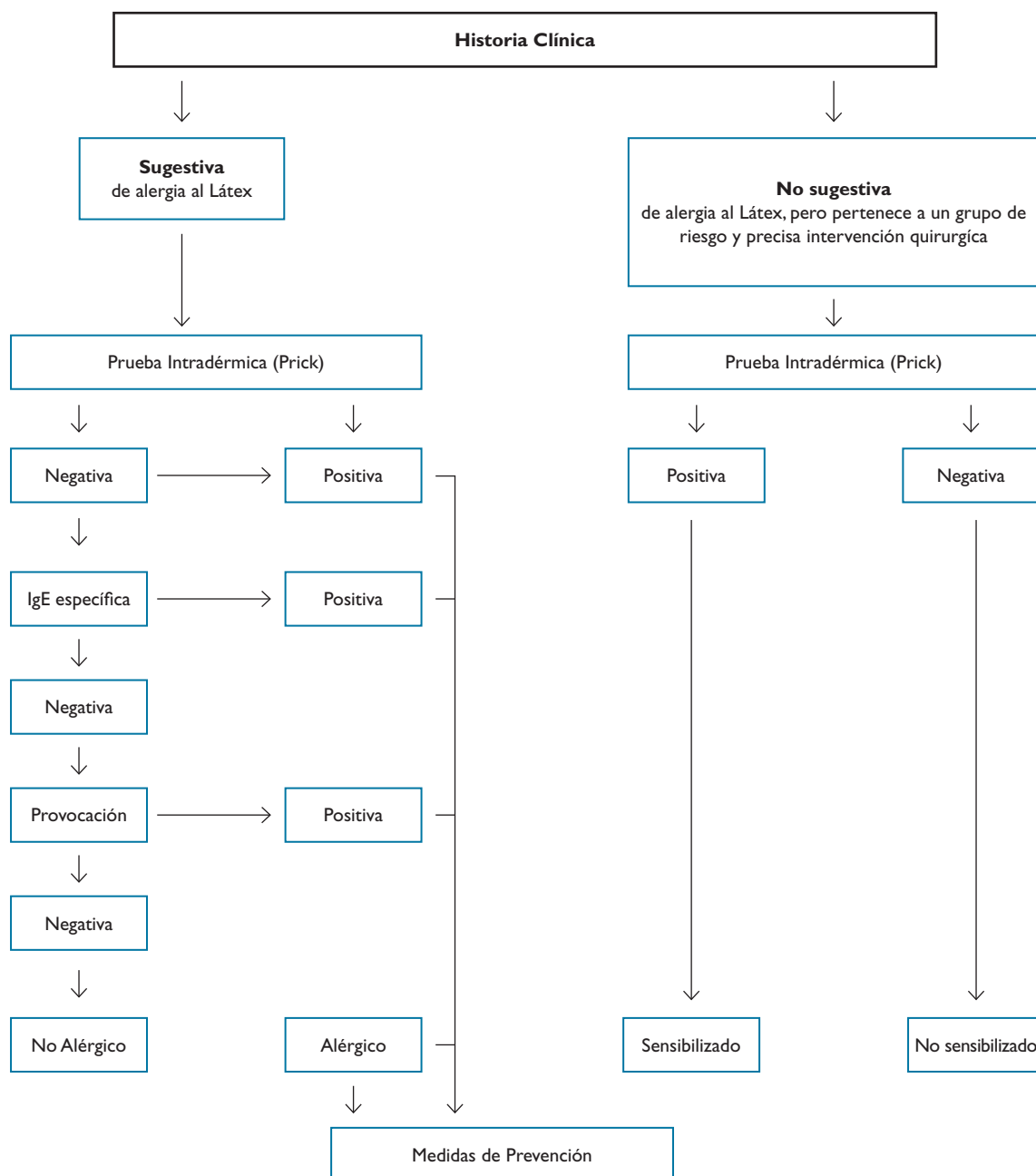


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico de alergia al látex. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, et al. Latex allergy: position paper. J Investig Allergol Clin Immunol 2012;22(5):313-30.

sibilizaciones al látex, para poder identificar aquellos pacientes que pertenecen a los grupos de riesgo anteriormente mencionados⁶.

Si el paciente ya tiene el diagnóstico de alergia al látex, o si se ha detectado la alergia, debe ser documentada correctamente en su historia clínica⁶.

Ante el ingreso hospitalario de un paciente alérgico al látex, esta debe ser informada debidamente en la historia clínica, las notas de enfermería, el informe quirúrgico y en

la cabecera de la cama del paciente. Además, los pacientes deberían llevar una pulsera identificadora advirtiendo del peligro⁴.

Es necesario educar al paciente alérgico al látex sobre la importancia de la evitación y sobre el reconocimiento de los productos realizados con látex. 6 Se debe recordar a los pacientes en riesgo de presentar anafilaxia la importancia de llevar un autoinyector de adrenalina^{6,12}.

Es fundamental la creación de ambientes libres de látex.

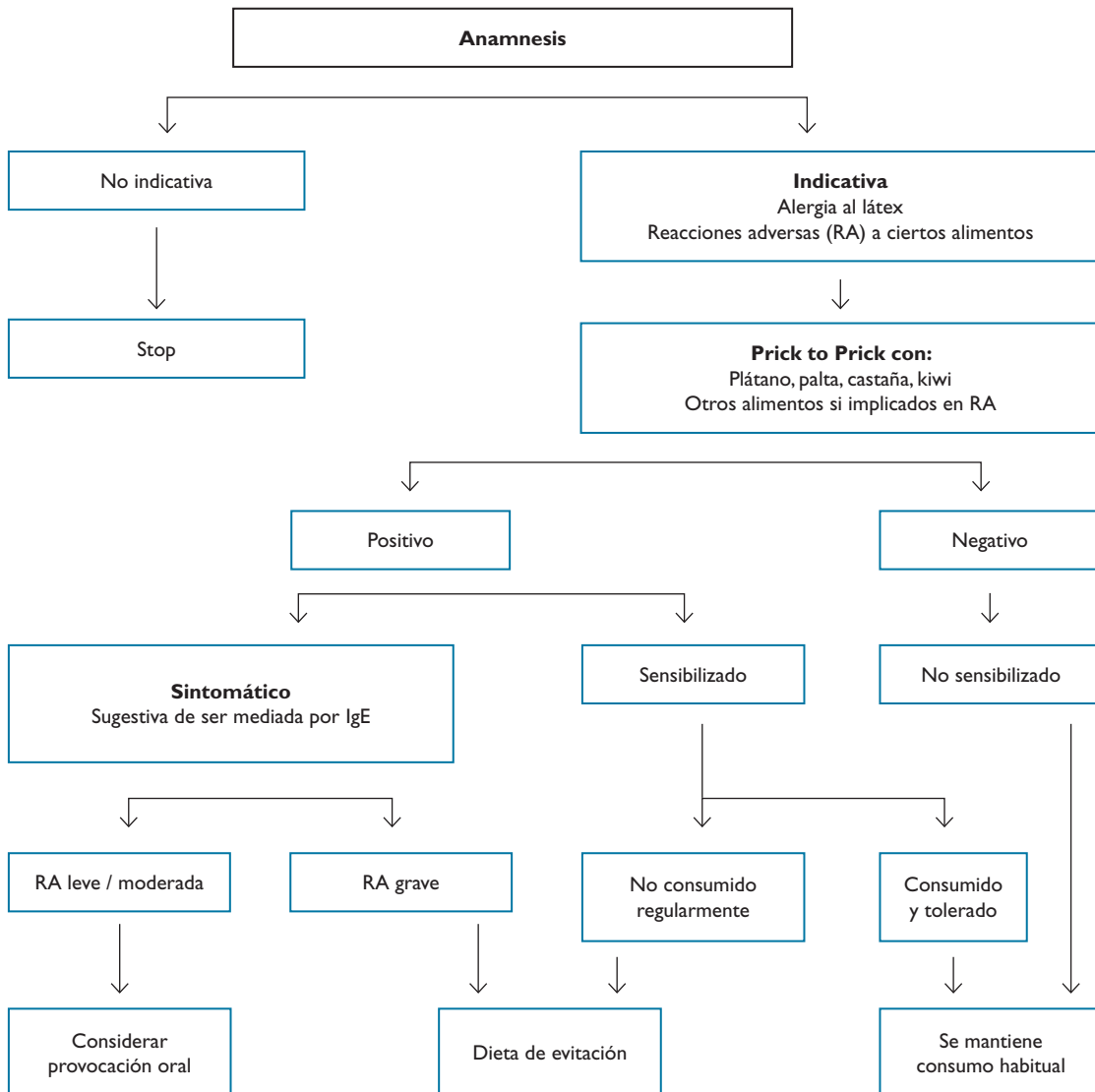


Figura 4. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del síndrome látex/frutas. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, et al. Látex allergy: position paper. J Investig Allergol Clin Immunol 2012;22(5):313-30.

En países como EE.UU., Canadá, Alemania y Finlandia, el establecimiento de ambientes libres de látex mediante la creación de normas institucionales y de comités específicos ha permitido reducir la sintomatología causada por el látex¹.

La inmunoterapia para el tratamiento de la alergia al látex en la que interviene la IgE hasta el momento ha dado resultados variables, mientras algunos autores han observado una alta frecuencia de eventos adversos en múltiples estudios, otros autores la consideran una opción terapéutica, con indicaciones precisas (grupos de riesgo, cuando la evitación del látex no es posible), aunque señalan que para recomendarla en la práctica diaria aún no cuenta con suficientes ensayos clínicos que la avalen, ni con una adecuada estandarización de los extractos empleados en este tipo de desensibilización^{12,31-34}.

Según la SEAIC, aunque la inmunoterapia con látex parece discurrir por el camino adecuado, de acuerdo con las recomendaciones y perspectivas publicadas por el Grupo de Trabajo Internacional del Látex, se requieren más ensayos clínicos y con mayor número de pacientes para su utilización en la práctica clínica diaria⁵.

En cambio, según Cisteró, Sastre y cols., los estudios realizados al respecto, demuestran la eficacia de la inmunoterapia específica con látex al mejorar los síntomas respiratorios y fundamentalmente los cutáneos, y ponen de manifiesto que la inmunoterapia sublingual es mejor tolerada. La mejoría de los síntomas se ha podido demostrar en algunos casos en un corto período de tiempo¹².

Según Amat, Cruz y cols., la indicación principal de la inmunoterapia serían los pacientes que no puedan evitar la

exposición al látex, como ocurre en los trabajadores sanitarios, trabajadores en industrias de manipulación y fabricación de productos de látex y algunos casos de pacientes con espina bífida o con múltiples intervenciones quirúrgicas³⁵. La inmunoterapia específica debe desarrollarse aún más. La producción de alérgenos biotecnológicos modificados con menor alergenicidad probablemente reducirá el número de reacciones adversas⁶.

8. PREVENCIÓN

Según la información publicada, la evitación del látex en niños con Espina Bífida reduce en casi 10 veces el riesgo de sensibilizarse a esta sustancia. Debido a lo cual hay que evitar el contacto con látex desde el nacimiento, siendo extensible a todos los niños en los cuales sea previsible un número elevado de intervenciones, en especial si éstas deben comenzar a edades tempranas. 12 Las medidas de evitación deben ser implantadas en el ámbito hospitalario, en consultorios de atención primaria, consultorios odontológicos y en cualquier ámbito sanitario, ya que se han descrito casos de sensibilización en niños que no han sido intervenidos quirúrgicamente. 6

8.1. PREVENCIÓN PRIMARIA

Consiste en evitar la sensibilización al látex en los llamados grupos de riesgo. Se han desarrollado estrategias y protocolos para evitar el látex en los pacientes con Espina Bífida desde la primera cirugía, con buenos resultados, demostrando que disminuye el número de pacientes sensibilizados proporcionalmente al número de intervenciones quirúrgicas⁶.

En el medio sanitario es el ámbito donde más se han desarrollado estrategias de prevención. No hay aún una uniformidad de criterio sobre la sustitución total de los guantes de látex sobre todo en cirugía, ya que el látex tiene una penetración por virus pequeños inferior al polietileno y al vinilo, así como un menor porcentaje de fallos durante la actividad clínica habitual. Algunos autores recomiendan la utilización racional de los guantes de látex válida para la realización de determinadas tareas sanitarias^{6,12}.

Por otro lado, la iniciativa de utilizar guantes sin polvo ha sido promovida por diversos sectores sanitarios científicos. Los primeros estudios con resultados positivos se publicaron en Canadá. Un efecto similar, fue descrito en Alemania, en cuanto a la reducción de alergia profesional por látex¹².

La implementación de estrategias de evitación del látex en el ámbito sanitario produce un importante ahorro a las instituciones sanitarias. 6 La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología, publicó en el año 2002 las recomendaciones para evitar la sensibilización y el desarrollo de alergia al látex en el medio sanitario:

Uso racional del látex⁵;

Evitar guantes empolvados: utilizar guantes no estériles sin polvo y en el caso de los guantes estériles, se recomienda utilizarlos sin polvo, o con bajo contenido proteico⁵.

8.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria debería orientarse a la detección de los pacientes ya sensibilizados pero que no han desarrollado la enfermedad, presentan síntomas mínimos, o están aún asintomáticos. Esto no solo puede frenar la evolución de esta patología, sino también puede repercutir socioeconómicamente, ya que los trabajadores sanitarios alérgicos al látex se ven obligados a abandonar su puesto de trabajo^{6,12}.

En los pacientes alérgicos al látex, la prevención es fundamental para el cuidado de estos pacientes, pero resulta muy difícil de implementar debido a la ubicuidad del látex. Se debe incluir no solo la evitación a nivel personal de objetos que contengan látex, sino también incluir al hogar, la escuela, el trabajo y la asistencia sanitaria^{6,12}.

Las estrategias de prevención de las reacciones alérgicas al látex se basan principalmente en la protección de los pacientes alérgicos a la exposición que ocurre en el medio sanitario. Uno de los aspectos más difíciles de resolver es la adecuación del quirófano para cirugía de pacientes alérgicos al látex. Si bien aún no es posible conseguir un quirófano completamente libre de látex, la implementación de un protocolo para disminuir los niveles de alérgenos de látex ambiental de forma significativa puede ser una alternativa inicial y eficaz desde el punto de vista clínico según lo expresado en diferentes estudios⁶.

La utilización de guantes sin polvo o con bajo contenido en proteínas del látex es considerada una eficaz medida de prevención secundaria, observándose un descenso en los niveles de IgE específica y el número de pacientes con síntomas^{6,12}.

En un estudio publicado en el año 2002, por Turjanmaa, Kanto, Kautiainen y cols., se realizó un seguimiento a 160 trabajadores sanitarios alérgicos que utilizaban látex habitualmente en su trabajo. Luego de adoptar el uso de guantes empolvados de baja alergenicidad, se observó una disminución significativa del eczema en las manos, y todos pudieron permanecer en su puesto de trabajo¹².

En otro estudio Vandemplas, Jemart, Delwiche y cols., confirman la utilidad de las medidas de evitación del látex en los trabajadores sanitarios, enfatizando en que, al disminuir los síntomas, pueden continuar con actividad laboral¹².

En un estudio más reciente realizado por Merget R, Van Kampen y cols., en trabajadores de la salud en Alemania, si bien en la mayoría de los sujetos los síntomas habían disminuido, las persistencias de los mismos sugieren la necesidad de medidas preventivas secundarias adicionales en la asistencia sanitaria³⁶.

CONCLUSIONES

La alergia al látex constituye un importante problema de salud, especialmente en los países subdesarrollados debido al aumento creciente de productos que contienen látex. En cambio, en países como Estados Unidos, Canadá, Alemania y Finlandia, la incidencia de alergia al látex ha disminuido notablemente, debido no solo a la educación y a la difusión sino también a políticas sanitarias sustentadas en una legislación específica. En nuestro país, la educación y la difusión tanto en la población general como en los trabajadores de la salud son cuestiones pendientes. Informar acerca de los objetos que contienen látex, así como de los alimentos que presentan reactividad cruzada con el látex, pueden prevenir futuras reacciones, algunas de las cuales pueden comprometer la vida. Se debe tener en cuenta que la sensibilización al látex es irreversible y evolutiva, a pesar de la evitación del alérgeno y que esta patología produce un importante perjuicio del normal desarrollo de la vida laboral, económica y social de los afectados. Cada paciente alérgico al látex debe ser debidamente informado sobre su diagnóstico y sobre las medidas de evitación de nuevos síntomas. Se necesitan más estudios de seguimiento para la evolución natural de la enfermedad. Controlar la propagación de los aeroalergenos del látex en el entorno de trabajo, por ejemplo, usando guantes de látex sin polvo, ha demostrado ser una medida eficaz para reducir la sensibilización al látex, pero es una solución parcial al problema. En cuanto a los niños con defectos del tubo neural debería evitarse su exposición al látex desde el nacimiento, y lo mismo debería ocurrir con todos aquellos pacientes pediátricos con malformaciones urogenitales. Es fundamental la creación de políticas de salud que promuevan planes de acción que permitan disminuir la incidencia de esta enfermedad, promoviendo la educación, la creación de espacios libres de látex y también de estudios que evalúen la eficacia de los programas de prevención. La FDA establece en su legislación que los productos médicos que contienen látex deben indicarlo en su rótulo. En la

Comunidad Europea, un grupo de expertos en productos sanitarios ha redactado una guía para promover el etiquetado de todos los objetos y materiales médicos de látex. En la Argentina el ANMAT (Administración Nacional de medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) a partir del año 2014, establece, a través de la Disposición n°6013 que los productos médicos que contienen látex de caucho natural en su composición deberán indicarlo en el rótulo. En el 2015 la Oficina Nacional de Contrataciones (ONC) incorporó la recomendación sobre compra sustentable de guantes para uso sanitario, con el objetivo que durante ese año se sustituya la compra de guantes de látex de caucho natural para exámenes médicos, diagnóstico y procedimientos terapéuticos, estériles o no, por guantes de látex sintético (100% libres de látex de caucho natural). El objetivo aún no se ha cumplido, al menos no en su totalidad. Estas son las primeras medidas preventivas implementadas a nivel gubernamental en nuestro país, si bien representan un avance, queda mucho por hacer. En cuanto al tratamiento hay que tener en cuenta que la inmunoterapia tiene indicaciones específicas y que, si bien es prometedora, se necesitan más estudios que avalen su eficacia. La evitación de los productos que contienen látex es actualmente la piedra angular del tratamiento. Quedan muchas cuestiones por resolver:

La creación de ambientes libres de látex mediante la instauración de protocolos de procedimientos realizados en forma interdisciplinaria;

La sustitución de los materiales que contienen látex;

La medición de partículas de látex en el ámbito hospitalario en la Argentina (el conocimiento de las concentraciones ambientales del látex para poder establecer los niveles umbrales que inducen la sensibilización y el desarrollo de los síntomas, nos permitirá la creación de medidas adecuadas para garantizar una atención sanitaria segura y de calidad para pacientes alérgicos al látex). Estas medidas brindarán la posibilidad de proteger a los pacientes alérgicos de reacciones potencialmente fatales, prevenir complicaciones y poder realizar en forma segura los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que sean necesarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alergia al látex en un hospital pediátrico. Caracterización y factores de riesgo. Bailey M, Norambuena X, Roizen G, Rodríguez J y Quezada A. Rev. Chil Pediatr. 2016; 87 (6): 468-473 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.007>
2. Parisi CA, Petriz N, Busaniche J, Cortines MC, et al. Prevalencia de alergia al látex en una población de pacientes con diagnóstico de mielomeningocele. Arch Argent Pediatr 2016; 114(1):1-96
3. Eric Karlim. Hipersensibilidad al látex en Manual Washington de Asma Alergia e Inmunología Ed LWW 2013:135-9
4. Bevilaqua Alen E, Jiménez Gómez M, López González. Latex allergy in day surgery. Cir May Amb. 2014. Vol 19 N°2
5. Agustín Ubide P, Blanco Guerra C, Cabañes Higuero N (coordinadora), Domínguez Ortega J (secretario), de la Hoz Caballer B, Igea Aznar JM, Lázaro Sastre M y col. Comité de Alergia al Látex de la SEAIC. Evolución natural en la alergia al látex. Documento de posición. Año 2012.
6. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, et al. Látex allergy: position paper. J Investig Allergol Clin Immunol 2012; 22(5):313-30.

7. Latex Allergy. Pollart SM, Warniment C, Mori T. *Am Fam Physician*. 2009; 80(12):1413-8.
8. Occupational Latex Allergy: The Current State of Affairs. Vandenas O, Raulf M. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Mar; 17(3):14. doi: 10.1007/s11882-017-0682-5.
9. Terminology of polymers and polymerization processes in dispersed systems (IUPAC Recommendations 2011), *Pure and Applied Chemistry* 83 (12): 2229–2311
10. Micharet M, Barriga Medina F, Pérez De Villar Grande J. Alergia al látex en los trabajadores sanitarios (I). *Vigilancia de la salud. Med. segur. Trab.* 2007; 53(208) Madrid/ Medicina y Seguridad del Trabajo. versión On-line ISSN 1989-7790 versión impresa ISSN 0465-546X
11. Ambegoda Liyanage Harini Amalka Perera and Bulathsinhale Gayani Kanchana Perera. Development of an Economical Method to Reduce the Extractable Latex Protein Levels in Finished Dipped Rubber Products. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 9573021. <https://doi.org/10.1155/2017/9573021>
12. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? Wu MI, McIntosh J, Liu J. *J Occup Health*. 2016 May 25; 58(2):138-44. doi: 10.1539/joh.15-0275-RA. Epub 2016 Mar 24.
13. Blanco Guerra, S. Quirce Gancedo, M. B. de la Hoz Caballer, A. Nieto García, A. I. Tabar Purroy. Reacciones de hipersensibilidad al látex del árbol del caucho. Capítulo 80 en *Tratado de alergología* Pelaez Hernández A, Dávila González JJ, eds. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007; 80(2):1657-80
14. Garnier LI, Selman L, Rouzaire P, Bouvier M, Roberts O, Bérard F, Bienvenu J, Bienvenu F. Molecular allergens in the diagnosis of latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr; 44(2):73-9
15. Sarah Schuler, Giovanni Ferrari, Peter Schmid-Grendelmeier, Thomas Harr. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latex profilin Hev b8 may act as confounder. *Clin Transl Allergy*. 2013; 3: 11. Published online 2013 Mar 28. doi:10.1186/2045-7022-3-11.
16. D'Amato A, Bachi A, Fasoli E, Boschetti E, Peltre G, Senechal H, Sutra JP, Citterio A, Righetti PG. In-depth exploration of Hevea brasiliensis Látex proteome and "hidden allergens" via combinatorial peptide ligand libraries. *J Proteomics*. 2010; 73(7):13-80.
17. Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (UISI), www.allergen.org
18. Bousquet J, Flahault A, Vandenas O, et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:447-454.
19. Navarrete del Pino M, Maryogas Costoya R, Pastor Luque V. Alergia al Látex. *Revista Médica Jaen*. 2010:10-18
20. Blumchen K, Bayer P, Buck D, Michael T, et al. Effects of latex avoidance on latex sensitization, atopy and allergic diseases in patients with spina bifida. *Allergy* 2010; 65(12):1585-93.
21. Salamone G, Nahmod K, Biglione M. Hipersensibilidad. Capítulo 21 en *Introducción a la Inmunología Humana*. Fainboim L, Geffner J. Ed. Panamericana; 2013; (21):503-528
22. Wang J, Sampson HA. Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(5):651-60.
23. Draisci G, Nucera E, Pollastrini E, Forte E, Zanfini B, Pintor R, Patriarca G, Schiavino D, Pietrini D. Anaphylactic reactions during cesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2007; 16(1):63-7.
24. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, Mari A, Muraro A, Ollert M, Poulsen LK, Vieths S, Worm M, Hoffmann-Sommergruber K. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70: 1079–1090.
25. Cabral E, Casco S. *Guía de Consultas Diversidad Vegetal. FACE-NA (UNNE). eudicotiledóneas esenciales Rosides-Eurosidés I-Rosales: Rosaceae*. 191. Año 2010. <https://www.exa.unne.edu.ar/diversidadv/Rosideas/Eurosidés>
26. Bendewald MJ, Farmer SA, Davis MD. An 8-year retrospective review of patch testing with rubber allergens: The Mayo Clinic experience. *Dermatitis*. 2010 feb; 21(1):33-40.
27. Reto Cramer. Diagnóstico de alergia in vitro/IgE alérgeno específica en *Global atlas of Allergy*. 2014; 166-7
28. Ott HI, Schröder C, Raulf-Heimsoth M. Microarrays of recombinant Hevea brasiliensis proteins: a novel tool for the component-resolved diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(2):129-38
29. Gernez Y, Tirouvanziam R, Yu G, Eliver E, Ghosn B. Basophil CD203c Levels Are Increased at Baseline and Can Be Used to Monitor Omalizumab Treatment in Subjects with Nut Allergy *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 154(4): 318–327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3214954/#>
30. De Week AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. II. Technical issues. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18(3):143-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564624#>
31. Sridharan K, Sivaramkrishnan G. Sublingual immunotherapy in patients with latex allergy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*. 2017 Mar 20:1-6. doi: 10.1080/09546634.2017.1303567.
32. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, Mari A, Muraro A. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70: 1079–1090.
33. Nettis E1, Delle Donne P, Di Leo E, Fantini P, Passalacqua G, Bernardini R, Canonica GW, Ferrannini A, Vacca A. Latex immunotherapy: state of the art. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(3):160-5. doi: 10.1016/j.anaai.2012.07.004.
34. Morfín Maciel BM, Castillo Morfín BM. Fracaso de la ITSL para tratar la alergia al látex. *Comunicación de un caso. Revista Alergia México* 2008; 55(2):76-81.
35. Amat J, Cruz S, Moya MC, Miranda A. *Alergia al látex Manual de alergología*. GlaxoSmithKline, S.A. Málaga; 2007.
36. Merget R, Van Kampen V, Sucker K, Heinze E, Taeger D, Goldscheid N, Haufs MG, Raulf-Heimsoth. The German experience 10 years after the latex allergy epidemic: need for further preventive measures in healthcare employees with latex allergy. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 Dec; 83(8):895-903. doi: 10.1007/s00420-010-0533-3.

MANEJO PREOPERATORIO DE UNA PACIENTE CON SOSPECHA DE ALERGIA A LA ANESTESIA: UN REPORTE DE CASO

Preoperative management of a patient with suspected allergy to anesthesia: a case report

Amelia Zarauza¹, Darío Colombaro²

RESUMEN

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata durante la anestesia, especialmente aquellas mediadas por IgE, representan un riesgo significativo en el manejo perioperatorio. Este reporte presenta el caso de una paciente con antecedentes de alergia a la penicilina y sospecha de alergia a anestésicos, quien fue sometida a una evaluación preoperatoria mediante pruebas cutáneas específicas con dos paneles de alérgenos. Se incluyeron agentes como propofol, vecuronio y atracurio, entre otros. Los resultados revelaron sensibilización a múltiples relajantes musculares, con reacciones intradérmicas positivas y manifestaciones sistémicas controladas sin necesidad de epinefrina. La identificación temprana de sensibilidades específicas permitió ajustar el protocolo anestésico de manera segura, evitando el uso de agentes de alto riesgo. Este caso subraya la importancia de una evaluación exhaustiva y un enfoque multidisciplinario en el manejo de pacientes con sospecha de alergias múltiples, garantizando así la seguridad durante el acto quirúrgico.

Palabras clave: hipersensibilidad, anestesia, alergia a medicamentos, evaluación preoperatoria, relajantes musculares.

ABSTRACT

Immediate hypersensitivity reactions during anesthesia, particularly those mediated by IgE, pose a significant risk in perioperative management. This report presents the case of a patient with a history of penicillin allergy and suspected allergy to anesthetic agents, who underwent preoperative evaluation using specific skin tests with two allergen panels. Agents tested included propofol, vecuronium, and atracurium, among others. Results revealed sensitization to multiple muscle relaxants, with positive intradermal reactions and systemic manifestations managed without the need for epinephrine. Early identification of specific sensitivities allowed for the safe adjustment of the anesthetic protocol, avoiding the use of high-risk agents. This case highlights the importance of thorough preoperative assessment and a multidisciplinary approach in managing patients with suspected multiple drug allergies, ensuring safety during surgical procedures.

Key words: hypersensitivity, anesthesia, drug allergy, preoperative evaluation, muscle relaxants.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(3):104-106 <https://doi.org/10.53108/AAIC/202403/0104-0106>

Abreviaturas. IgE: inmunoglobulina E. RNM: relajantes neuromusculares. IDR: reacción intradérmica.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata durante la anestesia, aunque infrecuentes, pueden ser potencialmente mortales y representan un desafío significativo en el manejo perioperatorio. Estas reacciones, especialmente las mediadas por IgE, suelen ser provocadas por agentes como relajantes musculares, antibióticos y otros fármacos utilizados durante

la anestesia. En particular, los relajantes musculares han sido identificados como una de las causas más frecuentes de reacciones anafilácticas durante procedimientos quirúrgicos, con una incidencia variable según el agente específico. Este reporte de caso presenta la evaluación preoperatoria y el manejo de una paciente de 35 años con antecedentes de alergia a la penicilina y sospecha de alergia a anestésicos, quien fue sometida a pruebas cutáneas exhaustivas antes de una colecistectomía. El objetivo es resaltar la importancia de un enfoque multidisciplinario en la evaluación y manejo de pacientes con antecedentes de alergias múltiples para garantizar su seguridad durante los procedimientos quirúrgicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Se realizó un estudio observacional descriptivo de un caso clínico, basado en la revisión retrospectiva de las pruebas de alergia y el manejo perioperatorio de la paciente.

Población y muestra: Paciente femenina de 35 años con antecedentes de alergia a penicilina, derivada al Servicio

1. Médica Pediatra, Especialista en Alergia e Inmunología, Especialista en Salud y Ambiente. Médica de Planta de la Sección de Alergia e Inmunología del Hospital de Agudos Dr. Cosme Argerich

2. Especialista en Alergia e Inmunología. Jefe de Sección Alergia e Inmunología, Hospital de Agudos Dr. Cosme Argerich

Correspondencia: Amelia Zarauza. Celular: 1171391856. ameliazarauza@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 13/06/2024 | Aceptado: 18/06/2024

de Alergología del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich para evaluación preoperatoria en el contexto de una colecistectomía.

Equipos, técnicas e instrumentos: Se llevaron a cabo pruebas cutáneas (*prick test* y pruebas intradérmicas) utilizando diluciones crecientes de diferentes anestésicos. Las pruebas se realizaron siguiendo los protocolos establecidos para la evaluación de alergias a medicamentos, con comparaciones contra controles positivos (histamina) y negativos (solución salina). Los anestésicos evaluados incluyeron propofol, remifentanilo, vecuronio, atracurio, rocuronio, etomidato, ketamina, precedex, succinilcolina y morfina.

RESULTADOS

Durante la primera evaluación se realizaron pruebas cutáneas con propofol, remifentanilo, vecuronio, atracurio y rocuronio. Los resultados indicaron lo siguiente:

Propofol: Prick test negativo, IDR ++.

Remifentanilo: Prick test negativo, IDR +.

Vecuronio: Prick test negativo, IDR +++.

Atracurio: Prick test negativo, IDR ++++.

Rocuronio: Prick test negativo, IDR ++.

La paciente presentó reacciones sistémicas significativas al vecuronio, atracurio y rocuronio, con manifestaciones de palidez, taquicardia e hipotensión inmediatamente después de la administración de estos fármacos. Estas reacciones fueron controladas sin la necesidad de administrar adrenalina. Durante una segunda evaluación se realizaron pruebas adicionales con etomidato, ketamina, dexmedetomidina, succinilcolina y morfina. Los resultados fueron:

Etomidato: Prick test negativo, IDR negativo.
Ketamina: Prick test negativo, IDR negativo.
Dexmedetomidina: Prick test negativo, IDR negativo.
Succinilcolina: Prick test negativo, IDR negativo.
Morfina: Prick test negativo, IDR positivo (1/10 ++).

La paciente fue monitorizada durante 90 minutos después de ambas sesiones de pruebas y se retiró en buen estado general, clínicamente estable y con suficiencia cardiorrespiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

- Amoroso E, Monteiro M, Selva A. (2019). Diagnóstico de alergia a relajantes musculares y opiáceos. Revista Chilena de Anestesia, 48(3), 254-257.
- Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. (2002). Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. European Journal of Anaesthesiology, 19(4), 240-262.
- Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. (2017). Anaesthetic hy-

DISCUSIÓN

Este caso resalta la importancia de una evaluación preoperatoria exhaustiva en pacientes con antecedentes de alergias múltiples, especialmente en aquellos con sospecha de sensibilización a múltiples anestésicos. Los relajantes musculares son conocidos por su alta incidencia de reacciones anafilácticas, con una reactividad cruzada considerable entre diferentes agentes. En este caso, la identificación de sensibilidades específicas mediante pruebas cutáneas permitió evitar el uso de anestésicos con un alto riesgo de reacciones adversas, lo cual es esencial para prevenir complicaciones graves durante la cirugía. El uso de pruebas cutáneas es fundamental para el diagnóstico preciso de alergias a anestésicos, aunque la variabilidad en la respuesta y la posibilidad de falsos negativos deben tenerse en cuenta. La identificación temprana de sensibilidades y la coordinación entre los departamentos de Anestesiología y Alergología son claves para garantizar un manejo seguro y efectivo de estos pacientes. Además, el manejo de reacciones alérgicas durante la anestesia requiere la disponibilidad de protocolos de emergencia bien establecidos, así como la preparación para intervenir rápidamente en caso de una reacción sistémica severa. La capacidad de identificar y evitar agentes específicos con alto riesgo de reacción permite minimizar las complicaciones durante los procedimientos quirúrgicos y asegurar la seguridad del paciente.

CONCLUSIONES

La evaluación preoperatoria exhaustiva y la identificación de sensibilidades a anestésicos mediante pruebas cutáneas son cruciales para prevenir reacciones adversas graves durante la anestesia. La colaboración interdisciplinaria entre anesthesiólogos y alergólogos es fundamental para garantizar un manejo seguro en pacientes con antecedentes de alergias múltiples. Este caso destaca la importancia de un enfoque personalizado y multidisciplinario en la selección de anestésicos para pacientes con alergias a anestésicos, subrayando la necesidad de protocolos de emergencia efectivos y una comunicación clara entre los servicios médicos involucrados.

- persensitivity reactions in France between 2011 and 2012: The 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 61(3), 290-299.
4. Ebo DG, Clarke RC, DeClerck LS. (2001). Allergy and anesthesia: What an allergist should know. *Acta Clinica Belgica*, 56(6), 276-282.
 5. Harper NJN, Dixon T, Dugue P, et al. (2009). Suspected Anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia*, 64(2), 199-211.
 6. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G. (2015). Diagnostic approach to suspected perioperative allergic reactions. *Allergy*, 70(7), 813-828.
 7. Rose MA, Green SL, Jones L. (2014). Drug allergy and hypersensitivity in anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 27(4), 412-418.
 8. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. (2009). Anaphylaxis and anesthesia: Controversies and new insights. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 9(4), 316-321.
 9. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, et al. (2017). Hypersensitivity reactions during anesthesia. *Allergology International*, 66(2), 277-288.
 10. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. (2007). Anaesthesia-related anaphylaxis: Time to re-evaluate the risk. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 20(4), 385-390.

GUÍA DE ACTUALIZACIÓN DE METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DE ALERGIAS ALIMENTARIAS

Update Guide to Diagnostic Methodology for Food Allergies

Natalia Petriz¹, Florencia Baillieu², Cecilia Cavallo³, Karina López⁴, María Eugenia Gervasoni⁴, Paula Sarraquigne⁵, Mauricio Colella⁶, María Sol Reyes⁷, Jorge Martínez⁸, Paola Schmidt⁹, Mónica Matta Ruffolo¹⁰, Andrea Irene Mariño¹¹, Mercedes Lucero¹², Valeria Magalí Lisanti¹³, Victoria Coomans¹⁴, Silvana Monsell¹⁵, Melisa Sabeh¹⁶, Claudio Parisi¹; Comité de Alergia Alimentaria y Anafilaxia. AAAEIC

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(3):107-114 <https://DOI.org/10.53108/AAIC/202403/0107-0114>

CONTENIDO

1. Introducción
2. Historia clínica
3. Alergias IgE Mediadas
 - 3.1 IgE específica y Pruebas Cutáneas: Test cutáneo de lectura rápida (Prick Test)
 - 3.2 Diagnóstico Molecular por componentes.
 - 3.3 Test de Activación de Basófilos (BAT)
4. Alergias No IgE Mediadas
 - 4.1. Test de Parche
 - 4.2. Laboratorio
5. Alergias Mixtas
6. Prueba de Provocación Controlada
 - 6.1 ¿Cuándo indicamos una prueba de Provocación Controlada?
 - 6.2 ¿Qué tenemos que tener en cuenta antes de indicarla?
7. Conclusión
8. Bibliografía

I. INTRODUCCIÓN

¿Cómo se hace el diagnóstico de alergia alimentaria?

El diagnóstico de alergia alimentaria (AA) es “individual” y “específico” para cada paciente, con lo cual restringirse a un protocolo para su manejo pretende encasillar o generalizar los diferentes matices que presenta esta entidad. De todas maneras, debemos orientar la búsqueda del agente responsable de los síntomas, basándonos en evidencia científica que remarca que el diagnóstico se apoya principalmente en la historia clínica. La anamnesis debe ser dirigida en el contexto clínico y epidemiológico de la AA, abordando otros posibles diagnósticos diferenciales. El siguiente paso para arribar a un diagnóstico correcto, se obtiene seleccionando e interpretando adecuadamente los estudios complementarios, como el Test cutáneo de lectura rápida *Skin Prick Test* (SPT), mediciones de IgE específica (IgEs) para los alimentos desencadenantes de la reacción ante la sospecha de alergia alimentaria mediada por IgE y dietas de exclusión con posterior provocación en los casos de alergias no IgE mediadas.

Buscando la mayor especificidad y certeza diagnóstica, el *gold standard* es la confirmación con la prueba de provocación oral controlada o “desafío” (PPC), no siempre necesaria en casos de alergia IgE mediada que puedan poner en riesgo al paciente.¹

2. HISTORIA CLÍNICA

El enfoque diagnóstico de la AA comienza con la anamnesis y exploración física.² Requiere comprender mecanismos inmunes involucrados, deducidos de una historia clínica (HC) minuciosa.³⁻⁵

La utilidad de la anamnesis depende en gran medida de la recopilación de los síntomas del paciente y la capacidad del evaluador de distinguir entre trastornos provocados por la hipersensibilidad alimentaria ya sea inmediata o retardada y otras causas.

Es importante también recabar datos sobre comorbilidades atópicas, antecedentes personales y familiares, ya que

Hospital Italiano de Buenos Aires
 Centro de Alergia, Mar del Plata, Buenos Aires
 Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos
 Hospital de Niños V.J. Vilela, Rosario, Santa Fe
 Sanatorio de Niños - Consultorios del Parque, Rosario, Santa Fe
 Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe
 Sanatorio San Carlos Bariloche, Río Negro
 Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires
 Hospital Privado de Rosario, Instituto Gamma, Rosario, Santa Fe
 Hospital Santojanni, CABA
 Hospital Municipal Dr. Leonidas Lucero de Bahía Blanca
 Centro de Alergia, CEMAFE, Santa Fe
 IAI instituto de Alergia e Inmunología Mendoza
 Hospital Británico, Buenos Aires
 Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, ex “Casa Cuna”
 Sanatorio 9 de Julio, Tucumán
 Correspondencia: secretaria@aaaiec.org.ar
 Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.
 Recibido: 05/07/2024 | Aceptado: 02/08/2024

TABLA I. Mecanismos, manifestaciones y características clínicas de la alergia alimentaria.

Mecanismos inmunopatológicos	Manifestaciones clínicas	Características clínicas
IgE- Mediados	Síndrome de alergia polen-alimento	Prurito y edema en la cavidad oral
	Urticaria/angioedema	Provocados por ingestión o contacto directo
	Rinoconjuntivitis/asma	Se presentan raramente como síntomas aislados. Podrían ser provocados por inhalación o aerosolización de proteínas alimentarias.
	Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata	Náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, provocados por la ingesta de alimentos.
	Anafilaxia.	Reacción multisistémica rápida y progresiva.
Mixto (IgE y células)	Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos.	Cuando la ingesta del alimento es seguida rápidamente por ejercicio generando una reacción multisistémica.
	Dermatitis atópica	Se asocia con alimentos en el 30-40% de los niños que presentan eczema moderado o grave.
No IgE-mediado	Gastroenteropatía eosinofílica	Los síntomas varían dependiendo del sitio del sistema gastrointestinal involucrado y del grado de inflamación eosinofílica.
	Proctitis/proctocolitis.	Deposiciones mucosanguinolentas.
No IgE-mediado	Síndrome de enterocolitis Inducida por proteínas alimentarias.(SEIPA)	Exposición crónica: vómitos, diarrea, alteración del crecimiento, letargo, acidosis, deshidratación. Reexposición luego de restricción: vómitos, diarrea, hipotensión (2 horas después de la ingesta).
	Síndrome de Heiner	Infiltrados pulmonares, síntomas de vías aéreas superiores, anemia ferropénica, alteración del crecimiento.
	Dermatitis de contacto	Ecemas por componentes irritantes de los alimentos

son factores de riesgo para desarrollar AA la historia familiar de atopía y la presencia de asma o dermatitis atópica (DA).⁶

Una HC detallada orienta hacia el mecanismo fisiopatológico responsable.^{4,7}

La anamnesis debe:

Identificar el alimento causal, la relación temporal entre la ingesta y el inicio de los síntomas y la recurrencia en ingestas posteriores.^{3-5,8}

Indagar acerca del tipo de procesamiento al que el alimento fue sometido, ya que tendría importancia en ciertos casos.

Determinar la presencia de cofactores: uso de ciertos medicamentos como AINE⁹, condiciones ambientales extremas, frío, calor, presencia de polen ambiental en pacientes sensibilizados al polen¹⁰, ingesta de bebidas alcohólicas, ejercicio, infecciones y estado del ciclo menstrual.

La sintomatología que podemos encontrar en reacciones alérgicas inducidas por alimentos es variada y puede implicar a diferentes órganos:

Piel: eritema, prurito, urticaria, erupción morbiliforme, angioedema.

Oculares: prurito, eritema conjuntival, lagrimeo, edema periorbital.

Aparato respiratorio superior: congestión nasal, prurito, rinorrea, estornudos, edema laríngeo, ronquera, tos seca.

Aparato respiratorio inferior: tos, opresión torácica, disnea, sibilancias, retracción intercostal, uso de musculatura accesoria.

Aparato gastrointestinal: angioedema labial, lingual o palatino, prurito oral, náuseas, dolor abdominal, cólicos, reflujo, vómitos, diarrea.

Aparato cardiovascular: taquicardia (ocasionalmente bradicardia en anafilaxia), hipotensión, pérdida de conciencia.

Otros: pérdida de conocimiento, convulsiones.

En el examen físico se deberán buscar signos de rinitis, asma, dermatitis atópica; y se debe evaluar el estado nutricional (crecimiento pondero-estatural).

Debemos considerar diagnósticos diferenciales (**Tabla 2**)¹¹.

El valor de la HC es indiscutible; sin embargo, puede sobreestimar la presencia de AA, por lo que se requieren más pruebas para confirmar el diagnóstico. Una HC detallada centrada en la reacción alérgica permitirá estimar la probabilidad pretest de que el paciente tenga una AA, lo que facilita la toma de decisiones clínicas y terapéuticas¹¹.

3. ALERGIA IGE MEDIADA

3.1 IgE ESPECÍFICA Y PRUEBAS CUTÁNEAS DE ALERGIA SKIN PRICK TEST

A partir del mecanismo inmunológico sospechado luego de realizar una minuciosa HC, surge la decisión de los estudios complementarios adecuados para confirmar el diagnóstico. Ante la sospecha de reacción mediada por IgE, se requiere evidencia de sensibilización, es decir presencia de IgE específica para el alérgeno alimentario involucrado, ya sea mediante *Skin Prick Test* (SPT) o medición de valores de IgE específica sérica (IgEs), IgE específica para componentes de los alérgenos (diagnóstico molecular) y menos accesible para la práctica clínica el BAT (Test de Activación de Basófilos, por sus siglas en inglés)¹¹

TABLA 2. Diagnósticos diferenciales.

Mecanismo	Entidad clínica	
Metabólico	Intolerancia a la lactosa Galactosemia	
	Intolerancia a FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables)	
Farmacológico	Alimentos ricos en histamina (queso estacionado, embutidos, conservas, chucrut, etc) Alimentos liberadores de histamina (frutilla, papaya, vino, kiwi, ananá) Tiramina (queso estacionado, pescado en vinagre) Cafeína Teobromina (chocolate) Phenylethylamina (chocolate) α -solanina (papas) TRPV1 y TRPA1 agonistas (especias, capsaicina, ajo, cebolla, jengibre, wasabi, pimienta) Glutamato monosódico Alcohol Serotonina (tomate, banana) Triptamina (tomate, ciruela)	
	Tóxicas	Infecciones gastritis/enteritis Intoxicación con histamina (síndrome escombroides por pescados, quesos)
		Otras

Los resultados positivos (SPT ≥ 3 mm o IgEs $\geq 0,35$ kU/l) tienen poca especificidad para la interpretación clínica de las AA, aproximadamente la mitad de las personas sensibilizadas son capaces de tolerar el alimento sin reacción.¹⁴ Una de las razones puede explicarse por la reactividad cruzada del alérgeno y/o por adquisición de tolerancia durante la infancia¹⁵.

Niveles elevados de IgEs para un alimento, tienen mayor probabilidad de asociarse a reactividad clínica, muchos estudios han definido umbrales con un Valor Predictivo Positivo (VPP) del 95 % (Tabla 3). Aunque estos puntos de corte pueden ser muy útiles para diagnosticar AA, tienen muchas limitaciones. Estas pruebas por sí solas no son definitivas, y no es raro que los pacientes toleren un alimento incluso con resultados de SPT y la IgEs marcadamente elevadas¹⁶. Aún así, los puntos de corte del valor predictivo positivo (VPP) 95%, asociados a una clínica compatible, pueden confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria. Los puntos de corte del Valor Predictivo Negativo (VPN) del 50 % significan 50% o menos de posi-

TABLA 3. Test diagnósticos para IgE mediadas..

Test	Justificación/Resultados
SPT con extracto	El tamaño de la roncha refleja la cantidad de mediadores de mastocitos después de la estimulación con alérgeno
SPT con alimento fresco (prick to prick)	El tamaño de la roncha refleja la cantidad de mediadores de mastocitos después de la estimulación con alérgeno El uso de alimentos frescos puede aumentar la sensibilidad de las pruebas, ya que los alimentos frescos contienen alérgenos que pueden destruirse o excluirse durante la preparación de extractos de alérgenos (p. ej. alérgenos termolábiles o alérgenos lipófilos).
IgEs para alérgenos	La concentración de IgE en el suero refleja la cantidad de anticuerpos IgE circulantes dirigidos al alérgeno analizado
IgEs para componentes de alérgenos. Estudio molecular por microarrays	La IgE frente a componentes alérgenos específicos que han demostrado ser clínicamente relevantes puede ser más específica que IgE a extractos alérgenos completos. El estudio por microarrays puede detectar la reactividad alérgica de un paciente ante 85 a 268 componentes moleculares presentes en alimentos y numerosos pólenes. El diagnóstico basado en componentes permite determinar con mayor precisión qué cantidad de casos se pueden tratar con inmunoterapia y cuál ha de ser la composición de la inmunoterapia.
Test de activación de Basófilos (BAT)	La proporción de basófilos activados por alérgenos in vitro refleja la cantidad de mediadores liberados por los basófilos circulantes después de la estimulación con alérgenos. Es funcional, la prueba utiliza los basófilos del propio paciente y detecta el efecto de la unión alérgeno-IgE

bilidad de que el paciente reaccione ante un desafío oral.¹⁷ Por otra parte, es importante señalar que el nivel de positividad no predice el umbral de reacción o la gravedad¹⁶.

Los valores de corte de diagnóstico han variado ampliamente en diferentes estudios, presumiblemente debido a diferencias en las poblaciones de pacientes, la prevalencia de la enfermedad y regiones geográficas¹¹. Los umbrales de SPT e IgEs también pueden depender de la edad y hay información limitada en niños menores de 2 años. Los valores de corte predictivos son menores en niños pequeños y niveles más bajos de IgEs para un alérgeno alimentario puede tener mayor probabilidad de alergia clínica, aumentando con la edad, siendo válidos independientemente de los valores de IgE total¹⁷(Tabla 4).

En los pacientes con resultados de rango intermedio, que se encuentran entre el valor de VPN y VPP donde un diagnóstico definitivo es difícil, a menudo se necesita una Prueba de Provocación oral Controlada (PPC) para confirmar el diagnóstico¹⁶.

TABLA 4. Valores de corte de pruebas para AA IgE mediadas.

Food	Specific IgE (kU/L) for 95% PPV	Specific IgE (kU/L) for 50% NPV	Skin Prick Test for 95% PPV
Cow's milk*	15 kU/L (32 also reported) Infants ≤ 2 years: 5 kU/L	2 kU/L	≥ 8 mm Infants ≤ 2 years: ≥ 6 mm
Egg*	7 kU/L Infants ≤ 2 years: 2 kU/L	2 kU/L	≥ 7 mm Infants ≤ 2 years: 4-5 mm
Peanut	15-34 kU/L	2 kU/L if history of reaction 5 kU/L if no history of reaction	≥ 8 mm Infants ≤ 2 years: ≥ 4 mm
Fish	20 kU/L	-	-
Tree nuts	20 kU/L	-	≥ 8 mm for walnut ≥ 12 mm for cashew
Sesame	50 kU/L (86% PPV)	-	≥ 8 mm

NPV: Negative predictive value; PPV: Positive predictive value.

*These numbers were derived from uncooked milk and direct egg and do not apply to baked milk or baked egg. |

El SPT puede realizarse con alimentos frescos para aumentar la sensibilidad; esto es especialmente importante para los alérgenos alimentarios que pueden no estar bien representados en los extractos de alérgenos, como los alérgenos lábiles de los alimentos frescos, frutas y verduras y alérgenos lipófilos de la pasta de sésamo (tahini) o ciertos frutos secos. La utilidad de las pruebas SPT y de IgE específicas puede verse obstaculizada por la calidad de extractos de alérgenos disponibles. La estandarización de extractos alérgenos es un aspecto importante para pruebas de alergia confiables¹¹.

La frecuencia de la reevaluación depende de las alergias alimentarias específicas y su historia natural, por ejemplo, en la alergia a la leche de vaca o al huevo, que tienden a resolver más tempranamente en la vida, se recomienda una reevaluación más frecuente en la primera infancia. La evaluación periódica de adultos con alergia alimentaria es menos necesaria ya que es probable que la posibilidad de resolución espontánea sea baja. Una disminución del nivel de IgE sérica específica a la cuarta parte del punto de decisión diagnóstica o más del 50 % en el último año indican que el paciente puede estar superando la alergia alimentaria a menos que haya experimentado alguna reacción alérgica reciente; estos valores en conjunto con la clínica y otros estudios, resultan útiles a la hora de determinar el momento más adecuado para realizar un desafío oral y evaluar tolerancia^{17,18}.

3.2 DIAGNÓSTICO POR COMPONENTES. ESTUDIO MOLECULAR MICROARRAYS.

El progreso en el área de biología molecular y el desarrollo de tecnologías genéticas han conseguido identificar y caracterizar alérgenos individuales a un nivel molecular, lo que permitió el desarrollo de Test de diagnóstico molecular (diagnóstico por componentes), que mide niveles de IgE específica contra proteínas alérgicas individuales¹⁹. Estos tests mejoran la precisión diagnóstica de alergia alimentaria mediada por IgE, principalmente en casos de alergia a maní y avellana¹¹, y ayudan a estratificar el ries-

go clínico asociado con un patrón de sensibilización específico, aunque la especificidad y sensibilidad no son lo suficientemente confiables como para reemplazar al PPC²⁰. El diagnóstico molecular de la alergia mediante microarrays es un complemento diagnóstico de las pruebas cutáneas y otras técnicas in vitro como las técnicas serológicas. Con la técnica diagnóstica de microarrays se consigue diferenciar la sensibilización frente a distintas proteínas, recombinantes o naturales purificadas, que pueden estar presentes en alimentos vegetales y pólenes, en ácaros y mariscos o en aves y huevos. En pacientes sensibilizados al polen, donde la IgEs a alérgenos con reacción cruzada como a los vegetales o los frutos secos pueden dar lugar a un resultado falso positivo, la IgE específica al extracto alérgico puede corresponder a una sensibilización sin relevancia clínica¹¹.

El estudio por microarrays, con equipos disponibles ALEX o IMMUNOCAP puede detectar la reactividad alérgica de un paciente ante 85 a 229 componentes moleculares presentes en alimentos, proteínas vegetales (profilinas), proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) y numerosos pólenes, fundamentalmente. El diagnóstico basado en componentes permite determinar con mayor precisión qué cantidad de casos se pueden tratar con inmunoterapia y cuál ha de ser la composición de la inmunoterapia¹¹.

3.3 TEST DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS (BAT)

Los test celulares parecen ofrecer mayor sensibilidad y especificidad que los test convencionales para diagnóstico de AA mediada por IgE. El BAT mide la expresión de marcadores de activación en la superficie del basófilo estimulado con alérgenos por citometría de flujo²¹. Ha sido propuesto para minimizar el riesgo de reacciones severas en los test de provocación, siendo propuesto como test alternativo al PPC²². Ante resultados dudosos en los test convencionales que miden sensibilización, el BAT efectivamente discrimina niños con alergia clínica de niños sensibilizados pero tolerantes, en casos de alergia a maní y leche de vaca²³. En estos casos el BAT podría usarse como

segundo paso para disminuir la necesidad de desafío oral. La utilidad clínica del BAT es promisorio para el diagnóstico y manejo AA mediada por IgE, pero en la actualidad su utilidad clínica se ve limitada por su alta demanda técnica (requiere células vivas y equipo de citometría de flujo) y por la necesidad de estandarización de la analítica²⁴.

4. ALERGI A NO MEDIADA POR IgE

Si de una HC detallada surge la sospecha de alergia alimentaria no mediada por IgE, la dieta de eliminación y posterior reintroducción del alimento permanece como *gold standard* para confirmar el diagnóstico.²⁵ En estos casos los síntomas son típicamente tardíos, desde horas a semanas luego de la ingesta del alimento responsable y principalmente involucran el tracto gastrointestinal^{26,27}.

4.1 TEST DE PARCHES

El diagnóstico de AA no IgE mediada, generalmente se basa en las características clínicas bien definidas de los diferentes cuadros y en la mejoría sintomática luego de la dieta de exclusión, seguida por la confirmación con la prueba de provocación positiva. Dicho proceso diagnóstico, no está respaldado por las clásicas pruebas, como en las IgE mediadas, SPT e IgEs que suelen ser negativas. Por esta razón, se ha propuesto el test del parche atópico (PPA) como herramienta para el diagnóstico de estos pacientes²⁸. El resultado positivo del PPA se correlaciona con la infiltración de células Th2 específicas del alérgeno, que secretan interleucina 4 y 13 a las 24 horas después de la colocación del parche, y las 48 horas posteriores, se produce un cambio hacia un patrón Th1 con la secreción de interferón gamma, evidenciando la reacción retardada tipo IV, en lugar de una reacción inmediata tipo I como ocurre en el SPT se asocia a sintomatología como: regurgitación, vómitos, diarrea crónica o estreñimiento. Sin embargo, su precisión diagnóstica sigue siendo controvertida y no se utiliza de forma rutinaria, debido a la falta de un proceso estandarizado y la amplia variabilidad en la sensibilidad y especificidad de los resultados en estudios previos²⁹. Por este motivo, se ha realizado una revisión sistemática publicada recientemente, con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica de la PPA en comparación con el *gold standard* del diagnóstico, PPC, en niños afectados por AA gastrointestinales no mediadas por IgE, incluyendo alergia a la proteína de leche de vaca (APLV). En esta revisión fueron incluidos tanto los cuadros clínicos clásicos no mediados por IgE como los trastornos de la motilidad inducidos por alimentos. Esta revisión sistemática sugiere que la PPA puede ser una herramienta útil para diagnosticar AA no IgE mediadas, especialmente en niños con trastornos de la motilidad gastrointestinal inducida por alimentos y sobre todo en APLV³⁰.

A pesar de estos resultados favorables para la PPA, es importante enfatizar que los falsos positivos pueden determinar tratamientos con dietas inadecuadas con probable impacto en la nutrición y calidad de vida de los pacientes y sus familias. Su empleo, deberá ser utilizado con extrema precaución, por manos expertas y siempre confirmando con PPC.

4.2 LABORATORIO EN AA NO IGE MEDIADA

En todos los casos que se asocian con otras enfermedades alérgicas como dermatitis atópica, asma, en casos de presencia de síntomas inmediatos tras ingerir el alimento o en casos graves se sugiere evaluar niveles de IgE específica³¹, principalmente antes de reintroducir el alimento^{26,32}.

En el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de alimentos (SEIPA) hasta un 30% de pacientes pueden presentar niveles elevados de IgEs al alimento responsable, por lo que en estos casos puede considerarse el dosaje de IgEs.³¹

La AA no mediada por IgE Incluye un espectro de desórdenes que predominantemente afectan el tracto gastrointestinal y como consecuencia pueden ocurrir hallazgos anormales de laboratorio²⁶. En el SEIPA es prominente la leucocitosis con neutrofilia, y puede haber anemia moderada, hipoalbuminemia aguda y en casos severos metahe-moglobinemia y acidosis metabólica³¹. En niños con proctocolitis, los hallazgos anormales de laboratorio son infrecuentes o leves, y pueden incluir anemia, eosinofilia en sangre periférica e hipoalbuminemia^{22,31}.

Ante sospecha de enfermedad pulmonar crónica inducida APLV (síndrome de Heiner, hem siderosis pulmonar), deben evaluarse anticuerpos precipitantes contra la proteína de leche de vaca en suero³³.

5. AA MECANISMOS MIXTOS

En pacientes con dermatitis/eccemas, donde el mecanismo inmune subyacente es mixto, la sensibilización a alérgenos alimentarios es frecuente cuando la DA es de moderada a severa³⁴. En caso de reacciones de comienzo inmediato, los test que detectan IgEs a alimentos seleccionados identificados por una historia clínica cuidadosa pueden ser usados para reconocer el o los alimentos responsables. En las reacciones tardías estos test son innecesarios³⁵. En pacientes con DA debemos sospechar AA, teniendo en cuenta que el alimento es un factor más que influye en la inflamación resultado de una barrera cutánea disfuncional que predispone a la sensibilización con alérgenos. Reacciones inmediatas no eczematosas, mediadas por IgE comienzan dentro de las 2 hs de la ingesta y duran entre 30 y 150 minutos. Los pacientes presentan síntomas cutáneos como *flushing*, urticaria/angioedema, síntomas respiratorios, digestivos, cardiovasculares, neurológicos o

anafilaxia. Reacciones tardías o no IgE mediadas ocurren después de las 6 a 48 hs de la exposición al alérgeno alimentario produce una exacerbación de la dermatitis atópica, siendo una reacción eczematosa retardada. También podemos observar reacciones mixtas: comienzan con reacciones inmediatas a la ingesta y son seguidas por exacerbación de la DA³⁶.

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos se asocian frecuentemente con atopía y presencia de enfermedades atópicas como DA, rinitis y/o asma. En estos casos pueden hallarse valores elevados de IgEs a alérgenos alimentarios aunque no significa que esos sean los alérgenos gatillantes³⁷. En estos cuadros eosinofílicos pueden encontrarse valores alterados en el laboratorio como eosinofilia periférica, eritrosedimentación y proteína-C reactiva elevadas, y según la porción del tracto gastrointestinal afectado, puede haber malabsorción con anemia por deficiencia de hierro y/o enteropatía perdedora de proteínas que se manifiesta como hipoalbuminemia³⁸.

6. PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

La PPC o “desafío” es una prueba estándar y precisa, utilizada para el diagnóstico de certeza de alergias alimentarias.⁴ Este procedimiento consiste en la incorporación del alimento fresco iniciando vía oral incrementando la dosis progresivamente cada 30 minutos hasta alcanzar la dosis tolerada o planificada. Se deja al paciente en observación durante 2 horas posteriores y se evalúan posibles reacciones cutáneas, respiratorias o digestivas antes de darle el alta. Si las mismas aparecieran en este lapso de tiempo, la prueba se confirma como una respuesta inmediata positiva. En caso de ser negativo se da finalizada la prueba con la indicación de continuar con la incorporación del alimento sin cambiar ningún otro componente de la dieta, y aguardar la respuesta tardía hasta completar las 48 hs del enfrentamiento. Si luego de este tiempo no se observan síntomas en el paciente, se considerará a la prueba de provocación negativa y se descarta el diagnóstico, o por el contrario si aparecen síntomas sugestivos de alergia se confirma con total certeza.

Esta prueba debe ser realizada por profesionales entrenados, en un ambiente controlado, preferentemente en un medio hospitalario, por la posibilidad de complicaciones que requieran de la intervención de un equipo médico entrenado y una complejidad para revertir una reacción sistémica. Estas podrían ser de variable severidad, desde un brote urticariano hasta una anafilaxia con compromiso de la vía aérea (0,8-1% de los casos).

Existen diferentes protocolos para realizar la confrontación con el alérgeno previamente excluido. El desafío con Alimentos Doble Ciego Controlado con Placebo (DBPCFC) es la prueba más precisa (el *gold standard*)

para diagnosticar la AA. Sin embargo, debido a los costos y al tiempo de este procedimiento, en la práctica clínica los desafíos de alimentos simples ciegos y abiertos son los más frecuentes utilizados.⁶

6.1 ¿CUÁNDO INDICAMOS UNA PRUEBA DE PROVOCACIÓN CONTROLADA?

La PPC se indica para confirmar o excluir en última instancia el diagnóstico de alergia alimentaria cuando las IgE específicas y pruebas cutáneas son dudosas, negativas o no concluyentes, cuando está la probabilidad de tolerar el alimento de acuerdo a la historia del paciente y en protocolos de investigación. Es el método recomendado para estudiar síntomas subjetivos (incluyendo dolor abdominal, prurito oral, migraña o molestias articulares) o cuando se La PPA podría resultar útil principalmente en reacciones retardadas y/o mixtas, con síntomas gastrointestinales no IgE mediados, dermatitis atópica, esofagitis eosinofílicas, y en pacientes que presentan cuadros no tan definidos, relacionados con trastornos en la motilidad gastrointestinal (dolor abdominal, llanto persistente, investigan reacciones tardías o síntomas crónicos (dermatitis atópica, reacciones digestivas aisladas o urticaria crónica).

Los desafíos abiertos suelen ser el primer enfoque en la práctica clínica, particularmente cuando se sospechan reacciones agudas mediadas por IgE con signos objetivos y cuando la probabilidad de un resultado negativo es alta. Los criterios de exclusión para la PPC pueden incluir una historia reciente de anafilaxia al alimento específico que se va a probar, resultados de la prueba por encima del 95% de los puntos de corte del VPP, infecciones agudas, angina de pecho inestable, enfermedad atópica crónica e inestable, embarazo y uso de medicamentos que pueden enmascarar, mejorar o perjudicar el tratamiento de una reacción. Estos medicamentos incluyen antihistamínicos, neurolépticos, AINE, inhibidores de la ECA, corticoides orales (más de 5 mg por día) y betabloqueantes. Agonistas b2-inhalados y los corticoides tópicos podrían continuar si se mantienen en un nivel fijo, ya que la interrupción de estos medicamentos puede poner en peligro la interpretación del resultado del desafío.

También son apropiados en niños pequeños con reacciones de tipo inmediato que tienen menos probabilidades de tener reacciones psicológicas y en pacientes con síndrome de alergia oral relacionado con el polen, ya que es difícil cegar frutas y verduras y mantener su alergenidad⁶.

Cualquier protocolo implica algún nivel de riesgo para el paciente y es importante considerar la gravedad potencial de una reacción antes de emprender el desafío y evaluar a cada paciente en particular. A muchas familias a las que se les ofrece, pueden rechazarla por temor al procedimiento o falta de apreciación de los beneficios. Con lo cual hay que realizar el asesoramiento adecuado, otorgar toda la in-

formación necesaria para la confianza y la predisposición del paciente y su familia. Sumado a que el procedimiento requiere tiempo, elevado costo y conlleva un riesgo potencial para el niño⁵.

6.2 ¿QUÉ TENEMOS QUE TENER EN CUENTA ANTES DE INDICARLA?

Existen numerosas pruebas que pretenden ser de utilidad en el diagnóstico de alergia mediada por IgE; por ejemplo el dosaje de IgG o de sus subclases específicas para el alimento, estudios genéticos de saliva; sin embargo, les falta evidencia y validación rigurosa para respaldar su uso. No existe ninguna justificación y existen cuestiones éticas en torno a la realización de tales estudios. Dado que el uso de pruebas no validadas a menudo se realiza sin evaluación clínica previa y sin diferenciación entre alergia o intolerancia alimentaria mediada por IgE, mixta y no mediada por IgE, el uso de tales pruebas conlleva riesgos significativos, a saber, restricciones dietéticas innecesarias que puede estar asociado con compromiso dietético, aumento de costos y reducción de la calidad de vida y por el contrario, la

liberación dietética puede estar asociado con una posible exposición a los alérgenos culpables.¹¹

7. CONCLUSIONES

La HC es clave para el diagnóstico de AA. El SPT y las IgE específicas para el alimento sospechoso evidencian sensibilización. La combinación de la HC y las pruebas positivas confirmará el diagnóstico. Ante resultados dudosos, se requerirá una PPC para su confirmación.

La PPC es el estándar de oro para el diagnóstico de AA y es obligatoria ante la sospecha de AA no mediada por IgE, luego de una dieta de evitación que haya resuelto los síntomas.

Es extremadamente importante realizar un diagnóstico correcto de alergia alimentaria para evitar, por un lado, el subdiagnóstico con riesgo de vida por la exposición al alérgeno causal, y por otro lado, el sobrediagnóstico, que conduce a dietas restrictivas innecesarias. Estas dietas no solo empeoran la calidad de vida, sino que también conllevan un riesgo nutricional, especialmente en pacientes pediátricos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Scott H Sicherer, Hugh A Sampson, Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management *J Allergy Clin Immunol* 2018 Jan;141(1):41-58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
2. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food Allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:1016-25.
3. Sicherer S H, Sampson H A. Food Allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2):291-307.
4. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(5):1016-25. e43.
5. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3):594-602.
6. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(3):249-53.
7. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(6):981-9.
8. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69(8):1008-25.
9. Fujii H, Kambe N, Fijisawa A, Morita E, Miyachi Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. *Allergol Int* 2008; 57:97-98.
10. Jo Ej, Yang MS, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis occurred only in warm but not in cold environment. *Asia Pac Allergy* 2012; 2 (2):164-64.
11. Santos A. F. et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;00:1-20.
12. Boyce et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6 Suppl):S1-58
13. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food Allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(3 suppl2):S1-68
14. Peters, R, Krawiec, M, Koplin, J, Santos, A. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2021 May;32(4):647-657. doi: 10.1111/pai.13443.
15. Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18: 214-221
16. Foong R-X, Dantzer JA, Wood RA, Santos AF. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9: 71-80.
17. Gomes-Belo J, Hannachi F, Swan K, Santos AF. Advances in Food Allergy Diagnosis. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):139-149.
18. Song TW. Diagnostic Decision Points of Specific IgE Titers in Patients With Food Allergy: Are They Appropriate in All Clinical Settings? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 Jul;7(4):309-11.
19. Treudler, R.; Simon, J.C. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13:110-117
20. Calamelli E, et al Component-Resolved Diagnosis in Food Allergies. *Medicina* 2019; 55:498
21. Santos AF, Shreffler WG. Road map for the clinical application of the basophil activation test in food allergy. *Clin Exp Allergy* 2017;47(9):1115-1124
22. Fiocchi A et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - 1 - Plan and definitions. *World Allergy Organization Journal* 2022; 15:1-12
23. Rubio A, et al. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. *Allergy* 2011;66(1):92-100
24. Keswani T, Patil SU. BAT in Food Allergy: Is it ready for real-time?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21(5):442-447
25. Soares-Weiser K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic

- review and meta-analysis. *Allergy*.2014;69:76-86
26. Beatriz Espín Jaimea, Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc)* 2019;90(3):193
 27. Connors L et al. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14(Suppl 2):83-91
 28. Walter A, Secgräber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Nature Clin Rev Allergy Immunol*, 2019; 56(1):19-31.
 29. S. SirinKose et al. Atopy patch test in children with cow's milk and hen's egg allergy: Do clinical symptoms matter? *Allergol Immunopathol (Madr)*.2020;48(4):323-331.
 30. B.Cuomo, C Anania, ED'Auria et al. The role of the atopy patch test in the diagnostic work-up of non-IgE gastrointestinal food allergy in children: a systematic review, *European Journal of Pediatrics* 2023; 182:3419-343.
 31. Caubet JC, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:382-9
 32. Luyt, H. Ball, et al BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2014; 44:642-672
 33. Arasi, S., et al. Heiner Syndrome and Milk Hypersensitivity: An Updated Overview on the Current Evidence. *Nutrients* 2021; 13:1710
 34. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(1): 255-64.
 35. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:817-24
 36. A Wollenberg et al Euroguiderm Guideline on Atopic Eczema Octubre 2022
 37. Nirmala P. Gonsalves, Seema S. Aceves. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(1): 1-7
 38. Samiullah, Hadi Bhurgri, Umair Sohail. Eosinophilic Disorders of the Gastrointestinal Tract 2016. *Prim Care Clin Office Pract*; 43:495-504.

EN ÉPOCA DE MEDICINA DE PRECISIÓN, PARA TRATAR ASMA NEUTROFÍLICA, FIBROSIS PULMONAR Y ARTRITIS REUMATOIDEA: NARINGINA (¿O D'ARTAGNAN? “UNO PARA TODOS” *). UNA MIRADA DESDE LO BÁSICO

In the era of precision medicine, to treat neutrophilic asthma, pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis: naringin (or D'Artagnan? “one for all”*). A look at the basics

Cossy Isasi S¹, de Barayzarra S², Vanoni S³, Gómez RM⁴, Cazaux A⁵, Ordoñez M⁶, Muiño JC⁷

RESUMEN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias desencadenada principalmente por eosinófilos, basófilos, mastocitos y neutrófilos. El 50% de los casos pertenecen al fenotipo neutrofilico. La activación de neutrófilos implica la movilización de balsas en la membrana plasmática. La naringina (NGN), el glucósido natural de naringenina, tiene fuertes propiedades antiinflamatorias. Para saber si el efecto de NGN depende de una vía específica de señalización o de un proceso más inespecífico, simulamos cajas cúbicas con suspensiones de lípidos y con membranas enriquecidas con NGN, ambas construidas usando CHARMM-GUI, para probar la estabilidad estructural de y la miscibilidad de NGN en las membranas celulares. La composición de las membranas era palmitoil oleoil fosfatidilcolina (POPC), palmitoil oleoil fosfatidiletanolamina (POPE) y palmitoil oleoil fosfatidilserina (POPS) en una proporción mol/mol de 2:2:4 eventualmente enriquecidas con esfingomielina (PSM) y colesterol (CHL) o NGN, gangliósido GM1 en 3:3:2 mol/mol. Determinamos la asociación de lípidos (moléculas más cercanas dentro de 5 Å) en dinámicas de 100 ns a 310 K y 1 atm con GROMACS 2023.2. PSM formó balsas con POPC y POPE. CHL asociado con PSM y aumento de la tensión superficial de la membrana. Cuando NGN reemplazó a CHL, se distribuyó aleatoriamente, disminuyó la tensión superficial y se asoció principalmente con POPC o en los límites POPC-PSM. En membranas con CHL, NGN ocupó parches sin CHL. NGN se asoció con el GM1 sin formar rafts. El tratamiento de neutrófilos con NGN podría perjudicar el proceso de señalización debido a la aleatorización de la distribución de PSM y GM1 en la superficie de la membrana.

Palabras claves: asma, activación de neutrófilos, NGN, naringina, actividad antiinflamatoria, balsas o rafts de membranas celulares.

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways triggered primarily by eosinophils, basophils, mast cells, and neutrophils. 50% of cases belong to the neutrophilic phenotype. Neutrophil activation involves the mobilization of rafts in the plasma membrane. Naringin (NGN), the natural glycoside of naringenin, has strong anti-inflammatory properties. To find out whether the effect of NGN depends on a specific signaling pathway or on a more nonspecific process, we simulated cubic boxes with lipid suspensions and with NGN-enriched membranes, both constructed using CHARMM-GUI, to test the structural stability of and miscibility of NGN in cell membranes. The composition of the membranes was palmitoyl oleoyl phosphatidylcholine (POPC), palmitoyl oleoyl phosphatidylethanolamine (POPE) and palmitoyl oleoyl phosphatidylserine (POPS) in a mol/mol ratio of 2:2:4 eventually enriched with sphingomyelin (PSM) and cholesterol (CHL) or NGN, GM1 ganglioside in 3:3:2 mol/mol. We determined the association of lipids (molecules closest within 5 Å) in dynamics of 100 ns at 310 K and 1 atm with GROMACS 2023.2. PSM formed rafts with POPC and POPE. CHL associated with PSM and increased membrane surface tension. When NGN replaced CHL, it was randomly distributed, decreased surface tension, and was mainly associated with POPC or at the POPC-PSM boundaries. In membranes with CHL, NGN occupied patches without CHL. NGN partnered with GM1 without forming rafts. Treatment of neutrophils with NGN could impair the signaling process due to randomization of the distribution of PSM and GM1 on the membrane surface.

Key words: asthma, neutrophil activation, NGN, naringin, anti-inflammatory activity, cell membrane rafts.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(3):115-119. <https://doi.org/10.53108/AAIC/202403/0115-0119>

1. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Medicina, FCM-UNC Córdoba, Argentina
2. Profesora Asociada de Alergia Inmunología, HNC-FCM-UNC Córdoba, Argentina
3. Clínica Médica, Hospital San Roque FCM-UNC Córdoba, Argentina
4. FCS-UC. Salta Argentina
5. Ex Jefe de Sección Neumología, actual Jefe de Servicio de Clínica Médica Hospital Rawson, Córdoba, Argentina
6. Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Hospital Misericordia Nuevo Siglo
7. Ex Director Carrera Alergia e Inmunología, FCM-UNC Córdoba, Argentina

Correspondencia: secretaria@aaaic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 07/08/2024 | Aceptado: 20/08/2024

*“Les Trois Mousquetaires” de A. Dumas:
“Todos para uno y uno para todos”

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es una enfermedad respiratoria crónica que afecta a personas de todas las edades. Comúnmente implica inflamación crónica de las vías respiratorias y síntomas de magnitud variable con el tiempo, que incluyen disnea, opresión endotorácica y tos [1]. Tiene alta prevalencia y morbilidad y niveles considerables de mortalidad [2]. Según la Iniciativa Global para el Asma (GINA), “El asma es una enfermedad heterogénea, con diferentes procesos subyacentes. Los grupos distinguibles por factores demográficos, clí-

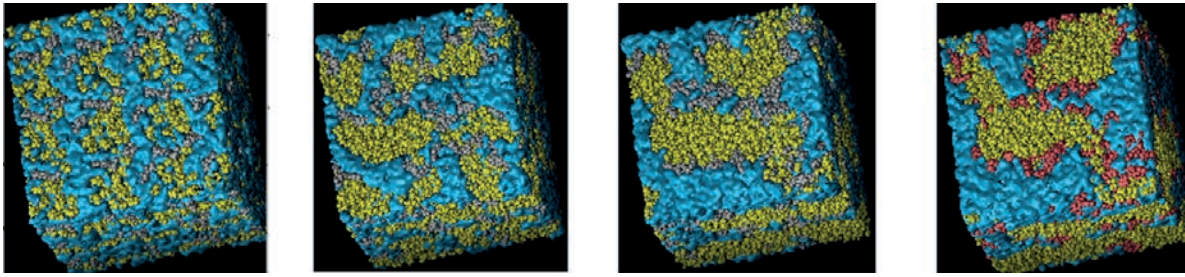


Figura 1. Set 1. Secuencia temporal que muestra la evolución del sistema ternario agua W: ciclohexano CYHE: naringina NGN, 8:1,2:0,8 mol:mol:mol. Esta composición particular es similar a las proporciones calculadas de sistemas biológicos en los que se documentaron los efectos antiinflamatorios de la NGN. El sistema evoluciona a través de la autoagregación de CYHE, luego la agregación parcial de NGN y finalmente la NGN se mueve hasta los límites de CYHE:W. NGN en gris y última imagen en rosa

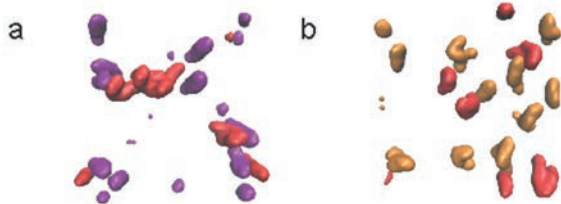


Figura 2. a) Visualización del modelo de membrana plasmática POPC:CHL:GmI 100:10:5 mol:mol:mol. CHL (púrpura) forma grupos con la porción de ceramida de GmI. POPC se omitió para mayor claridad. Tensión superficial 49 mN/m. b) visualización de membrana plasmática POPC:NGN: GmI 100:10:5 mol:mol:mol. NGN (naranja) no se agrupa con la porción de ceramida de GmI. POPC se omitió para mayor claridad. Tensión superficial 43 mN/m.

nicos y/o fisiopatológicos a menudo se denominan “fenotipos de asma” [1]. De hecho, múltiples estudios han demostrado que varios subtipos de asma pueden reflejarse en las manifestaciones externas de la enfermedad, que se denominan “fenotipos” y pueden implicar, entre otros tantos, síntomas clínicos como inflamatorios característicos [3]. Sin embargo, dado que los fenotipos del asma no implican mecanismos fisiopatológicos subyacentes, el asma también se puede clasificar en subtipos conocidos como “endotipos” [4], que se basan en mecanismos fisiopatológicos específicos tanto a nivel celular como molecular [5-7]. Se reconoce que “muchas células y elementos celulares” desempeñan un papel en la patogénesis de la enfermedad. Granulocitos como los eosinófilos y los neutrófilos tienen parte en el proceso inflamatorio en el asma y el patrón de infiltración de granulocitos se puede utilizar para identificar diferentes fenotipos inflamatorios en el asma. Esta información es útil porque se relaciona con la respuesta al tratamiento, vías mecanísticas implicadas en la patogénesis de la enfermedad y riesgo de enfermedad futura [8]. Curiosamente, el fenotipo inflamatorio no parece estar relacionado con el control de síntomas. Generalmente, el asma eosinofílico EA suele representar una enfermedad más grave con hiperreactividad de las vías respiratorias y un mayor riesgo de exacerbación [9]. En cuanto al asma no eosinofílico NEA, consiste principal-

mente en asma neutrofilica, caracterizado por obstrucción de las vías respiratorias mal controlada y peor evolución [10, 11]. Tradicionalmente, los neutrófilos, originados en células madre de la médula ósea sólo habían sido considerados como una especie de célula de inmunidad innata [12]. En este sentido, los neutrófilos juegan un papel importante en la eliminación de patógenos y de desechos celulares [13]. La migración y activación de los neutrófilos podría causar inflamación y sensibilización directa o indirecta. La inflamación causada por el propio sistema inmunológico es realmente importante para la solución de infección y la eliminación de patógenos. Pero la inflamación persistente en el sistema respiratorio frecuentemente conduce a algunas enfermedades como el asma, la EPOC y la fibrosis pulmonar. Se han probado algunos productos biológicos como tratamientos para el asma grave, pero son escasos los tratamientos farmacológicos dirigidos al asma neutrofilica, la mayoría de los estudios clínicos no se han centrado en los neutrófilos, por lo que se requiere investigación dirigida a la inflamación mediada por estas células para dilucidar el tratamiento óptimo [14]. Una contribución importante que cada vez ha ido cobrando mayor relevancia es el estudio de flavonoides con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Naringenina y su glicósido naringina se destacan particularmente por su efectividad como anti-inflamatorios en ensayos in vitro, in silico o in vivo, en sistemas experimentales de animales diabéticos, con fibrosis hepática y con artritis reumatoidea, así como acciones pro - estrogénicas en análogos de osteoporosis [15]. Si bien hay evidencia experimental en favor de vías de señalización específicas reguladas por estos flavonoides, la amplitud de sus efectos permite suponer un mecanismo más general. En estos sistemas los neutrófilos participan como desencadenantes de la inflamación. Los leucotrienos son potentes mediadores proinflamatorios producidos por células implicadas en la respuesta inflamatoria, particularmente los neutrófilos, tras la estimulación y activación de cPLA2 α posterior al incremento de calcio intracelular. La activación va acompañada de redistribución de balsas de membrana (rafts) enriquecidas en monosialogangliósido GM1

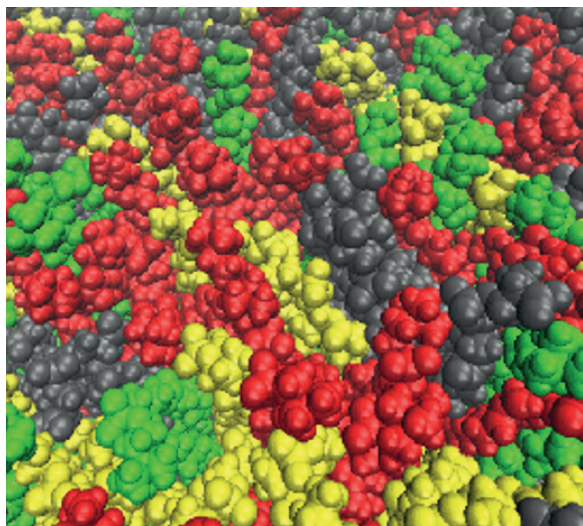


Figura 3a. Modelo de membranas POPC (verde):POPS (gris):POPE (amarillo):PSM 2:4:2:3, visualización de la superficie del plano xy. PSM (rojo) forma grupos que excluyen POPC.

y colesterol [16]. Si alguna molécula pudiese particionar a la membrana plasmática de los neutrófilos y pudiese desorganizar las balsas, sería razonable pensar que tendría un efecto inhibitorio de la activación y consecuentemente sería antiinflamatoria. En este trabajo evaluamos in silico los efectos de la incorporación de naringina sobre la estructura de la membrana plasmática y la posible formación de rafts.

MÉTODOS

HARDWARE

Los diseños, así como los scripts de prueba fueron realizados y corridos en una computadora con Intel I5 4a generación, 8 GB de memoria RAM. Las corridas de minimización (para asegurar la fidelidad estructural de los modelos moleculares virtuales) equilibración (para que las moléculas tengan todas sus coordenadas sin superposición simulando la temperatura y presión deseadas) y producción (acá es cuando se da curso al desarrollo de las interacciones moleculares según las leyes de combinación química y la física newtoniana del movimiento de partículas) se corrieron en el centro de cómputo CCAD – Universidad Nacional de Córdoba (<https://ccad.unc.edu.ar/>), integrante de SNCAD – MinCyT, República Argentina. Todas las instancias se simuló un Sistema a presión de 1 atm y temperatura de 310 K para 100 ns (nanosegundos = 10^9 segundos).

SOFTWARE

Simulamos cajas cúbicas con mezclas de ciclohexano (CYHE), naringina (NGN) y agua, suspensiones de lípidos monoméricos y con membranas imitando la composición

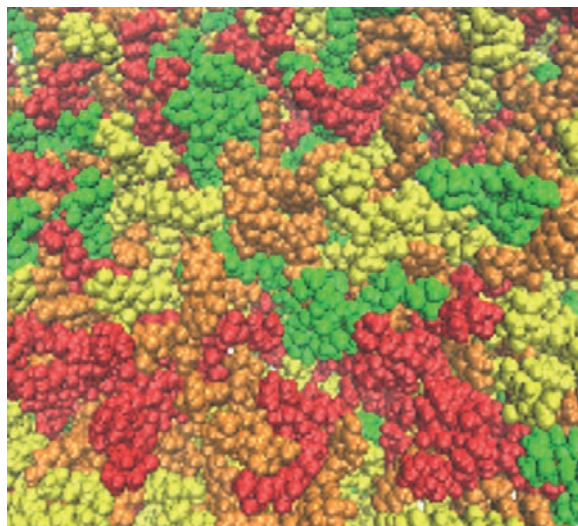


Figura 3b. PSM (rojo) forma grupos y NGN (naranja) se distribuye aleatoriamente.

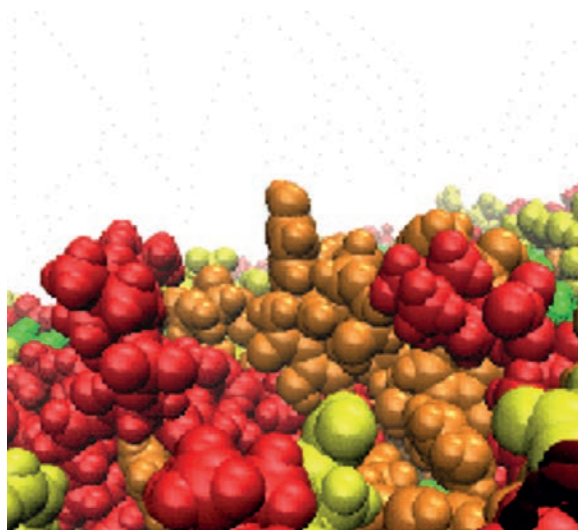


Figura 3c. NGN (naranja) y PSM (rojo) sobresalen del plano del fósforo.

lipídica de membranas plasmáticas aisladas de neutrófilos humanos, con o sin NGN. En todos los casos el medio fue solución 0,15 M de KCl. Se obtuvieron los diseños con software del servidor web CHARMM-GUI [17], y todas las simulaciones se ejecutaron con GROMACS v 2023.2 [18]. El campo de fuerza (que define la forma de nombrar cada átomo y las propiedades de los compuestos) fue Charmm 36 y las simulaciones fueron del tipo “all atom” (se resuelven las ecuaciones para movimiento e interacción de cada átomo del sistema) con el solvente modelado TIP3 (el agua se representa por 3 puntos) en todos los casos.

El primer conjunto de simulaciones se diseñó para probar el carácter anfipático de las NGN. Construimos cajas con un sistema ternario de W:CYHE:NGN en proporciones de 1:1:1 a 8:1,2:0,8 mol:mol:mol.

El segundo conjunto de experimentos virtuales se realizó para probar el comportamiento de NGN en un modelo simple de membrana plasmática con palmitoil fosfatidilcolina (POPC), gangliósido GM1 (este fue elegido porque la activación de los neutrófilos cursa con reclutamiento de parches de membrana con GM1 a la membrana plasmática) y NGN o colesterol (debido a la presencia de anillos hidrofóbicos en ambas moléculas) para probar si la NGN promovería o inhibiría la formación de balsas como lo hace el colesterol.

Finalmente, para probar la capacidad de esfingomielina de inhibir la activación de neutrófilos en presencia de naringina, ensayamos membranas POPC: palmitoil oleil fosfatilcolina (POPE), palmitoil oleil fosfatilserina (POPS) 2:2:4 relación mol:mol:mol (semejantes al lado interno de la membrana plasmática del neutrófilo) eventualmente enriquecidas con esfingomielina (PSM), colesterol (CHL) o NGN y gangliósido GM1 en 3:3:2 mol:mol:mol. Determinamos la asociación de lípidos (moléculas más cercanas dentro de 5 Å).

RESULTADOS

En la primera serie de simulaciones del sistema ternario W: CYHE: NGN se pudo observar que NGN se comporta como una molécula anfipática ofreciendo sus anillos apolares al entorno enriquecido en CYHE y la porción glucídica al entorno acuoso. El sistema de proporciones 8:1,2:0,8 mol:mol:mol es de particular interés por su similitud con las proporciones calculadas extrapolando las proporciones de solvente acuoso (representado por W), lípidos (representados por CYHE), y NGN que resultan en sistemas biológicos con las dosis de NGN en que se documentaron los efectos antiinflamatorios. El sistema evoluciona a través de la autoagregación de CYHE y luego la agregación parcial de NGN que finalmente se mueve a los límites entre CYHE: W (**Figura 1**).

En la segunda serie de simulaciones el modelo de membrana plasmática POPC:CHL:GM1 100:10:5 mol:mol:mol permitió observar que la presencia de colesterol favorece la agregación o formación de rafts con la porción ceramida de GM1 determinándose una tensión superficial 49 mN/m (**Figura 2a**). En el caso del modelo POPC:NGN:GM1 100:10:5 mol:mol:mol, NGN se distribuyó aleatoriamente y no se agrupó con la porción de ceramida de GM1 provocando una disminución de tensión superficial a 43 mN/m (**Figura 2b**). Cuando simulamos membranas modelo POPC:POPS:POPE:PSM 2:4:2:3, se pudo determinar y visualizar que PSM se agrega excluyendo POPC. Es decir que PSM forma rafts al margen de POPC (**Figura 3a**). Esta organización se robustece cuando se incorpora CHL a la membrana observándose rafts de esfingomielina y colesterol. Finalmente,

cuando CHL es reemplazado por NGN, la distribución de PSM y GM1 se aleatoriza y NGN hace protrusión por encima del nivel de los grupos fosfato de los fosfolípidos indicando que la membrana sufre fuertes re - arreglos estructurales (**Figuras 3b y c**).

DISCUSIÓN

Una primera observación es que los sistemas construidos fueron estables durante el período de 100 ns, lo que se traduce en resultados confiables.

Las simulaciones del sistema W:CYHE:NGN muestran que el glicósido NGN tiene carácter anfipático como las sales biliares y compuestos semejantes y cuando se lo expone a un sistema en que tiene componentes hidrofóbico e hidrofílico va a tender a ocupar la región de interfase, sin un predominio de interacciones hidrofóbicas o hidrofílicas. Estas consideraciones son de importancia al considerar formas de administración en los animales de experimentación y excluyen los experimentos de administración oral dado que NGN es procesada por la flora bacteriana. En las simulaciones de POPC:CHL:GM1 100:10:5 mol:mol:mol se pudo lograr una evolución que llevó a la formación de rafts como ocurre en las membranas de células vivas, particularmente neutrófilos, los cuales pueden ser activados variando la estructura de la membrana secuestrando colesterol con el empleo de β ciclodextrina [16]. El reemplazo de CHL por NGN, POPC:NGN:GM1 100:10:5 mol:mol:mol disminuyó la tensión superficial lo que permite suponer que NGN podría ser un disruptor estructural en membranas especializadas como las del neutrófilo. De esta manera, podría resultar en una actividad antiinflamatoria al impedir el proceso normal de transducción de cualquier señal de activación del neutrófilo o de otras células del sistema inmunológico. La presencia de PSM contribuye a la estabilización estructural de las balsas o rafts formados por la asociación de PSM,GM1 y CHL. El reemplazo de CHL por NGN, NGN adopta una distribución más aleatoria que CHL y se localiza en separación de fase entre los rafts de PSM y GM1 y el resto de los fosfolípidos.

En conjunto los resultados nos permiten afirmar que NGN podría integrarse a las membranas de células eucariotas en las condiciones de simulación. Esto es relevante al considerar el posible mecanismo de ingreso al citosol, que no necesitaría de un transporte específico. Una vez incorporada podría ser un disruptor estructural de las membranas plasmáticas de las células como los neutrófilos y en consecuencia oficiar de molécula antiinflamatoria debido al entorpecimiento de los procesos de señalización inherentes a la activación de las células inmunocompetentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021. Available online: [Ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf).
2. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. New Zealand 2018. Available online: <http://www.globalasthma.org/>.
3. Silkoff, P.E.; Strambu, I.; Laviolette, M.; Singh, D.; FitzGerald, J.M.; Lam, S.; Kelsen, S.; Eich, A.; Ludwig-Sengpiel, A.; Hupp, G.C.; et al. Asthma characteristics and biomarkers from the Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) longitudinal profiling study. *Respir. Res.* **2015**, *16*, 142.
4. Anderson, G.P. Endotyping asthma: New insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* **2008**, *372*, 1107–1119.
5. Lötvall, J.; Akdis, C.A.; Bacharier, L.B.; Bjermer, L.; Casale, T.B.; Custovic, A.; Lemanske, R.F., Jr.; Wardlaw, A.J.; Wenzel, S.E.; Greenberger, P.A. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2011**, *127*, 355–360.
6. Chung, K.F. Precision medicine in asthma: Linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2018**, *24*, 4–10.
7. Kuruwilla, M.E.; Lee, F.E.; Lee, G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2019**, *56*, 219–233.
8. Pavord ID, Shaw DE, Gibson PG, Taylor DR. Inflammometry to assess airway diseases. *Lancet*.2008;372: 1017–9.
9. H. Inoue, I. Ito, A. Niimi et al., “CT-assessed large airway involvement and lung function decline in eosinophilic asthma: The association between induced sputum eosinophil differential counts and airway remodeling,” *Journal of Asthma & Allergy Educators*, vol. 53, no. 9, pp. 914–921, 2016.
10. N. C. Thomson, “Novel approaches to the management of non-eosinophilic asthma,” *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, vol. 10, no. 3, pp. 211–234, 2016.
11. J. L. Simpson, M. Carroll, I. A. Yang et al., “Reduced antiviral interferon production in poorly controlled asthma is associated with neutrophilic inflammation and high-dose inhaled corticosteroids,” *CHEST*, vol. 149, no. 3, pp. 704–713, 2016.
12. F. M. Konrad, S. Braun, K. C. Ngamsri, I. Vollmer, and J.Reutershan, “Heme oxygenase-1 attenuates acute pulmonary inflammation by decreasing the release of segmented neutrophils from the bone marrow,” *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 307, no. 9, pp. L707–L717, 2014.
13. C. Rosales, N. Demaurex, C. A. Lowell, and E. Uribe-Querol, “Neutrophils: Their role in innate and adaptive immunity,” *Journal of Immunology Research*, vol. 2016, Article ID1469780, 2 pages, 2016.
14. Liu, J., Pang, Z., Wang, G., Guan, X., Fang, K., Wang, Z., & Wang, F. (2017). Advanced Role of Neutrophils in Common Respiratory Diseases. *Journal of immunology research*, 2017, 6710278. <https://doi.org/10.1155/2017/6710278>.
15. Aihaiti, Y., Song Cai, Y., Tuerhong, X., Ni Yang, Y., Ma, Y., Shi Zheng, H., Xu, K., & Xu, P. (2021). Therapeutic Effects of Naringin in Rheumatoid Arthritis: Network Pharmacology and Experimental Validation. *Frontiers in pharmacology*, 12, 672054. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.672054>.
16. Solomkin, J. S., Robinson, C. T., Cave, C. M., Ehmer, B., & Lentsch, A. B. (2007). Alterations in membrane cholesterol cause mobilization of lipid rafts from specific granules and prime human neutrophils for enhanced adherence-dependent oxidant production. *Shock (Augusta, Ga.)*, 28(3), 334–338. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318047b893>.
17. Jo, S., Kim, T., Iyer, V. G., & Im, W. (2008). CHARMM-GUI: a web-based graphical user interface for CHARMM. *Journal of computational chemistry*, 29(11), 1859–1865. <https://doi.org/10.1002/jcc.20945>.
18. H. Bekker, H.J.C. Berendsen, E.J. Dijkstra, S. Achterop, R. van Drunen, D. van der Spoel, A. Sijbers, and H. Keegstra et al., “Gromacs: A parallel computer for molecular dynamics simulations”; pp. 252–256 in *Physics computing 92*. Edited by R.A. de Groot and J. Nadrchal. World Scientific, Singapore, 1993.

REGLAMENTO Y NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica (AAIC) publica artículos sobre Alergología, Inmunología Clínica o relacionados con ellas en su más amplio sentido. El pedido de publicación deberá dirigirse a secretaria@aaaic.org.ar.

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

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

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

A. NORMATIVA COMÚN A TODOS LOS TIPOS DE MANUSCRITOS

Formato. El único formato aceptado será electrónico en archivos tipo Word 6.0 o posterior con páginas diseñadas en tamaño carta o A4, con márgenes superior e inferior a 25 mm, e izquierdo y derecho a 30 mm. Preferentemente a doble espacio. Cada página debe estar numerada en forma consecutiva. Cada nueva sección del manuscrito deberá comenzar en una nueva página. El cuerpo del texto debe estar escrito enteramente en idioma español, a excepción de los campos especiales. Se debe cuidar la ortografía y el estilo del idioma. Se recomienda aprovechar las herramientas de los procesadores de texto para la revisión del manuscrito.

El archivo correspondiente debe ser remitido al mail: secretaria@aaaic.org.ar.

El autor deberá contar con copia de todo lo que remita para su evaluación. Su inclusión en el sistema implica que los autores declaran la originalidad del manuscrito, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación, y que no ha sido previamente publicado.

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

utilizadas por el Index Medicus. La lista puede hallarse en <http://www.nlm.nih.gov/>

No se aceptará como referencia las comunicaciones personales (pueden aclararse en el texto), ni citas a resúmenes que no figuren en actas de la respectiva actividad científica.

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

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

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

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

con originales generados por computadora, se puede enviar un juego de fotografías digitales.

Figuras. Un número razonable de figuras en blanco y negro serán publicadas libre de costo para el autor. Se deberán hacer arreglos especiales con el editor para figuras en color o tablas elaboradas. Las fotografías se deberán enviar en formato digital de 5 megapíxeles mínimo con nombre de archivo “figura” seguido del número correlativo de aparición en el texto, con extensión JPG (p. ej.: figura1.jpg) Se prefiere formato TIFF, independientemente que se agreguen al texto del manuscrito. Las figuras escaneadas deben ser realizadas con una definición de 300 dpi. Las figuras deben citarse en el texto y se numerarán en números arábigos según el orden de mención. El epígrafe deberá figurar en el cuerpo del texto al final del texto o de las tablas.

Las tablas, gráficos y figuras que se envíen en archivo aparte deberán tener como nombre de archivo la palabra “tabla”, “gráfico” o “figura” según corresponda.

B. ARTÍCULOS ORIGINALES

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

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

Página de Resumen (Abstract) y Palabras clave (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 presentarán de manera estructurada que contendrá:

Los fundamentos o antecedentes (en inglés, background), son una puesta al día del estado actual del problema o sea, cuál es el problema que lleva al estudio. El objetivo (en inglés, objective), define cuál es el propósito del estudio. El lugar de aplicación o marco de referencia (en inglés, setting), delimita el entorno de realización. El diseño (en inglés, design), es el tipo de estudio realizado. La población (pacientes o participantes) (en inglés, population), conforma el material. El método (en inglés, methods), es la forma en que se realizó el es-

tudio. Los resultados (en inglés, results), deben incluir los hallazgos más importantes. Las conclusiones (en inglés, conclusion), deben estar avaladas por los resultados. Se debe hacer hincapié en aspectos u observaciones nuevas.

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

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

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

Texto.

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

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

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

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

Resultados. Se cuantificarán y presentarán con indicadores apropiados de error (ej.: intervalos de confianza). No depender sólo de p. Se debe seguir una secuencia lógica de los resultados obtenidos. No repetir en el texto los datos de cuadros ni ilustraciones. Limitar su número a las estrictamente necesarias. Solo destacar o resumir las observaciones impor-

tantes. 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.