

Alergia e Inmunología Clínica

Año 2023 | Volumen 42 | Número 2

Desensibilización

EDITORIAL

Ya, dos años

Marcela Ordoñez

ARTÍCULO ORIGINAL

**Complicaciones respiratorias
post neumonía por SARS-CoV-2**

Nicolás Matías Usedo

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

**Bronquiolitis por virus respiratorio
sincicial en junio del 2023, comparación
pre- y pospandemia COVID 19**

Juliana Baracat, Silvia Galetto

¿Qué sabemos de desensibilización?

*Mariana Erazu P., Cecilia Pérez Tortolo, Victoria
Carrieri A., Sandro Balarezo, Paula Johansen,
Romina Defanti, Susana de Barayzarra*

CASOS CLÍNICOS

Niña con enfermedad autoinflamatoria

*Adolfo Blanco, Marcela Ordoñez, Vanesa Furlotti,
María Pautaso*

**Desensibilización lenta a fluconazol
en mujer con exantema maculopapular**

Pilar Alza, Milagros Moreno, Marcela Soria

IMÁGENES CLÍNICAS

Tos crónica, hernia de hiato

Jorge S. Álvarez, Emilio Garip, Ignacio Álvarez

Alergia e Inmunología Clínica

Año 2023 | Volumen 42 | Número 2

Comisión Directiva de la AAAIC - Período 2021-2023

Presidenta

Marcela Ordoñez

Vicepresidenta

María José Irastorza

Secretario Científico

Juan Sebastián Croce

Secretaria de Actas y Biblioteca

María del Carmen Imwinkelried

Secretaria de Prensa y Difusión

Laura Puentes

Secretaria del Interior

Carolina Berry

Tesorera

Carola Vittar

Vocales

Vanesa Pusseto

Gabriela Targi

Diego Majul

Comisión Revisora de Cuentas

Susana de Barayazarra

Teresita Calderón

Liliana Scarponi

Junta Electoral

Juan Carlos Muiño

Leonor Villa

Comité Editor de la Revista Alergia e Inmunología Clínica

María Cristina Daraio

Víctor Hugo Croce

Diego Majul

Ana Belén Masciarelli



Alergia e Inmunología Clínica

Publicación semestral. © Asociación de Asma, Alergia e Inmunología de Córdoba | ISSN: 2250-7531
Registro de la Propiedad Intelectual en trámite. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones y otros sistemas de información presentes o futuros sin la autorización por escrito del titular del Copyright.
Propietario: Asociación de Asma, Alergia e Inmunología de Córdoba Tel/fax: +54 935 1857 1055 | E-mail: aaaicordoba@gmail.com | <https://aaaic.com.ar/>



Producción editorial y gráfica

Publicaciones Latinoamericanas s.r.l.
Piedras 1333 | (C1240ABC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina
Tel/fax (5411) 5217-0292
E-mail: info@publat.com.ar | <http://www.publat.com.ar>

Frenaler®

DESCLORATADINA

EFECTIVIDAD Y MÁXIMA SEGURIDAD
EN TERAPIA ANTIALÉRGICA

100
AÑOS
1921 - 2021



PRESENTACIONES

Frenaler: envases por 7 y por 14 comprimidos recubiertos. **Frenaler Jarabe:** envase por 60 ml.
Frenaler Cort: envase por 10 comprimidos recubiertos. **Frenaler Cort Jarabe:** envase por 60 ml.
Frenaler D: envase por 10 cápsulas de liberación prolongada.



CUANDO A UN
LABORATORIO LE
AGREGAS UN FIN
SOCIAL, EL
RESULTADO ES
MUCHO MÁS QUE UN
MEDICAMENTO.

Hace más de 50 años, un laboratorio público combina Compromiso, Calidad, Eficiencia y Transparencia con un Fin Social, mejorando la calidad de vida de muchas personas.

LABORATORIO DE HEMODERIVADOS
Universidad Nacional de Córdoba

Un laboratorio diferente.

Sumario

Summary

Editorial Editorial

Ya, dos años

Already, two years

Marcela Ordoñez

Artículo original Original article

Complicaciones respiratorias post neumonía por SARS-CoV-2

Post-pneumonia respiratory complications due to SARS-CoV-2

Nicolás Matías Usedo

Artículos de revisión Review articles

Bronquiolitis por virus respiratorio sincicial en junio del 2023, comparación pre- y pospandemia COVID 19

Bronchiolitis due to respiratory syncytial virus in June 2023, comparison pre- and post-COVID 19 pandemic

Juliana Baracat, Silvia Galetto

¿Qué sabemos de desensibilización?

What do we know about desensitization?

Mariana Erazu P., Cecilia Pérez Tortolo, Victoria Carrieri A., Sandro Balarezo, Paula Johansen, Romina Defanti, Susana de Barayazarra

Casos clínicos Case reports

Niña con enfermedad autoinflamatoria

A girl with autoinflammatory disease

Adolfo Blanco, Marcela Ordoñez, Vanesa Furlotti, María Pautaso

Desensibilización lenta a fluconazol en mujer con exantema maculopapular

Slow desensitization to fluconazole in woman with maculopapular exanthema

Pilar Alza, Milagros Moreno, Marcela Soria

Imágenes clínicas Clinical images

Tos crónica, hernia de hiato

Chronic cough, hiatal hernia

Jorge S. Álvarez, Emilio Garip, Ignacio Álvarez

Reglamento de Publicaciones Rules of publications

034

035

041

045

049

051

056

057

Montpellier

en Antialérgica y Respiratoria



alerpriv
LORATADINA



alerpriv D
LORATADINA PSEUDOEFEDRINA



AsmaVitan
Montelukast



Bacticort
Betametasona - Gentamicina



Bacticort Complex
Betametasona - Gentamicina - Tiohato - Nistatina



Bactifren 500-750
Levofloxacina



Clarimax
claritromicina



ClarimaxUD
claritromicina



Cortteroid
Betametasona



Cortteroid Retard
Fosfato Dibásico y Acetato de Betametasona



CronoCortteroid
Betametasona (Fosfato Dibásico) - Betametasona (Doponato)



Dioxadol
Citas: Difenilpiperazina-Paracetamol Jarabe y Comprimidos; Difenilpiperazina



HISTAMINO CORTEROID-L
Loratadina + Betametasona



Novoalerpriv
desloratadina



PEPTAZOL
Pantoprazol 20 mg / 40 mg



ProAir BRONQUIAL
fluticasona - salmeterol



ProAir
fluticasona nasal



UltraBiotic Duo
Amoxicilina - Acido Clavulánico



REFRIANEX
Paracetamol-Pseudoefedrina-Bromhexina



NUEVO PRODUCTO
NUBIBRON
TITROPIO



Refrianex Compuesto
Paracetamol-Pseudoefedrina-Clorfeniramina Bromhexina



Juntos para restablecer y preservar la salud de sus pacientes

Montpellier
Tradición y Futuro en la Terapéutica Argentina



Calidad - Tecnología - Innovación
Servicio - Compromiso

Montpellier

TRADICIÓN Y FUTURO EN LA TERAPÉUTICA ARGENTINA

www.montpellier.com.ar

Sumario analítico

Analytic Summary

Editorial Editorial

Ya, dos años

Marcela Ordoñez

Ya, dos años cumplidos y nos reconforta reflexionar sobre lo que se ha logrado durante esta etapa. Organizamos con gran orgullo nuestro evento anual: las "Jornadas de Alergia e Inmunología", con un excelente nivel científico a través de la presencia de relatores nacionales e internacionales de reconocido prestigio académico, juntamente con la colaboración de otras especialidades afines a las enfermedades alérgicas.

034

Artículo Original Original article

Complicaciones respiratorias post neumonía por SARS-CoV-2

Nicolás Matías Usedo

La pandemia por SARS-CoV-2 provocó un aumento sin precedentes de pacientes con neumonía viral, entre los que alrededor del 80% son atendidos de manera ambulatoria. Solo el 10% requiere una hospitalización en sala común y el 5% en Unidad de Terapia Intensiva. En el presente trabajo se identificarán las complicaciones pulmonares luego de 8 semanas desde el inicio de síntomas, en aquellos pacientes que requirieron internación.

035

Artículos de revisión Review articles

Bronquiolitis por virus respiratorio sincicial en junio del 2023, comparación pre- y post pandemia COVID 19

Juliana Baracat, Silvia Galetto

En nuestro país, las infecciones respiratorias agudas bajas son una importante causa de morbimortalidad en pacientes menores de 5 años, y la bronquiolitis es la principal causa en menores de 2 años. El principal agente etiológico, responsable del 60% al 80% de los casos, es el virus respiratorio sincicial (VRS). El presente artículo pretende conocer la situación epidemiológica de bronquiolitis por VRS en el corriente año y saber si existen cambios en la gravedad de los pacientes en comparación con el año 2019.

041

¿Qué sabemos de desensibilización?

Mariana Erazu P., Cecilia Pérez Tortolo, Victoria Carrieri A., Sandro Balarezo, Paula Johansen, Romina Defanti, Susana de Barayazarra

La alergia a medicamentos es un problema que avanza de forma creciente en el mundo entero y

045

representa el 7% de la población general. Cualquier fármaco puede potencialmente inducir una reacción de hipersensibilidad. La desensibilización rápida al fármaco es un procedimiento estandarizado en el que se administran dosis progresivas del medicamento para inducir la tolerancia transitoria. No existe diferencia en el protocolo de desensibilización entre adultos y niños, excepto en la dosis acumulativa final del fármaco administrado.

Casos Clínicos Case reports

Niña con enfermedad autoinflamatoria

Adolfo Blanco, Marcela Ordoñez, Vanesa Furlotti, María Pautaso

Presentamos una niña con síndrome autoinflamatorio compatible con fiebre mediterránea familiar (FMF). Comenzó con síntomas típicos de este cuadro nosológico a los 2 años de edad y el diagnóstico se realizó a los 7 años de edad luego de observarse una respuesta significativa a la colchicina. El control sintomático requirió dosis crecientes hasta alcanzar dosis máximas que produjeron síntomas de intoxicación por colchicina. La indicación de uno de los agentes biológicos (canakinumab) anti-IL-1 β resultó efectiva en el control sintomático, permitió descender las dosis de colchicina y demostró no presentar efectos adversos hasta el presente.

049

Desensibilización lenta a fluconazol en mujer con exantema maculopapular

Pilar Alza, Milagros Moreno, Marcela Soria

La desensibilización es un tratamiento que altera la respuesta inmune a un fármaco, generando una tolerancia temporal de hiporrespuesta. En este reporte presentamos el caso de una mujer de 53 años con antecedente de trasplante renal, que acude al hospital por presentar una lesión en hallux del pie izquierdo a punto de partida de onicocriptosis, con cultivo positivo para criptococos.

051

Imágenes clínicas Clinical images

Tos crónica, hernia de hiato

Jorge S. Álvarez, Emilio Garip, Ignacio Álvarez

Paciente de sexo femenino de 64 años consulta por tos de 2 años de evolución. Tratada previamente con múltiples fármacos, luego de consultas en varias especialidades. Tos diurna y nocturna, seca. No fuma, no tiene ingesta de alcohol. Los estudios solicitados apuntan al diagnóstico de hernia de hiato.

056

Ya, dos años

Already, two years

Alergia e Inmunología Clínica 2023;42(2):34

Ya, dos años cumplidos y también hemos llegado a la época del año en la que nos reconforta reflexionar sobre lo que se ha logrado durante esta etapa y lo que se puede mejorar. Organizamos con gran orgullo nuestro evento anual: las “Jornadas de Alergia e Inmunología”, con un excelente nivel científico a través de la presencia de relatores nacionales e internacionales de reconocido prestigio académico, juntamente con la colaboración de otras especialidades afines a las enfermedades alérgicas.

Se realizaron reuniones científicas y se publicaron los volúmenes de la revista de Alergia e Inmunología Clínica con el objetivo común de brindar promoción en salud, investigación y educación relacionada con nuestra especialidad.

Por supuesto, ninguno de estos objetivos podrían haberse logrado sin el tiempo, la dedicación y el arduo trabajo de los miembros de la Comisión Directiva, editores de la revista, colaboradores, relatores etc. Estas personas, que ofrecen honorablemente su apoyo, tiempo y experiencia, hacen que esta organización sea exitosa.

Finalizando, después de un arduo trabajo en equipo con aciertos, dificultades, nuestro balance ha sido muy bueno. Transitamos un camino de aprendizaje y crecimiento.

Gracias por su apoyo desde un principio.

Marcela Ordoñez
Presidenta AAAIC

Complicaciones respiratorias posneumonía por SARS-CoV-2

Post-pneumonia respiratory complications due to SARS-CoV-2

Nicolás Matías Usedo

Resumen

La pandemia por SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), provocó un aumento sin precedentes de pacientes con neumonía viral, entre los cuales una inmensa mayoría, alrededor del 80%, son atendidos de manera ambulatoria. Solo el 10% requiere una hospitalización en sala común y el 5% en Unidad de Terapia Intensiva (UTI), de acuerdo a la severidad y requerimientos de monitoreo y soporte ventilatorio.

Su curso es variable, desde totalmente asintomática hasta causar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Las complicaciones prolongadas del SARS-CoV-2 se están evidenciando y, teniendo en cuenta experiencias anteriores (SARS, MERS), es probable que un porcentaje aún no conocido de pacientes puedan experimentar efectos adversos a largo plazo.

En base a publicaciones acerca de la experiencia clínica, se prevé que la enfermedad pulmonar intersticial y la patología vascular pulmonar sean las complicaciones más importantes.

En el presente trabajo, en base a nuestra experiencia en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, se identificarán las complicaciones pulmonares luego de 8 semanas desde el inicio de síntomas, en aquellos pacientes que requirieron internación.

Palabras clave: COVID19, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial, hipercoagulabilidad.

Abstract

The SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic caused an unprecedented increase in patients with viral pneumonia, among them, an immense majority, around 80%, are treated on an outpatient basis and only 10% require hospitalization in a common room and 5% in the Intensive Care Unit (ICU) according to the severity and requirements for monitoring and ventilatory support.

Its course is variable from completely asymptomatic to causing Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

The prolonged complications of SARS-CoV-2 are becoming evident and taking into account previous experiences (SARS - MERS) it is likely that a still unknown percentage of patients may experience long-term adverse effects.

Based on published clinical experience, interstitial lung disease and pulmonary vascular pathology are expected to be the most important complications.

In the present work, based on our experience at the Private University Hospital of Córdoba, pulmonary complications will be identified after 8 weeks from the onset of symptoms, in those patients who required hospitalization.

Key words: COVID19, pneumonia, interstitial lung disease, hypercoagulability.

Alergia e Inmunología Clínica 2023;42(2):35-40

En diciembre del 2019, unos científicos chinos descubrieron un nuevo virus, que se llamó SARS-CoV-2^{1,2} perteneciente a la familia de los coronavirus, surgido en Wuhan y que se propagó rápidamente por todas las áreas geográficas, declarándose pandemia en marzo del 2020 por la OMS. Se reportaron al mes de junio de 2021 más de 174.000.000 infectados y más de 3.700.000 muertes a nivel mundial.

Este virus tiene como característica la afectación del tracto respiratorio tanto superior como inferior, causando cuadros clínicos desde asintomáticos, leves hasta graves, con un fenotipo hiperinflamatorio que evoluciona a insuficiencia respiratoria y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Asimismo, se ha reportado una alta prevalencia de tromboembolismo venoso o pulmonar (TEV o TEP)¹, generando un estado de hipercoagulabilidad durante un tiempo va-

riable, ya sea por estasis venosa, lesión del endotelio vascular y estado de hipercoagulabilidad².

El mayor ingreso hospitalario en estos pacientes se debe a neumonía viral, aproximadamente el 80% son atendidos de manera ambulatoria, un 5% requiere internación en unidad de cuidados intensivos. Esta variación clínica estaría relacionada con la tormenta de citoquinas desencadenada por el virus, asociada a una respuesta hiperinmune¹.

Las manifestaciones clínicas de infección por COVID19 varían, desde un portador asintomático hasta una neumonía grave. Existe una prevalencia inesperadamente alta de enfermedad tromboembólica venosa (TEV) y embolia pulmonar (EP), por lo que se debe identificar y tratar tempranamente la embolia pulmonar aguda y las complicaciones post embolia pulmonar como enfermedad tromboembólica crónica e hipertensión pulmonar (PH)².

El estudio de imágenes es extremadamente útil para evaluar el daño a nivel pulmonar. Las imágenes son variadas, pero presentan una rápida progresión. Las imágenes típicas de la neumonía por SARS-CoV-2 en la tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución son los infiltrados en vidrio deslustrados bilaterales con o sin consolidación de los mismos, con cierta tendencia a una afectación de los lóbulos inferiores³.

1. Servicio de Neumonología. Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Correspondencia: Nicolás Matías Usedo. nico.dh.usedo@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 03/07/2023 | Aceptado: 29/07/2023

No se conocen los factores de riesgo de enfermedad fibrosante, y se han postulado que son hombres mayores, individuos de raza afroamericana y asiáticos y aquellos con comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial (HTA), diabetes y enfermedades autoinmunes, además de tabaquismo, estancia prolongada en UTI, duración de la ventilación mecánica y algunos marcadores de laboratorio como lactato deshidrogenasa (LDH) y proteína C reactiva (PCR) elevadas, linfopenia y leucocitosis⁴.

El COVID19 subagudo o posagudo (COVID largo o *long COVID*) se define como las manifestaciones persistentes, conjunto de síntomas y signos que se extienden más allá de las 4 semanas desde el inicio de la enfermedad. La sintomatología es variada, con un cuadro clínico inespecífico, a menudo dominado por la fatiga y la disnea⁵.

Los síntomas del COVID19 posagudo varían ampliamente. Incluso los llamados COVID19 leves pueden estar asociados con síntomas a largo plazo, la mayoría presentan tos, febrícula y fatiga. Otros síntomas reportados incluyen taquipnea, dolor de pecho, cefalea, dificultades neurocognitivas, astenia, artralgias, mialgias, síntomas gastrointestinales, erupciones, alteración del metabolismo, TEV y patologías psiquiátricas.

El COVID crónico (secuelas posagudas de COVID) se extiende más allá de las 8 a 12 semanas y son manifestaciones persistentes luego de un cuadro más severo que requirió internación. Deriva del daño de un órgano específico, estructural o funcional o síndromes post cuidados intensivos^{5,6}.

Las complicaciones de la neumonía por COVID19 son amplias. Repercuten en la evolución a mediano y largo plazo como EP, progresión a la fibrosis pulmonar y sobreinfecciones⁷.

Los pacientes con presentación más severa son los que tienen comorbilidades importantes como obesidad, HTA, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades pulmonares crónicas, entre otras².

Alrededor del 10% de los pacientes que tuvieron hisopado positivo para SARS-CoV-2 permanecen enfermos más allá de tres semanas y una proporción menor durante los meses posteriores. Por el contrario, un reciente estudio de EE.UU. encontró que solo el 65% de las personas había regresado a su nivel basal de salud después de una prueba positiva diagnóstica de COVID19⁸. Se estima que la lenta recuperación podría deberse a viremia persistente, respuesta de anticuerpos débil o ausente, recaída o reinfección, reacciones inflamatorias e inmunes, y factores mentales como el estrés postraumático^{8,9}.

Los diferentes biomarcadores elevados pueden expresar diferentes mecanismos o compromiso subyacente producido por el SARS-CoV-2, incluyendo: PCR, que indica infección aguda; recuento de glóbulos blancos: infección o respuesta inflamatoria; péptidos natriuréticos: insuficiencia cardíaca; ferritina: inflamación y estado protrombótico continuo; troponina: síndrome coronario agudo o miocarditis; y dímero D (DD): en el TEV. Las pruebas de troponina y dímero D pueden dar falso positivo, pero un resultado negativo descarta las patologías tromboembólicas¹⁰.

El presente trabajo tiene como objetivo identificar las posibles secuelas pulmonares de SARS-CoV-2 a partir de las 8 semanas desde el inicio de síntomas detectados por métodos de diagnóstico por imágenes y por estudios funcionales en aquellos pacientes que cursaron internación, tanto en sala común como en UTI y que realizaron los controles posteriores al alta sanatorial en el Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Cabe destacar que, asimismo, se comparan los estudios funcionales previos y actuales en aquellos pacientes que previamente a la infección por SARS-CoV-2 presentaban alguna patología neumonológica.

Considerando el alto impacto en los sistemas de salud locales e internacionales y la alteración en la calidad de vida de los pacientes, es imprescindible un adecuado conocimiento de las posibles secuelas pulmonares en pacientes que fueron hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2, en quienes a partir de las 8 semanas desde el inicio de síntomas se realizaron estudios controles de imágenes, de función pulmonar y laboratorio.

En este estudio se pondrá énfasis en las siguientes patologías: patología pulmonar intersticial y patología vascular de pulmón

Objetivos

Objetivos principales.

- Determinar secuelas pulmonares mediante estudios tomográficos en pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2.
- Correlacionar los estudios imagenológicos con la función pulmonar.

Objetivos secundarios.

- Determinar el porcentaje de pacientes que requirieron oxigenoterapia después de la octava semana desde el inicio de síntomas.
- Evaluar la presión arterial pulmonar sistólica (PSAP) y el compromiso cardíaco mediante ecocardiograma Doppler color y correlacionar con variables funcionales.
- Determinar si se produjeron cambios funcionales en aquellos pacientes con patología pulmonar previa.

Materiales y métodos

Estudio analítico, descriptivo, transversal y prospectivo. Se utilizó como muestra a pacientes que adquirieron neumonía por SARS-CoV-2 y que requirieron internación en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, en el período comprendido entre agosto de 2020 hasta febrero de 2021.

Criterios de inclusión:

- Neumonía por SARS-CoV-2.
- Necesidad de hospitalización.
- Estudios funcionales respiratorios, de laboratorio y tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución (TACAR) realizados después de las 8 semanas del inicio de los síntomas.
- Pacientes con y sin patologías previas pulmonares.

Criterios de exclusión.

- Neumonía de etiología diferente.
- Pacientes que no realizaron estudios posinternación.
- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 ambulatorios.

A todos los pacientes que se hospitalizaron en nuestra institución, se les realizaron siempre los siguientes estudios:

- Hisopado naso- o bucofaringeo.
- TAC de tórax de alta resolución (TACAR).
- Dosaje sérico de parámetros inflamatorios: ferritina; dímero D (DD); proteína C reactiva (PCR).

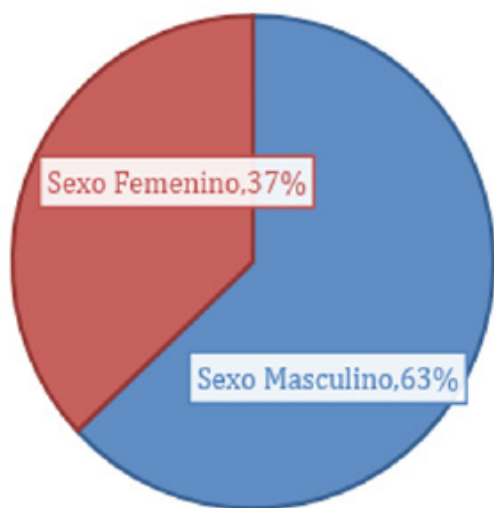


Figura 1. Datos demográficos.

- Gasometría arterial.

A los pacientes externados, se les realizó, entre la semana 8-12 desde el inicio de síntomas, los siguientes estudios:

- Imagen de tórax: radiografía en aquellos con buena evolución, y en aquellos con evolución tórpida se solicitó TAC de tórax de baja radiación.
- Espirometría con o sin prueba de capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO).
- Ecocardiograma Doppler color.
- Ferritina sérica.

Los datos obtenidos de cada paciente que cumplió con los criterios de inclusión o exclusión se registraron en una planilla Excel.

En cada paciente, se analizaron las diferentes variables.

- Variables demográficas.
- Variables de laboratorio: ferritina, PCR, DD, PO₂ medida por gasometría arterial, troponina T.
- Variables clínicas, estudios funcionales respiratorios: espirometría, prueba de DLCO y ecocardiograma Doppler color.

Método estadístico

Para realizar el análisis estadístico se construyó una base de datos en un archivo de Excel, con información que se recolectó de las historias clínicas de los pacientes. El análisis de las variables se determinó por frecuencias relativas, se utilizó el programa InfoStat. Para la presentación de resultados se emplearon gráficos y tablas.

Resultados

Se realizó el relevamiento de 324 pacientes, de los cuales aproximadamente 35% no realizaron estudios pos-COVID, pero continuaron asistiendo a la institución para demás chequeos, y el 30% no registró consulta posterior al alta hospitalaria.

La tabla fue confeccionada con 100 pacientes, de los cuales

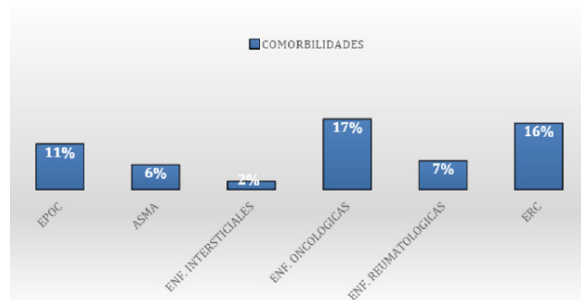


Figura 2. Comorbilidades.

el 25% falleció, cumpliendo con el criterio de inclusión solo el 75% (n: 75).

Los pacientes analizados corresponden al periodo comprendido entre agosto del 2020 y febrero del 2021, primera ola de impacto sanitario sin inmunización alguna.

Con respecto a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, fueron de sexo masculino el 63% y de sexo femenino el 37% (Figura 1), la edad promedio fue de 67,9 años y el 31% de los mismos tenía antecedente de tabaquismo.

Se analizaron a través de la historia clínica electrónica las comorbilidades registradas, tanto respiratorias como inmunomediadas entre otras (Figura 2), destacándose dentro del grupo pulmonar la enfermedad obstructiva crónica como la más prevalente en nuestro medio, así mismo se evidenció la alta prevalencia de enfermedades oncológicas (tumores sólidos y linfoproliferativos) y pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

De los pacientes que ingresaron en la selección, falleció el 25%, al 57% del total de pacientes se le realizó TACAR a la semana 8 desde el inicio de síntomas y al 18% se le realizó radiografía de tórax en el mismo período de tiempo (Figura 3).

De los pacientes a los cuales se les realizó TACAR a la semana 8 de iniciados los síntomas, el 21% presentó patrón imagenológico compatible con intersticiopatía.

Se analizó el comportamiento funcional respiratorio apareado con los resultados imagenológicos (Figura 4), encontrándose que el 26,7% de los pacientes presentó una capacidad vital forzada (CVF) disminuida, el 20% CVF moderadamente disminuida y el 6,7% disminución severa de la CVF (odds ratio [OR]<1,41; p<0,05). Se obtuvieron resultados similares en cuanto al comportamiento del volumen forzado espiratorio del primer segundo (FEV1).

Con respecto a la prueba de DLCO, se destaca que el 41,1% del total de pacientes presentó disminución moderada (OR<1,31; p <0,05)

Se pudo observar asimismo que aquellos pacientes con más impacto en la función respiratoria son los que presentaban alteración imagenológica.

Del total de pacientes analizados, en la 8va semana desde el inicio de síntomas el 9,1% de pacientes presentó necesidad de uso de oxígeno domiciliario. Y del total de pacientes, solo 5 de ellos presentaron aumento en la presión sistólica de la arteria pulmonar medida por ecocardiografía.

Se obtuvo además la información que aquellos pacientes con intersticiopatía en la 8va semana presentaban alguna enfer-

| Estudio | Pacientes | Porcentaje |
|-------------------|-----------|------------|
| TAC tórax | 57 | 57,0 |
| Radiografía tórax | 18 | 18,0 |
| Óbito | 25 | 25,0 |

Figura 3. Estudios de imagen.

medad inmunosupresora (19% enfermedad reumatológica y 28,6% enfermedades oncológicas).

Con respecto a los parámetros de laboratorio, aquellos pacientes con intersticiopatía en la 8va semana presentaron mayor dosaje de dímero D y ferritina, comparados con aquellos pacientes que no presentaron alteración imagenológica.

Discusión

La pandemia de COVID19 generó muchas preguntas sobre secuelas a largo plazo en pacientes que adquirieron la infección en forma de neumonía. El mecanismo exacto de la lesión pulmonar por este virus todavía no se termina de dilucidar, aunque los estudios en los que se realizaron autopsias describieron el daño alveolar difuso asociado con cambios fibróticos y microtrombos de la vasculatura pulmonar¹⁰.

En comparación con el trabajo realizado por Deependra¹¹ sobre fibrosis pulmonar pos-COVID, se encontró que los pacientes con más riesgo de desarrollarla son aquellos con más de 60 años (media 67,9 en nuestro trabajo), también coinciden en que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la más frecuente dentro de las enfermedades respiratorias, en los pacientes que desarrollaron la neumonía. Asimismo, en la revisión del trabajo presentado por Robey¹² sobre secuelas pulmonares, se analizaron 221 pacientes, de los cuales el 37% presentó intersticiopatía en la semana 8 de iniciados los síntomas; en nuestro trabajo la presencia de intersticiopatía para 100 pacientes fue de 38%.

El metaanálisis realizado por Jong Hyuk¹³ sobre anomalías en la función pulmonar resalta la DLCO como principal función afectada en los estudios funcionales en 35% de su población estudiada, en comparación con nuestro estudio que fue del 58,3%. Asimismo, en lo publicado por Kathlan sobre el impacto a largo plazo¹⁴, los resultados de las pruebas funcionales fueron similares.

A través de la historia clínica electrónica que posee nuestro hospital fue posible obtener datos secundarios como la presencia de dímero D, mayormente elevado en pacientes con imágenes torácicas patológicas a la octava semana entre otros datos, el cual, según lo publicado por Qing sobre el seguimiento de pacientes con COVID19¹⁵, también evidenció valores similares con resultado de 3 mg/dl (en nuestro estudio fue de 2,46 mg/dl en los pacientes con alteración tomográfica después de la octava semana).

Con respecto al hallazgo que obtuvimos acerca de la incidencia de pacientes con enfermedad renal crónica internados por neumonía COVID19, en nuestro trabajo fue del 16%, no pudiendo extrapolarse con lo publicado en la Sociedad Española de Nefrología¹⁶, donde se analizaron 868 pacientes con nefropatía crónica y de ellos el 85% debió internarse, si bien su porcentaje fue mayor que el nuestro, debido al mayor volumen de pacientes con que ellos cuentan, es evidente que esta enfermedad se torna un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad grave.

| TAC TORAX 8 semanas | NORMAL | INTERSTICIOPATÍA | PORCENTAJE | ODDS RATIO |
|---------------------------|--------|------------------|------------|------------|
| CVF (Disminución) | | | | |
| LEVE | 5 | 4 | 26.7% | < 1.414 |
| MODERADA | 0 | 3 | 20.0% | |
| SEVERA | 0 | 1 | 6.7% | |
| FEV1 (Disminución) | | | | |
| LEVE | 4 | 3 | 20.0% | < 1.318 |
| MODERADA | 0 | 3 | 20.0% | |
| SEVERA | 0 | 1 | 6.7% | |
| DLCO (Disminución) | | | | |
| LEVE | 1 | 1 | 8.3% | < 1.310 |
| MODERADA | 1 | 5 | 41.7% | |
| SEVERA | 0 | 1 | 8.3% | |

Figura 4. Comportamiento funcional según resultados de imagen.

El resultado obtenido en nuestro trabajo sobre la incidencia de COVID y la presencia de alteraciones imagenológicas a la 8va semana en pacientes con enfermedad oncológica se comparó con lo realizado por Castañeda y su revisión sistemática¹⁷. En ella se observó que dichos pacientes se vieron más afectados, desarrollando cuadros severos entre el 23% y el 47%, y que las neoplasias hematológicas fueron las mayormente encontradas. En nuestra población fue del 17%, lo que es un número considerable para el volumen de pacientes manejados en nuestra institución.

En nuestro estudio se observó una incidencia considerable de pacientes con enfermedad reumatológica que requirieron internación, en comparación con la publicación del módulo de reumatológica y COVID severo¹⁸, de un total de 523 pacientes con enfermedades inmunológicas un 35,6% requirieron ingreso hospitalario y fallecieron un 7,3%, según publican, aquellos tratados crónicamente con esteroides, rituximab y micofenolato presentaron riesgo independiente de desarrollar la enfermedad grave.

Conclusión

Se pudo determinar, en la población estudiada, que la principal alteración secular pulmonar fue el compromiso pulmonar intersticial que persistía en la TC de tórax a la octava semana desde el inicio de los síntomas. La reducción de la DLCO fue el test de función pulmonar que mejor se correlacionó con las alteraciones tomográficas.

En un reducido y similar porcentaje se requirió oxigenoterapia a la 8va semana desde el inicio de los síntomas y se detectó incremento de la presión arterial pulmonar sistólica (PSAP) medida por ecocardiografía. Las complicaciones pulmonares por la infección SARS-CoV-2 se presentaron con más frecuencia en pacientes mayores de 60 años, con EPOC, patologías oncológicas, reumatológicas y enfermedad renal crónica.

ANEXO

Se consideraron criterios de neumonía por SARS-CoV-2 los expuestos en la **Tabla 1**, extraída de: Richardson Maturana J, Vergara Severiche SC, Salcedo Brand JF, Ruiz Laverde CA, Cabarcas Herrera C. Hallazgos imagenológicos y correlación

Tabla 1. Criterios de neumonía por SARS-CoV-2.

| Clasificación imagenológica de neumonía por COVID-19 | Fundamentos | Hallazgos tomográficos | Lenguaje sugerido para el informe |
|--|--|---|--|
| Apariencia típica | Hallazgos imagenológicos comúnmente informados con mayor especificidad para neumonía por COVID-19. | Áreas de vidrio esmerilado periférico, bilateral con o sin consolidación, o septos interlobulillares (patrón en empedrado). Áreas de vidrio esmerilado multifocal de morfología redondeada con o sin consolidación, o septos interlobulillares (patrón en empedrado). Signo del halo reverso y otros hallazgos de neumonía de organización (visto posteriormente en la enfermedad). | "Se encuentran hallazgos comúnmente informados en neumonía por COVID-19. Otros procesos, como la influenza y neumonía de organización, como puede ser visto en toxicidad por drogas y enfermedades del tejido conectivo, pueden causar un patrón imagenológico similar". |
| Apariencia indeterminada | Hallazgos no específicos de neumonía por COVID-19. | Ausencia de características típicas y presencia de: áreas de vidrio esmerilado multifocal, difuso, perihiliar o unilateral con o sin consolidación, sin una distribución específica y no son redondeadas o no periféricas; algunas áreas pequeñas de vidrio esmerilado con una distribución no periférica, no redondeada. | "Se encuentran hallazgos imagenológicos que pueden ser vistos en neumonía por COVID-19; sin embargo, no son específicos y pueden ocurrir con una variedad de procesos infecciosos o no infecciosos". |
| Atípico | Hallazgos poco comunes o no informados en neumonía por COVID-19. | Ausencia de hallazgos típicos o indeterminados y presencia de: consolidación lobar aislada o segmentaria sin vidrio esmerilado; nódulos pequeños (centrolobulillares, "árbol en gemación"); cavitación pulmonar; engrosamiento liso de los septos interlobulillares con derrame pleural. | "Se encuentran hallazgos imagenológicos que han sido informados de manera atípica en neumonía por COVID-19 (se deben considerar diagnósticos alternos)". |
| Negativo para neumonía | No hay hallazgos de neumonía. | No hay hallazgos tomográficos que sugieran neumonía. | "No se encuentran hallazgos tomográficos que indiquen neumonía. (Nota: La TC de tórax puede ser negativa en etapas tempranas de neumonía por COVID-19)". |

con la escala de gravedad de la COVID-19. *Rev Colomb Radiol.* 2020;31(1):5269-76

Bibliografía

- Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis* 2021 Jan;80(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218323. Epub 2020 Sep 25.
- Tenforde MW, Kim SS, Lindell CF, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network. United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 Jul 31;69(30):993-998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
- Lechowicz K, Drozdal S, Machaj F, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Journal of clinical Medicine.* *J Clin Med.* 2020 Jun 19;9(6):1917. doi: 10.3390/jcm9061917.
- Bonnad C, Garcia-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta Analysis With 611,583 Subjects. *Elsevier. J Am Med Dir Assoc.* 2020 Jul;21(7):915-918. doi: 10.1016/j.jamda.2020.05.045. Epub 2020 May 25.
- Lobo Márquez LL, Echazarreta DF, Perna ER, et al. Dudas y certezas en la evolución post-COVID-19: rol del cardiólogo en la evaluación estructurada de pacientes recuperados. *Reporte de la Federación Argentina de Cardiología (FAC).* *Rev Fed Arg Cardiol.* 2021; 50 (Suplemento 1): 4-12.
- Yan Wang, Chao Jin, Carol C Wu, et al. Organizing Pneumonia of COVID-19: Time-dependent Evolution and Outcome in CT Findings. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0240347. Published online 2020 Nov 11. doi: 10.1371/journal.pone.0240347.
- George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* Epub ahead of print: May 2020. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215314.
- Brandon MH, Santos de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (Covid-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
- Paolo Spagnolo, Elisabetta Balestro, Stefano Aliberti. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respiratory Med,* May 2020.
- Thirumalaisamy P. Velavan, Christian G. Meyer. Mild versus severe COVID 19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020 Jun;95:304-307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061. Epub 2020 Apr 25.
- Deependra Kumar Rai, Priya Sharma, Rahul Kumar. Post Covid-19 Pulmonary fibrosis. Is it real threat. *IJT (Internet).* 2021. 68 (3) 330-3.
- Robey RC, Kemp K, Hayton P, et al. Pulmonary Sequelae at 4 months after Covid-19 infection: A single-Center Experience of a Covid Follow-Up Service. *Adv Ther.* 2021

- Aug;38(8):4505-4519. doi: 10.1007/s12325-021-01833-4. Epub 2021 Jul 18.
13. Jong Hyuk Lee, Jae-Joon Yim, Jimyung Park. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2022 Sep 6;23(1):233. doi: 10.1186/s12931-022-02163-x.
 14. Salem AM, Al Khathlan N, Alharbi AF, et al. The Long-Term Impact of COVID-19 Pneumonia on the Pulmonary Function of Survivors. *International Journal of General Medicine*, 2021;14:3271-3280.
 15. Yu-miao Zhao, Yao-min Shang, Wen-bin Song, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *eClinicalMedicine (Part of THE LANCET Discovery Science)*. 2020 Aug; 25: 100463. Published online 2020 Jul 15. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
 16. Sánchez Álvarez E, Pérez Fontán M, Jiménez Martín C, et al. SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology. *Nefrología (Engl Ed)*. 2020 May-Jun;40(3):272-278. doi: 0.1016/j.nefro.2020.04.002. Epub 2020 Apr 16.
 17. Castañeda, C., Castillo, M., Rojas, J. Covid-19 en pacientes con cáncer: revisión sistemática. *RPM*. 2020;37(4): 611-9.
 18. Boteanu A, León L, Pérez Esteban S, et al. Severe COVID-19 in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A stratified analysis from the SORCOM multicenter registry. *Japan College of Rheumatology - Mod Rheumatol*. 2023 Dec 22;34(1):97-105. doi: 10.1093/mr/roac148.. 2022

Bronquiolitis por virus respiratorio sincicial en junio del 2023, comparación pre y post pandemia COVID 19

Bronchiolitis due to respiratory syncytial virus in June 2023, comparison pre- and post-COVID 19 pandemic

Juliana Baracat¹, Silvia Galetto¹

Resumen

En nuestro país, las infecciones respiratorias agudas bajas son una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes menores de 5 años, y la bronquiolitis es la principal causa en menores de 2 años.

La bronquiolitis se define como el primer episodio de infección respiratoria aguda baja en el paciente menor de 2 años, de etiología viral, que se manifiesta clínicamente por obstrucción de vía aérea periférica (tos, rales o sibilancias).

El principal agente etiológico, responsable del 60% al 80% de los casos de bronquiolitis, es el virus respiratorio sincicial (VRS), un virus ARN perteneciente a la familia Paramyxoviridae, del género Pneumovirus. Este se transmite de persona a persona mediante gotas respiratorias o por contacto directo a través de manos u objetos contaminados con secreciones respiratorias de personas enfermas.

El diagnóstico de bronquiolitis es clínico y el tratamiento se basa en medidas de sostén. El oxígeno es la única medida terapéutica con probada eficacia debido a que los pacientes con bronquiolitis presentan riesgo de desarrollar hipoxemia. Los pacientes hospitalizados deben recibir oxigenoterapia para mantener la saturación de oxígeno periférico (SpO₂) > 94%.

Durante el año en curso se observó, según datos reflejados en la Comunicación Epidemiológica del Ministerio de Salud de Argentina del 09 de junio de 2023, un ascenso pronunciado desde la semana epidemiológica 13 de los casos de VRS con un inicio más temprano de la actividad estacional en comparación con la mayoría de los años prepandémicos y años 2021-2022.

El presente artículo de revisión pretende conocer la situación epidemiológica de bronquiolitis por VRS en el corriente año y saber si existen cambios en la gravedad de pacientes, comparando este período de tiempo con el 2019.

Palabras clave: bronquiolitis, virus sincicial respiratorio, situación epidemiológica, oxigenoterapia.

Abstract

In our country, acute lower respiratory infections are an important cause of morbidity and mortality in patients under 5 years of age, with bronchiolitis being the main cause in children under 2 years of age.

Bronchiolitis is defined as the first episode of acute lower respiratory infection in patients under 2 years of age, of viral etiology, which is clinically manifested by peripheral airway obstruction (cough, wheezing or wheezing).

The main etiological agent, responsible for 60% to 80% of bronchiolitis cases, is respiratory syncytial virus (RSV), an RNA virus, belonging to the Paramyxoviridae family, of the Pneumovirus genus. It is transmitted from person to person through respiratory droplets or by direct contact through hands or objects contaminated with respiratory secretions from sick people.

The diagnosis of bronchiolitis is clinical and treatment is based on supportive measures. Oxygen is the only therapeutic measure with proven efficacy because patients with bronchiolitis are at risk of developing hypoxemia. Hospitalized patients should receive oxygen therapy to maintain peripheral oxygen saturation (SpO₂) > 94%.

During the current year, according to data reflected in the Epidemiological Communication of the Ministry of Health of Argentina of June 9, 2023, a pronounced rise was observed since epidemiological week 13 in RSV cases with an earlier onset of seasonal activity, compared to most pre-pandemic years and years 2021-2022.

This review article aims to know the epidemiological situation of RSV bronchiolitis in the current year and to know if there are changes in the severity of patients, comparing this period of time with 2019.

Key words: bronchiolitis, respiratory syncytial virus, epidemiological situation, oxygen therapy.

Alergia e Inmunología Clínica 2023;42(2):41-44

Introducción

La bronquiolitis es la principal causa de infección respiratoria baja en pacientes menores de 2 años¹.

El principal agente etiológico, responsable del 60% al 80%

de los casos de bronquiolitis, es el virus respiratorio sincicial (VRS).

El VRS es un virus ARN perteneciente a la familia Paramyxoviridae, del género *Pneumovirus*. Existen dos subtipos antigénicos: A y B. Estos se diferencian en la variación secuencial y antigénica de una de sus proteínas de superficie, la glucoproteína G, responsable de la unión a la membrana celular del huésped. Generalmente ambos subtipos circulan durante la temporada epidemiológica².

Se transmite de persona a persona mediante gotas respiratorias o por contacto directo a través de manos u objetos contaminados con secreciones respiratorias de personas enfermas.

1. Servicio de Pediatría. Hospital Privado Universitario de Córdoba

Correspondencia: Juliana Baracat. jubaracat@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 15/08/2023 | Aceptado: 30/11/2023

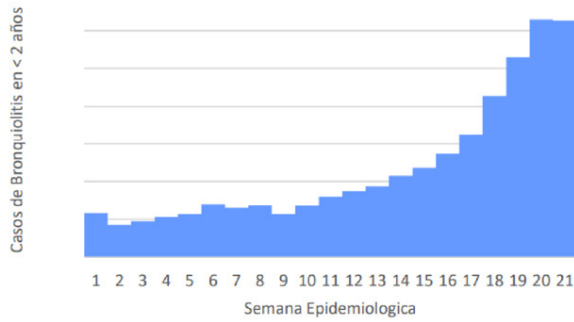


Figura 1. Casos de Bronquiolititis en menores de 2 años notificados por establecimientos con regularidad $\geq 90\%$. SE1-21. Año 2023 Argentina. Fuente: Elaboración del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS)

La bronquiolititis se define como el primer episodio de infección respiratoria aguda baja en el paciente menor de 2 años, de etiología viral, que se manifiesta clínicamente por obstrucción de vía aérea periférica (tos, rales, o sibilancias).

Es más frecuente en lactantes, con un pico de incidencia entre los 3 y los 5 meses, predominando en los meses de otoño e invierno.

El diagnóstico de bronquiolititis es clínico y el tratamiento se basa en medidas de sostén. El oxígeno es la única medida terapéutica con probada eficacia debido a que los pacientes con bronquiolititis presentan riesgo de desarrollar hipoxemia. Los pacientes hospitalizados deben recibir oxigenoterapia para mantener $SpO_2 > 94\%$.

La hidratación es otro pilar fundamental del tratamiento. En el paciente ambulatorio, se deberá ofrecer abundante líquido por boca. La falta de ingesta se interpreta como un signo de mala evolución y determina la necesidad de consulta inmediata.

Con respecto a la situación epidemiológica actual, durante el año en curso se pudo observar un aumento de los casos de bronquiolititis por VRS así como un inicio más temprano de la actividad estacional en comparación con la mayoría de los años pre-pandémicos y años 2021-2022. Se advirtió también durante el período comprendido entre las semanas epidemiológicas 1 y 21 del corriente año, un aumento del 73,56% de los casos de VRS, en comparación con el mismo período del 2019, que fue el año con mayor número de casos de los últimos 6 años.

La siguiente revisión tiene por objetivos conocer la situación epidemiológica de la bronquiolititis por VRS durante 2023 en Argentina y establecer si existen diferencias en cuanto a gravedad en pacientes internados por bronquiolititis por VRS durante este año con respecto a años pre-pandemia SARS-CoV-2.

Material y métodos

Se comenzó la búsqueda bibliográfica utilizando palabras clave en buscador de google en un primer momento en idioma español con el objetivo de hallar trabajos de investigación actualizados (años 2021-2022-2023) realizados en nuestro país. Al no tener resultados favorables, la búsqueda continuó en idioma inglés.

El primer estudio seleccionado fue “Influenza de la pan-

demia COVID 19 sobre la epidemiología de la bronquiolititis aguda” de Bermudez Barreuzeta L, Gutierrez Zamorano M, Lopez Casillas P y otros. Este es un estudio observacional ambispectivo que incluyó a niños menores de dos años ingresados por bronquiolititis en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. Se incluyó un total de 509 pacientes. Se abarcaron de forma prospectiva a todos los lactantes que ingresaron con diagnóstico de bronquiolititis según criterios de Mc Connochie desde el 15 de marzo de 2020 hasta el 31 de agosto de 2021 y se comparó con ocho temporadas epidémicas anteriores desde septiembre de 2012 hasta marzo de 2020³.

Este estudio refleja que durante la pandemia hubo un cambio en el patrón estacional de la bronquiolititis. Durante la temporada de otoño-invierno 2020-2021 se observó que esta enfermedad permaneció prácticamente inexistente en España y otros países. La mayoría de los autores coinciden en que las medidas aplicadas para controlar la transmisión de SARS-CoV-2, como higiene de manos, uso de barbijo y distanciamiento social contribuyeron a reducir la circulación de otros virus respiratorios. Por otra parte, se menciona la teoría del nicho ecológico de los virus. Esta teoría hace referencia al lugar que ocupan los virus en el ecosistema, que varía de forma dinámica dependiendo de las condiciones meteorológicas y de la presencia de otros patógenos. Así, cuando se incorpora un virus estacional, se suele provocar un desplazamiento de otros virus, observándose también interacciones positivas entre ellos. Este fenómeno de competitividad o cooperación entre virus se pone de manifiesto cada año al producirse una disminución de casos por VRS con el inicio de la epidemia de gripe. Sin embargo, el VRS puede coexistir con otros virus como rinovirus o metapneumovirus. Según esta hipótesis, la circulación de SARS-CoV-2 en el año 2020 podría haber desplazado a otros virus, observándose un repunte de infecciones por virus respiratorios comunes al disminuir la incidencia de la COVID-19.

Asimismo, se señala que el patrón temporal de circulación del VRS ha sido relacionado con ciertos factores meteorológicos como bajas temperatura y humedad relativa alta, condiciones observadas durante el otoño y el invierno. Sin embargo, los datos recabados en el estudio seleccionado demostraron que estas condiciones climáticas no son esenciales para la actividad y difusión del VRS, ya que el pico de incidencia se desplazó a los meses de primavera-verano sin aparente relación con el clima.

Otro de los estudios seleccionados fue realizado por Curatola A, Graglia B, Ferreti S, Covino M, Pansini V, Eftimiadi G y otros. y se titula “The acute bronchiolitis rebound in children after COVID-19 restrictions: a retrospective, observational analysis”. Se publicó en el 2023 y es un estudio retrospectivo, observacional, transversal, realizado en la guardia externa pediátrica de la “Fondazione Policlinico A. Gemelli - IRCCS” de Roma. Se analizaron datos de todos los niños con diagnóstico de bronquiolititis ingresados en la guardia externa pediátrica entre septiembre de 2021 y marzo de 2022 (período post-COVID), comparándolos con los ingresados durante los mismos meses en 2020-2021 (período COVID), en 2018-2019 y 2019-2020 (período pre-COVID). Incluyó un total de 937 niños, con edades comprendidas entre 0 y 2 años⁴.

En este estudio se observó un incremento del número de pacientes hospitalizados durante la temporada post-COVID en comparación con el período anterior. Este aumento de la gravedad de la enfermedad podría deberse a una mayor virulencia del VSR circulante durante esta temporada epidémica, pero principalmente a la “deuda de inmunidad” de los niños nacidos durante la pandemia de COVID-19.

Este concepto de deuda inmunitaria, planteado por Cohen y otros en mayo de 2021, hace referencia a que la exposición a largo plazo reducida de los niños a diferentes microorganismos podría provocar una falta de estimulación del sistema inmunitario con consecuencias negativas cuando se abandonan las intervenciones no farmacológicas al finalizar la pandemia de COVID-19.

Por otra parte se realizó búsqueda de datos de la situación epidemiológica actual en nuestro país. Para esto se recurrió a la Comunicación Epidemiológica del Ministerio de Salud de Argentina de 09 de junio de 2023. En ella se menciona que se registró desde la semana epidemiológica 13 (SE13) del año 2023 un ascenso pronunciado de los casos de VSR con un inicio más temprano de la actividad estacional en comparación con la mayoría de los años prepandémicos y años 2021-2022. Por otra parte, se detectó en las últimas semanas un ascenso del número de casos de Influenza A (H1N1) y una baja circulación concurrente de SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios. La curva de casos de bronquiolitis en menores de 2 años muestra un aumento progresivo desde la SE11 que se acelera en las últimas semanas, alcanzando una meseta entre SE20 y SE21⁵ (Figura 1).

Si se comparan los casos acumulados de VSR notificados entre las SE 1 y 21 de 2023 con lo notificado en el mismo período en los últimos años, se observa que durante este año se registró hasta el momento un número de casos 73,56% mayor al registrado para el mismo período del 2019, que fue el año con el mayor número de casos de los últimos 6 años. (Figura 2).

Asimismo, si se considera la actividad de VSR medida a partir del porcentaje de positividad, puede observarse que en 2023 se registra un inicio de la actividad estacional adelantada en comparación con la mayoría de los años previos prepandémicos. Se detecta un incremento de la positividad para VSR con una pendiente pronunciada desde la SE13, y una positividad mayor en la SE21 a la registrada en todos los años de comparación para la misma semana, con un valor cercano pero aún no superior a los picos de positividad alcanzados en las temporadas 2018 y 2021.

Discusión

Como se puede observar, la situación epidemiológica de bronquiolitis por VRS en nuestro país es similar a la planteada en los estudios seleccionados.

Bibliografía

1. Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria, Colaboradores. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas

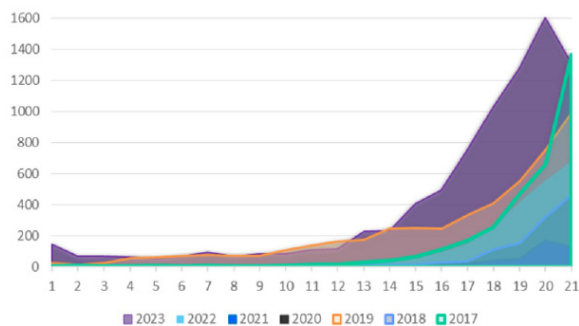


Figura 2. VSR según semana epidemiológica. SE1 a SE21. Total país. Año 2017-2023 Argentina. Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS2.0) y SIVILA-SNVS.

En primer lugar, este año presenta un número de casos de bronquiolitis por VRS mayor al observado prepandemia, lo cual podría relacionarse con la “deuda de inmunidad” planteada en el estudio “*The acute bronchiolitis rebound in children after COVID-19 restrictions: a retrospective, observational analysis*”. Como se menciona, podría deberse a los cuidados no farmacológicos que existieron durante la pandemia como uso de barbijo, distancia social, lavado de manos, ventilación de ambiente, entre otras, las cuales disminuyen el contagio de COVID19 así como de VRS debido a que la forma de transmisión es similar. Por otra parte, se observa un cambio en el patrón estacional con un aumento de casos que se dio antes de la temporada otoño-invierno, lo que se relaciona con lo planteado en el primer estudio “*Influencia de la pandemia COVID 19 sobre la epidemiología de la bronquiolitis aguda*” sobre el pico de incidencia en los meses de primavera-verano y necesidad de bajas temperaturas para la circulación del VRS.

Por lo expuesto, debido a que las infecciones respiratorias agudas bajas constituyen una importante causa de morbimortalidad en nuestro medio, al comportamiento interesante del VRS luego de la pandemia de COVID 19 y a la falta de estudios sobre el mismo en nuestro país y más precisamente en nuestro hospital, es que se propone un futuro trabajo de investigación que tendrá el objetivo de medir la incidencia de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) por virus respiratorio sincial en pacientes menores de dos años que ingresaron por estas patologías respiratorias al Internado de Pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Privado Universitario de Córdoba durante el año 2023, comparar la misma con periodo pre pandemia (año 2019), conocer cuál fue la gravedad del cuadro clínico a partir del requerimiento de oxigenoterapia y su evolución.

das bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):S171-S197.

2. Kliegman R, ST Geme J, editores. Nelson Tratado de Pediatría. Vol 1. 21 edición. Barcelona. Elsevier; 2020.

3. Barrezueta L, Zamorano MG, Lopez Casillas P, Brezmes Raposo M, Sanz Fernandez I y Pino Vazquez M de la A. *Influencia de la pandemia COVID-19 sobre la epidemiología de la bronquiolitis aguda. Enferm Infecc Microbiol Clin. [Internet]. 2023. [citado 26 junio 2023]; 41(6): 348–351. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8692059/>*
4. Curatola A, Graglia B, Ferreti S, Covino M, Pansini V, Eftimiadi G y otros. *The acute bronchiolitis rebound in children after COVID-19 restrictions: a retrospective, observational analysis. Acta Biomed. [Internet]. 2023. [citado 26 junio 2023]; 94(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9987502/>*
5. *Bancos.salud.gob.ar [Internet]. Argentina: 2023 [actualizado 09 Jun 2023; citado 26 Jun 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-06/comunicacion-influenza-ovr-06-2023.pdf>*

¿Qué sabemos de desensibilización?

What do we know about desensitization?

Mariana Erazu P.¹, Cecilia Pérez Tortolo¹, Victoria Carrieri A.¹, Sandro Balarezo¹, Paula Johansen¹, Romina Defanti¹, Susana de Barayazarra²

Resumen

La alergia a medicamentos es un problema que avanza de forma creciente en el mundo entero, representa el 7% de la población general afectando a todas las poblaciones, razas, adultos y niños, cuyo diagnóstico y tratamiento aún no están bien estandarizados. Cualquier fármaco puede potencialmente inducir una reacción de hipersensibilidad. La desensibilización rápida al fármaco es un procedimiento estandarizado en el que se administran dosis progresivas del medicamento para inducir la tolerancia transitoria al mismo. La realización de este tipo de procedimiento debe ser de manejo multidisciplinario para implementar protocolos de desensibilización de manera segura y exitosa. No existe diferencia en el protocolo de desensibilización entre adultos y niños, excepto en la dosis acumulativa final del fármaco administrado.

Palabras clave: alergia a medicamentos, desensibilización a medicamentos, hipersensibilidad, reacción de infusión.

Abstract

Drug allergy is a problem that is increasing throughout the world, it represents 7% of the general population, affecting all populations, races, adults and children, whose diagnosis and treatment are not yet well standardized. Any drug can potentially induce a hypersensitivity reaction. Rapid drug desensitization is a standardized procedure in which progressive doses of the drug are administered to induce temporary tolerance to the drug. The performance of this type of procedure must be multidisciplinary to implement desensitization protocols safely and successfully. There is no difference in the desensitization protocol between adults and children, except in the final cumulative dose of the drug administered.

Key words: drug allergy, drug desensitization, hypersensitivity, infusion reaction.

Alergia e Inmunología Clínica 2023;42(2):45-48

La alergia a medicamentos es un problema que avanza de forma creciente en el mundo entero, representa el 7% de la población general¹ afectando a todas las poblaciones, razas, adultos y niños, cuyo diagnóstico y tratamiento aún no están bien estandarizados.

En esta revisión, nuestro objetivo es describir brevemente los conceptos existentes y presentar clasificaciones actuales para la endofenotipificación de la hipersensibilidad a drogas, complementando con la clasificación previa de Gell y Coombs y proporcionando así una perspectiva más integral y actualizada en este campo².

La desensibilización rápida a los medicamentos es un procedimiento estandarizado que puede ayudar a muchos pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad a fármacos que conforman su primera línea de tratamiento³.

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos han aumentado en los últimos 25 años debido al aumento de la exposición y a la disponibilidad de medicamentos eficientes, específicos y personalizados³. Los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, oncológicas y fibrosis quística (FQ) tienen acceso a mayor y mejor calidad de vida gracias a nuevos y mejores fármacos específicos⁴. Sin embargo, cual-

quier fármaco en diferentes dosis puede causar una reacción de hipersensibilidad al medicamento (RHM).

Se han descrito reacciones de liberación de citocinas, lo que desafía los viejos paradigmas de la investigación de hipersensibilidad a fármacos⁵. Superar de forma segura estas nuevas y complejas reacciones a medicamentos es el objetivo de desensibilizaciones rápidas a los medicamentos.

Clasificación de hipersensibilidad

La reacción de hipersensibilidad (DHR) se puede clasificar en 1 a 7 tipos: hipersensibilidad inmediata, tipo I (mediada y no mediada por IgE), liberación de citocinas, mixta; hipersensibilidad citotóxica tipo II; mediada por complejos inmunes tipo III; tipo IV retardada y la reacción relacionada con la infusión⁶ (**Figura 1**).

La clasificación de DHR basada en la presentación clínica de una reacción (fenotipo) y el mecanismo subyacente y los biomarcadores de una reacción (endotipo), tiene como objetivo proporcionar un enfoque personalizado para una mejor y fácil interpretación y manejo de estos tipos de reacciones.

Fenotipo de reacción de hipersensibilidad de tipo I

Ocurre pocos minutos después de la exposición (generalmente menos de 1 hora). Los signos y síntomas incluyen manifestaciones cutáneas: urticaria, prurito, enrojecimiento, angioedema; respiratorias: disnea, sibilancias, desaturación de O₂, estrechamiento de las vías respiratorias; a nivel cardiovascular se puede presentar hipotensión, taquicardia e incluso colapso cardiovascular; afección gastrointestinal:

1. Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Nacional de Clínicas. Córdoba Capital

2. Jefa del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba

Correspondencia: cecytruqui@hotmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 28/11/2023 | Aceptado: 28/12/2023

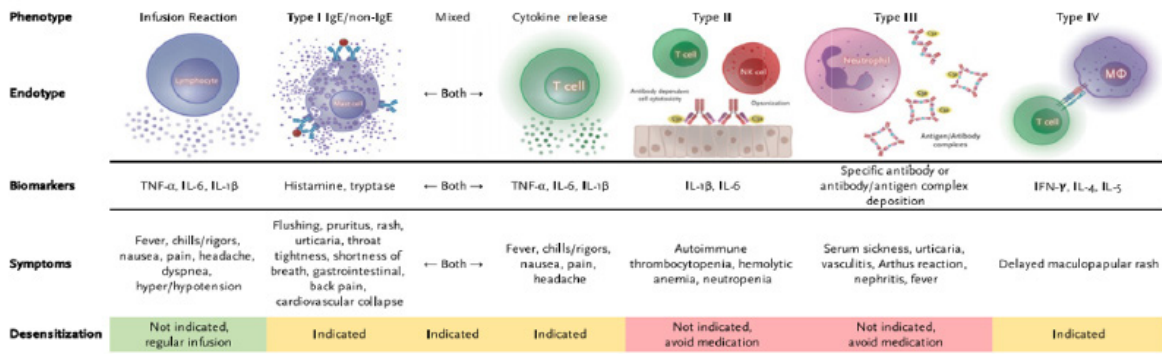


Figura 1. Tipos de reacciones a medicamentos por fenotipo (presentación clínica), endotipo (fisiopatología), biomarcadores, síntomas y si está indicada la desensibilización. (Creado con BioRender.com)

náuseas, vómitos, diarrea; y manifestaciones neurológicas como síncope y convulsiones⁷. La triptasa es uno de los biomarcadores séricos dosables durante una reacción a un fármaco⁸. El endotipo de las reacciones de tipo I puede ser mediado o no por IgE. Si es dependiente de IgE, debe haber habido alguna exposición inicial al medicamento (sensibilización) que conduzca a la formación de IgE específicas del fármaco que se unirán al receptor de alta afinidad en el mastocito (FcεRI); tras la reexposición se produce la degranulación de los mastocitos con liberación de sus gránulos preformados y neoformados. En la reacción no mediada por IgE, el mismo mastocito se desgranula por mecanismo directo sin la formación o entrecruzamiento de IgE, por ejemplo, por activación del complemento, liberación de neuropéptidos, liberación de otras citocinas y por sustancias que activan directamente el receptor X2 acoplado a proteína G relacionado con Mas (MRGPRX2) en los mastocitos.

Fenotipo de reacciones de liberación de citocinas

Es la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos y/o están mediadas por complemento, lo que conduce a una liberación de IL-6 y TNF-alfa, siendo la medición de la IL-6 un biomarcador útil para este tipo de reacción si se realiza en el momento de la reacción⁶. Fenotípicamente se presenta con fiebre, escalofríos, hipertensión o hipotensión, dolor torácico, dolor lumbar, dolor pélvico o mialgias durante la administración de medicamentos.

Fenotipo de reacciones mixtas

Incluyen características tanto de reacciones de hipersensibilidad de tipo I como de reacciones de liberación de citocinas⁸. Estos pacientes pueden tener un resultado positivo en la prueba cutánea, lo que sugiere altamente una reacción de tipo I; tener niveles elevados de triptasa; y han elevado IL-6 durante la desensibilización. Más de la mitad de todas las reacciones mixtas parecen cambiar del fenotipo principalmente de tipo I al fenotipo de liberación de citocinas. Una posible explicación es que las premedicaciones administradas durante el protocolo de desensibilización pueden prevenir los síntomas relacionados principalmente con una reacción de tipo I y desenmascarar los síntomas relacionados principalmente con el fenotipo de liberación de citoquinas.

Fenotipo de reacciones de hipersensibilidad de tipo II

Están mediadas por IgG/IgM y citotoxicidad dependiente

del complemento, y con mayor frecuencia se presentan como citopenias: trombocitopenia autoinmunitaria, anemia hemolítica o neutropenia¹.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III

Están mediadas por el depósito de complejos inmunes IgG/IgM solubles en los tejidos, lo que conduce a una posible enfermedad del suero, urticaria o incluso vasculitis (como la reacción de Arthus)¹.

En general, el período de presentación de las reacciones de tipo II y tipo III ocurre, al menos, de 5 a 7 días después de la primera exposición al fármaco.

Fenotipo de reacciones de hipersensibilidad tardía tipo IV

Su presentación suele ser de varios días o incluso semanas después de la exposición inicial al fármaco y se caracterizan por compromiso cutáneo (con mayor frecuencia) que va desde una erupción maculopapular benigna hasta reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) con o sin compromiso de mucosas como el caso de reacción de hipersensibilidad a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET) o pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). El endotipo de reacciones retardadas está mediado principalmente por células T, macrófagos y monocitos.

Fenotipo de reacciones relacionadas con la infusión

Es similar al de un fenotipo más leve de reacciones de liberación de citocinas, normalmente no implican un aumento de los niveles séricos de IL-6 u otras citocinas y son autolimitadas. Las reacciones de este tipo no requieren desensibilización y pueden controlarse disminuyendo la velocidad de infusión del medicamento original con o sin premedicación, incluidos esteroides destinados a controlar los síntomas de la reacción.

Mecanismo de desensibilización

La desensibilización rápida a los medicamentos es un proceso mediante el cual los mastocitos y posiblemente los basófilos se vuelven hiposensibles a un alérgeno farmacológico, proporcionando, por lo tanto, una tolerancia temporal que se mantiene solo durante el tiempo que el fármaco permanece en el organismo del paciente⁷. El mastocito es una célula

efectora clave en la hipersensibilidad inmediata dependiente de IgE porque expresa grandes cantidades de un receptor de alta afinidad (FcεRI) para la región Fc de IgE. En la desensibilización, la regulación negativa de la expresión de mastocitos y basófilos desempeña un papel central. Se han sugerido tres hipótesis podría afectar la activación de los mastocitos: (a) agotamiento de los componentes activadores de transducción de señales como la quinasa SYK; (b) agotamiento de mediadores por debajo del umbral; y (c) internalización de FcεRI mediante entrecruzamiento progresivo a baja concentración de antígeno. El proceso de desensibilización también parece estar relacionado con la inhibición de la liberación de mediadores como la β-hexosaminidasa, las prostaglandinas y los leucotrienos.

¿A quién está indicado, cuándo y dónde realizarlo?

Determinar a quién realizar el protocolo personalizado de desensibilización, primero se debe estratificar el riesgo de cada paciente teniendo en cuenta la edad, comorbilidades. Clasificar según la fenotipificación clínica que presentó y si existen alternativas de tratamientos.

La desensibilización está indicada siempre que haya evidencia de una reacción tipo I por positividad de la prueba cutánea y/o por síntomas, tipo de liberación de citocinas, tipo mixto, reacción tipo IV excepto en el caso de reacciones graves (SCAR) y las RHD tipo II y tipo III.

La primera desensibilización se debe realizar en unidad de cuidados intensivos (UCI) con monitoreo hemodinámico continuo (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, temperatura) y en acompañamiento con enfermería; procedimientos posteriores pueden realizarse en forma ambulatoria o sala intermedia de clínica médica.

Pasos del protocolo de desensibilización:

1. Valoración del riesgo (edad, comorbilidad).
2. Premedicación personalizada antes de la realización del procedimiento, específicamente para prevenir los síntomas identificados en la reacción original del paciente al fármaco al que se le va a desensibilizar. Si presenta habones o angioedema: antihistamínicos H1 y H2; fiebre o escalofríos: paracetamol; náuseas: ondansetrón o metoclopramida; ansiedad: lorazepam; enrojecimiento: aspirina; antecedentes de broncoespasmo: broncodilatadores β-agonistas.
3. Monitoreo hemodinámico cada 15 minutos.
4. La desensibilización al fármaco problema, se divide en series de 3 a 4 bolsas, las cuales se determinan según el tipo de reacción que presentó el paciente. Se preparan soluciones al 1%, 10%, 100%, respectivamente, de la dosis total del fármaco,

considerando una dilución más si la reacción fue severa, con un volumen total que puede ser variable, teniendo en cuenta la metodología de administración del fármaco en cuestión. Se realiza la infusión en 10 a 14 pasos en total; siendo 3 o 4 pasos para cada bolsa. La concentración inicial del medicamento es menor que la de una dosis normal (dosis subóptima), la velocidad de administración de cada bolsa se duplica o triplica cada 15 a 20 minutos, pasando de una bolsa a la siguiente durante toda la desensibilización hasta que el paso final se llega a la administración de una dosis completa del medicamento que sería la concentración objetivo.

Se indicará la colocación de dosis posteriores del mismo medicamento a intervalos regulares para mantener un estado farmacocinético estable y de esta manera lograr mantener la tolerancia inmune.

5. Puede suceder una intercorrenencia durante el procedimiento, por lo general ocurre durante el paso final. En ese momento se detiene la infusión y se aumenta la velocidad de los líquidos intravenosos (solución fisiológica parenteral) para diluir los mediadores (>500 ml/h). Si hay un cambio en los signos vitales que indiquen anafilaxia (hipotensión, desaturación, síncope), se administra epinefrina (adrenalina) intramuscular. Si no hay cambios en los signos vitales relacionados con la anafilaxia, se administran los medicamentos que se habrían administrado en la premedicación para controlar los síntomas individuales. Una vez que la reacción se ha resuelto, la infusión continúa.

Discusión

La desensibilización a drogas emerge como una estrategia clínica prometedora. Los estudios examinados revelan resultados beneficiosos en diversos contextos clínicos, respaldando la eficacia de este enfoque.

La comparación de estos diferentes enfoques de desensibilización y la identificación de factores predictivos de éxito representan áreas clave de interés y debate.

Aunque los resultados actuales son favorables, la comprensión completa de los mecanismos subyacentes a la desensibilización a drogas sigue siendo un campo en evolución, con oportunidades para investigaciones adicionales que contribuyan a la optimización de esta estrategia en la práctica clínica.

Conclusión

La desensibilización rápida a medicamentos es una herramienta establecida, útil y poderosa de la alergia e inmunología clínica moderna, que permite el tratamiento de pacientes alérgicos con medicamentos de primera línea que promueven una mayor calidad de vida y, en muchos casos, disminuyen el costo y aumentan la posibilidad de tratamientos adecuados.

Bibliografía

1. Tanno LK, Whitaker Drug allergy P. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2022 Aug 1;22(4):213-214. doi: 10.1097/ACI.0000000000000832.PMID: 35852894.
2. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, et al; Steering Committee Authors; Review Panel Members. *Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO Committee Statement. World Allergy Organ J.* 2022 May 31;15(6):100640. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100640. PMID: 35694005; PMCID: PMC9163606.
3. Yang BC, Castells MC. *Utilizing Biologics in Drug Desensitization. Curr Allergy Asthma Rep.* 2023 Jan;23(1):1-11. doi: 10.1007/s11882-022-01052-z. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36445652; PMCID: PMC9707161.
4. Yang BC, Castells MC. *The Who, What, Where, When, Why, and How of Drug Desensitization, Immunology and Aller-*

- gy Clinics of North America, Volume 42, Issue 2, 2022, 403-420, <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.12.004>.*
5. Castells M, Sancho-Serra M del C, Simarro M. Hipersensibilidad a agentes antineoplásicos: mecanismos y tratamiento con desensibilización rápida. *Cáncer Immunol Immunother* 2012;61(9):1575-84.
 6. Yang BC, Castells MC. Hipersensibilidad y desensibilización al rituximab: un enfoque personalizado para tratar el cáncer y las enfermedades del tejido conectivo. *Ann Alergia Asma Inmunol*. 2019;123(1):11-15. doi: 10.1016/j.anai.2019.03.008.
 7. Isabwe GAC, García Neuer M, de Las Vecillas Sánchez L, et al. Reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales terapéuticos: Fenotipos y endotipos. *J Alergia Clin Immunol* 2018;142(1):159-70.e2.
 8. Yang BC, Castells M. Diagnóstico y tratamiento de reacciones de hipersensibilidad a fármacos biológicos: algoritmo médico. *Alergia*. 2020 doi: 10.1111/todos.14432.

Niña con enfermedad autoinflamatoria

A girl with autoinflammatory disease

Adolfo Blanco¹, Marcela Ordoñez¹, Vanesa Furlotti¹, María Pautaso¹

Resumen

Presentamos una niña con síndrome autoinflamatorio compatible con fiebre mediterránea familiar (FMF). Comenzó con síntomas típicos de este cuadro nosológico a los 2 años de edad y el diagnóstico se realizó a los 7 años luego de observarse una respuesta significativa a la colchicina. Para mantener el control sintomático adecuado se necesitaron dosis crecientes de colchicina hasta alcanzar dosis máximas que produjeron síntomas de intoxicación por colchicina en dos oportunidades. Dichos eventos defendieron la indicación de uno de los agentes biológicos (canakinumab) anti-IL-1 β , el cual, concordando con la literatura actual, resultó efectivo en el control sintomático, permitió descender las dosis de colchicina y demostró no presentar efectos adversos hasta el presente.

Palabras clave: autoinflamación, FMF, infancia, colchicina, canakinumab.

Abstract

We present a girl with autoinflammatory syndrome compatible with familial Mediterranean fever (FMF). She began with typical symptoms of this nosological condition at the age of 2, and the diagnosis was made at 7 years old after a significant response to colchicine was observed. To maintain adequate symptomatic control, increasing doses of colchicine were needed until reaching maximum doses that produced symptoms of colchicine poisoning on two occasions. These events defended the indication of one of the anti-IL-1 β biological agents (canakinumab), which, consistent with current literature, was effective in symptomatic control, allowed colchicine doses to be lowered and demonstrated no adverse effects to date.

Key words: autoinflammation, FMF, infancy, colchicine, canakinumab.

Alergia e Inmunología Clínica 2023;42(2):49-50

Introducción

De todas las enfermedades autoinflamatorias, las más frecuentes son las que involucran alteraciones que conducen a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada por la producción descontrolada de citocinas proinflamatorias, principalmente la IL-1 β . Dentro de este grupo, la más frecuente es la fiebre mediterránea familiar ligada a mutaciones del gen *MEFV*. Aunque común (1:500-1000) en algunas poblaciones vecinas al Mar Mediterráneo, es importante considerar este diagnóstico en nuestro medio, poblado con muchos descendientes de aquella zona geográfica. Sospechar su presencia contribuye a evitar el retraso diagnóstico.

El diagnóstico tardío implica también el retraso terapéutico con consecuencias negativas para estos pacientes. Es nuestro objetivo concientizar a la comunidad médica local sobre la existencia de este síndrome autoinflamatorio.

Caso clínico

La paciente JV nació el 09 de junio de 2010 a término, con peso adecuado y sin complicaciones. Tuvo desarrollo y crecimiento normales, sin patología relevante en sus dos primeros años de vida. A esa edad estuvo internada en el Hospital de Niños de Córdoba con diagnóstico de artritis *versus* celu-

litis de rodilla derecha. El cuadro al ingreso revelaba fiebre, reactantes de fase aguda elevados, edema en rodilla derecha con inflamación (tétrada de Celso) compatibles con celulitis o artritis bacteriana. Recibió antibioticoterapia empírica, no se constató derrame articular, y no hubo desarrollo de bacterias en muestras de piel y sangre. Desde ese momento, relata su madre, se hicieron muy frecuentes los cuadros febriles, el intenso decaimiento, las erupciones en piel diagnosticadas en guardias como urticarias, los dolores articulares y abdominales. La repetición de los cuadros febriles y manifestaciones articulares condujo a la interconsulta con el Servicio de Reumatología Infantil.

Se investigó toda la batería de pesquisa de enfermedades reumatológicas y autoinmunes, las cuales fueron consistentemente negativas. Se descartó patología oncológica. La mejoría de su sintomatología ante la administración de corticoides, la falta de respuesta de los procesos febriles a la antibioticoterapia empírica, la ausencia de infecciones piógenas y la exclusión de enfermedades autoinmunes, condujeron a la valoración por el servicio de Alergia e Inmunología cuando JV tenía 7 años de edad.

Recibimos una paciente con adecuado crecimiento y desarrollo, con estigmas de síndrome de Cushing exógeno debido a corticoterapia sistémica frecuente. El intenso decaimiento casi persistente, sus frecuentes episodios febriles, dolores articulares, erupciones urticarianas y dolores abdominales la obligaban a períodos de reposo frecuentes y prolongados con una afectación marcada de su calidad de vida. Ante la sospecha de un síndrome autoinflamatorio, siendo la fiebre mediterránea familiar (FMF) el más frecuente de ellos¹, se le indica colchicina oral²⁻⁴ a dosis inicial 0,5 mg cada 12 hs, con una respuesta inmediata y significativa de su sintomatología. La dosis de colchicina en niños se correla-

1. Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Misericordia Nuevo Siglo

Correspondencia: Adolfo Blanco. adolfoxbla@yahoo.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 10/11/2023 | Aceptado: 27/11/2023

cióna mejor con la superficie corporal (1,03 mg/m²/día)⁵. El cuadro clínico descrito y la respuesta significativa al tratamiento configuran los criterios para el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar según Tel Hashomer⁶, validados para la población pediátrica por Yalçinkaya-Özen⁷.

La pesquisa genética del gen *MEFV* en esta paciente fue negativa, pero esto no descarta el diagnóstico del mencionado síndrome ya que en aproximadamente un 30% de estos pacientes no se demuestra la variante genética patogénica⁸. Para mantener la mejoría sintomática fue necesario incrementar progresivamente las dosis de colchicina hasta un máximo de 1,5 mg cada 12 hs. Con esas dosis la niña presentó dos episodios compatibles con intoxicación por colchicina, a saber; aumento de transaminasas y diarrea que revierten al suspender. Es relevante informar que las sustancias que interfieren con el citocromo P450 deben evitarse durante el consumo de colchicina. La falta de respuesta a dosis estándar de colchicina sumado a la toxicidad por alta dosis justificaron la indicación de canakinumab, un anticuerpo monoclonal 100% humanizado anti-IL-1 β . Cabe destacar que tanto la terapia con colchicina como con canakinumab previenen el daño renal por depósito de sustancia amiloide en FMF⁹.

El canakinumab ha resultado ser eficaz¹⁰ y seguro¹¹ en niños con FMF. Se descartó tuberculosis u otra infección crónica previo al inicio del tratamiento. La dosis inicial fue de 150 mg (paciente con peso mayor a 40 kg) colocada el 16 de diciembre de 2022. Luego de una semana de la primera dosis y sin respuesta clínica, manteniendo el tratamiento con col-

chicina, se colocó una segunda dosis de 150 mg de canakinumab presentando una franca mejoría de los síntomas. En adelante los familiares refieren que el efecto del canakinumab comienza a “perdersse” aproximadamente luego de 20 días de colocada la dosis. Desde el inicio del biológico se redujo la dosis de colchicina un 50%.

La calidad de vida de JV ha mejorado significativamente. Puede asistir al colegio con regularidad y realizar sus actividades preferidas como tocar el violín. Previo al tratamiento el intenso decaimiento le imposibilitaba sostener dicho instrumento musical por el tiempo necesario. Hasta el presente no hemos observado aumento en el número de infecciones ni otra afectación bioquímica, situaciones relacionadas como efectos adversos probables del canakinumab.

Discusión

El diagnóstico de FMF se basó en criterios clínicos. Uno de los criterios fue la respuesta a la colchicina. Su empleo en niños está respaldado por amplia bibliografía. La colchicina presenta un índice terapéutico/tóxico muy estrecho¹². Esto obliga a una estricta vigilancia del niño durante su tratamiento. La intoxicación por colchicina puede ser muy grave, incluso mortal, no es dializable. Los casos resistentes o parcialmente resistentes se benefician de los nuevos medicamentos biológicos como el anti-IL-1 β . Canakinumab permite dosis cada 20 a 30 días y ha mostrado ser seguro y efectivo en niños. Pudimos verificar ambas situaciones en nuestra paciente.

Bibliografía

1. Tilmann Kallinich, Dieter Haffner, Tim Niehues, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:e474.
2. Tatjana Welzel, Anna L. Wildermuth, Norbert Deschner, Susanne M. Benseler, Jasmin B. Kuemmerle-Deschner. Colchicine - an effective treatment for children with a clinical diagnosis of autoinflammatory diseases without pathogenic gene variants *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Sep 14;19(1):142.
3. Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA, Hijazi Z. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). *J Pediatr.* 1990;116:997-999.
4. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl.* 1992;35:1-9.
5. Knieper A-M, Klotsche J, Lainka E, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology* 2017;56:1597-1606.
6. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991;34:973-977.
7. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, et al. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: results from a multicenter international registry. *J. Rheumatol.* 2016;43:154-160.
8. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635-641.
9. Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, Tzioufas AG, Ritis K. The Efficacy of Canakinumab in the Treatment of a Patient with Familial Mediterranean Fever and Longstanding Destructive Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:1347-1348.
10. Özge Başaran, Nermin Uncu, Banu Acar Çelikel, Aysel Taktak, Gökçe Gür, Nilgun Cakar. Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever: An Experience of Pediatric Patients. *Mod Rheumatol.* 2015;25:621-624.
11. Seza Ozen, Eldad Ben-Cherit, Ivan Foeldvari, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1362-1369.
12. Maddalena Lancieri, Marta Bustaffa, Serena Palmeri, et al. An update on familial Mediterranean fever. *Int J Mol Sci.* 2023; 24:9584.

Desensibilización lenta a fluconazol en mujer con exantema maculopapular

Slow desensitization to fluconazole in woman with maculopapular exanthema

Pilar Alza¹, Milagros Moreno¹, Marcela Soria¹

Resumen

El procedimiento de desensibilización es un tratamiento que altera la respuesta inmune a un fármaco, generando una tolerancia temporal de hiporrespuesta que permite al paciente con alergia recibir un curso ininterrumpido de la medicación en forma segura. Una vez que el procedimiento es suspendido, la hipersensibilidad al medicamento regresa.

En este reporte presentamos el caso de una mujer de 53 años con antecedente de trasplante renal, que acude al hospital por presentar una lesión en hallux del pie izquierdo a punto de partida de onicocriptosis, con cultivo positivo para criptococos. Se asume como una enfermedad diseminada a causa de lesiones compatibles en pulmones por tomografía computarizada, por lo que se indica tratamiento a largo plazo con fluconazol. Durante la administración de dicho antimicótico, presentó erupción de tipo maculopapular generalizada asociada a prurito, que se designó como una reacción de hipersensibilidad atribuida al medicamento, por lo que se decidió realizar una desensibilización lenta al fármaco para asegurar el tratamiento adecuado. El procedimiento cursó sin complicaciones y resultó exitoso, y así la paciente continuó con la indicación de la dosis óptima para el cuadro infeccioso.

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans*, trasplante, hipersensibilidad, infección diseminada, desensibilización, fluconazol.

Abstract

The desensitization procedure is a procedure that alters the immune response to a drug, generating a temporary tolerance of hyporesponse to it, allowing the patient with allergy to receive an uninterrupted course of medication safely. Once it is stopped, the hypersensitivity to the medication returns.

In this report, we present the case of a 53-year-old woman with a personal history of kidney transplant who went to the hospital with a lesion in the hallux of the left foot at the point of onset of onychocryptosis, with a positive culture for cryptococcus. It was assumed to have a disseminated disease due to compatible lesions in the lungs by computed tomography, so she had an indication for long-term treatment with fluconazole. During the administration of said antifungal, she developed a generalized maculopapular rash associated with pruritus, which was designated as a hypersensitivity reaction attributed to the drug, so it was decided to perform slow desensitization to the drug to ensure adequate treatment. The procedure proceeded without complications and was successful, and thus the patient continued with the indication of the optimal dose for the infectious condition.

Key words: *Cryptococcus neoformans*, transplant, hypersensitivity, disseminated infection, desensitization, fluconazole.

Alergia e Inmunología Clínica 2023;42(2):51-55

Introducción

La criptococosis es la tercera causa de infección en pacientes trasplantados después de candidiasis y aspergilosis. El hongo del género *Cryptococcus* es de distribución mundial, se encuentra principalmente en los suelos contaminados por heces de aves y su transmisión ocurre a través de la inhalación de tierra contaminada con levaduras capsuladas de entre 2 a 6 μm de diámetro. Es una enfermedad oportunista, que afecta mayormente a personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), a pacientes trasplantados o quienes están en tratamiento con terapia inmunosupresora. Sin embargo, esta infección también ocurre en pacientes no VIH en una proporción del 10% al 30% de los casos, según lo informado por Bezerra Pinheiro S et al. en el año 2021¹. Este estudio observó que la tasa de mortalidad

en estos pacientes era alta, llegando a superar el 57,2% en el 2020¹. La presentación clínica más frecuente en estos pacientes es la meningitis por criptococos. Un estudio descrito por Deus G et al. asegura que, si bien el principal sitio de infección es a nivel pulmonar, la enfermedad extrapulmonar es común, especialmente la infección del sistema nervioso central (SNC)².

El tratamiento para la criptococosis diseminada consiste en la administración de anfotericina B intravenosa asociada a fluorocitosina. Se evaluó la eficacia del fluconazol, un azol de primera generación, a razón de 200 a 400 mg/día como una alternativa al tratamiento, dado su baja toxicidad. Tiene indicación en pacientes de bajo riesgo como por ejemplo pacientes sin alteración neurológica o con un recuento de leucocitos menor a 20 células/ml en líquido cefalorraquídeo (LCR)². El fluconazol es un fármaco seguro y bien tolerado, pero pueden provocar efectos adversos como síntomas gastrointestinales, y muy raramente reacciones de hipersensibilidad como la erupción cutánea fija y el exantema maculopapular. Si se produce una reacción de este tipo es necesario suspender el fármaco en cuestión y optar por otra terapéutica. Si el fármaco causante es insustituible y el tipo de reacción de hipersensibilidad lo permite, se debe intentar realizar un protocolo de desensibilización.

1. Servicio de Alergia, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) Gral. José de San Martín. La Plata

Correspondencia: Pilar Alza. pilaralza27@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 13/11/2023 | Aceptado: 28/12/2023

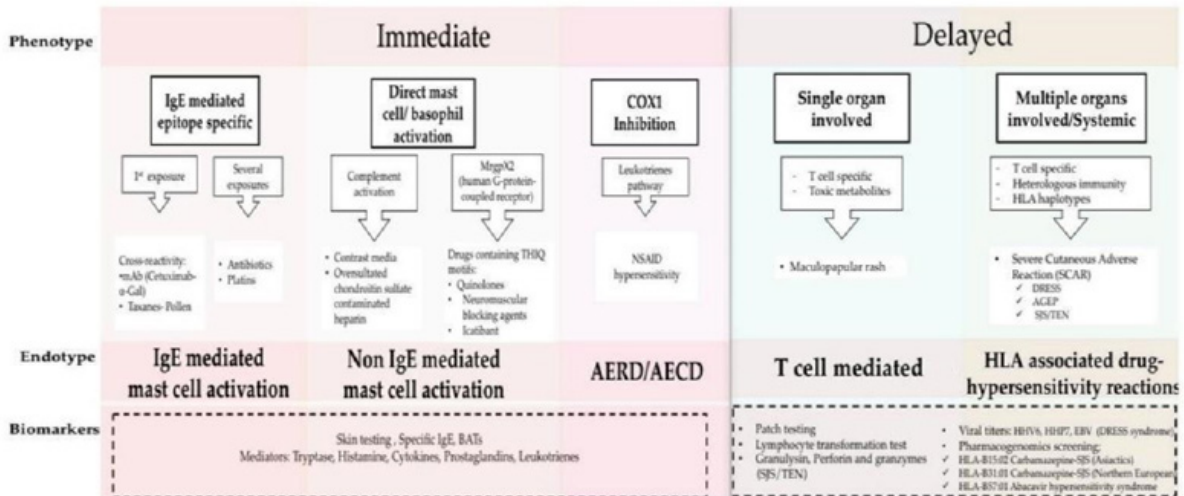


Figura 1. Nuevo enfoque. Fenotipos, endotipos y biomarcadores en las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. Ref 9.

Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (RHD) se han incrementado en la actualidad. Los pacientes con enfermedades crónicas como diabetes, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, etc. pueden volverse hipersensibles a los fármacos de primera línea luego de exponerse en forma reiterada. Dentro de la medicina de precisión, un enfoque más individualizado otorga nuevas herramientas para este tipo de reacciones.

Según la clasificación clásica de Gell y Coombs, existen 4 tipos de RHD: la **reacción de hipersensibilidad de tipo I o inmediata**, que se desarrolla en forma rápida (minutos a pocas horas) desde la interacción del antígeno (Ag) con la Inmunoglobulina E (IgE) preformada en personas previamente sensibilizadas. El antígeno se combina con dos IgE fijadas a sus receptores de membrana (FcεRI) en mastocitos y basófilos presensibilizados, lo cual conduce a la degranulación de mediadores vasoactivos e inflamatorios como la histamina, triptasa, el factor activador de plaquetas (PAF), leucotrienos, factores quimiotácticos, factor de crecimiento, etc. Esto genera aumento de la permeabilidad capilar, vasodilatación, hipersecreción glandular de moco, espasmo del músculo liso e infiltración tisular de eosinófilos. Estas reacciones se acompañan de una reacción de fase tardía que ocurre entre las 2 a 4 horas luego del contacto con el Ag, con infiltración de células inflamatorias. La sintomatología comprende urticaria, rinitis alérgica, asma alérgica, angioedema, anafilaxia y *shock* anafiláctico. Como ejemplo de este tipo de reacciones se encuentran los betalactámicos.

Las **reacciones de hipersensibilidad de tipo II** corresponden a un mecanismo de citotoxicidad de tipo humoral, mediado por IgG e IgM, con capacidad de opsonizar, reclutar leucocitos y de activar el complemento, gatillando así respuestas inflamatorias, o de inducir cambios funcionales a nivel de receptores celulares³. Se han reportado casos de anemia y trombocitopenia por linezolid mediado por dicho mecanismo^{4,5}.

El caso de eritema nodoso provocado por anticonceptivos orales es un ejemplo de **reacción de hipersensibilidad de tipo III**. Aquí se forman complejos inmunes por la unión de Ac IgG o IgM al Ag circulante. El daño tisular dependerá entonces de los sitios donde estos inmunocomplejos se depositen, y no del origen del antígeno gatillante⁶. Los inmunocomplejos activan al sistema complemento poniendo en marcha una secuencia de reacciones que llevan a la migra-

ción de polimorfonucleares (PMN) y la liberación en los tejidos de enzimas proteolíticas lisosomales y factores de permeabilidad responsables del proceso inflamatorio. Otros fármacos que también son capaces de generar reacciones adversas por este mecanismo, manifestándose como una enfermedad del suero o una vasculitis por hipersensibilidad: cefactor, cefalexina, trimetoprima-sulfametoxazol, amoxicilina, antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos y algunos biológicos⁶.

La **reacción de hipersensibilidad de tipo IV** es una respuesta de tipo celular y tardía, mediada por linfocitos T sensibilizados e inducidos a producir citoquinas que median la inflamación. La fase de sensibilización comienza una vez que ingresa el alérgeno por primera vez al organismo, el cual es procesado por las células presentadoras de antígenos y presentado a los linfocitos T que reconocen al Ag junto con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II), generando la diferenciación de las células T hacia células Th1 que liberan citoquinas con la consiguiente inflamación. Actualmente, las reacciones tipo IV se subclasifican según la célula efectora involucrada y sus correspondientes citoquinas en: a) **tipo IVa**, en la que se produce activación del perfil Th1, las células efectoras son los macrófagos y se libera INF- γ , TNF- α , b) **tipo IVb**, con activación del perfil Th2, célula efectora el eosinófilo y liberación de citoquinas como las interleuquinas IL-5, IL-4 e IL-13, c) **tipo IVc**, donde las células efectoras son los linfocitos T citotóxicos y se produce la liberación de granzimas B y perforinas y d) **tipo IVd**, en la que las células efectoras son los neutrófilos y se da liberación de la quimioquina CXCL8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)^{7,8}. Las reacciones severas a medicamentos de tipo inmunológico se incluyen dentro del grupo de mecanismos de hipersensibilidad retardada. A este grupo pertenecen las reacciones medicamentosas como los exantemas cutáneos, el eritema morbiliforme, las erupciones fijas por drogas como sulfonamidas, betalactámicos, anticonvulsivantes y las reacciones cutáneas más graves como el síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de Steven-Johnson (SJS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y otras como vasculitis/penfigoide inducido por fármacos.

| FECHA | PASOS | SOLUCIÓN | CONCENTRACIÓN | DOSIS | TOTAL (mg) |
|-------|-------|----------|-----------------------|--------|------------|
| | 1 | A | 1 mg/ml | 0.2 ml | 0.2 |
| | 2 | A | 1 mg/ml | 0.4 ml | 0.4 |
| | 3 | A | 1 mg/ml | 0.8 ml | 0.8 |
| | 4 | A | 1 mg/ml | 1.6 ml | 1.6 |
| | 5 | A | 1 mg/ml | 3.2 ml | 3.2 |
| | 6 | A | 1 mg/ml | 6.4 ml | 6.4 |
| | 7 | B | 10 mg/ml | 1.0 ml | 10 |
| | 8 | B | 10 mg/ml | 2.0 ml | 20 |
| | 9 | B | 10 mg/ml | 4.0 ml | 40 |
| | 10 | C | 50 mg (comp o. arabe) | 1 | 50 |
| | 11 | C | 50 mg (comp o. arabe) | 2 | 100 |
| | 12 | C | 50 mg (comp o. arabe) | 3 | 150 |
| | 13 | C | 200 mg comprimido | 1 | 200 |
| | 14 | C | 100 mg comprimido | 3 | 300 |
| | 15 | C | 200 mg comprimido | 2 | 400 |

Figura 2. Cuadro protocolo de desensibilización lenta a fluconazol oral. Adaptado de protocolo para TMS descrito por Absar et al., ref. 11.

Los nuevos planteamientos para comprender mejor la hipersensibilidad a los medicamentos implican la caracterización de las reacciones por su fenotipo, endotipo y biomarcadores³. Un nuevo enfoque sobre esta clasificación fue dado por Castells MC et al. en el artículo *Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches* publicado en 2017 (Figura 1)⁹.

Las reacciones que ocurren dentro de 1 a 6 hs luego de la administración del fármaco se clasifican como reacciones inmediatas. Este fenotipo generalmente incluye el endotipo mediado por IgE de activación de mastocitos, impulsado por IgE específica de epítipo con mastocitos como efectores principales. Otros endotipos incluyen activación directa del complemento, RDH mediadas por la inhibición de la ciclooxigenasa-1 referida como enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) y la enfermedad cutánea exacerbada por aspirina, o reacciones debidas a algunos componentes de medicamentos como la tetrahidroisoquinolina (THIQ) que envían señales a través del receptor acoplado a proteína G (Mrp X2) que también pueden inducir la liberación de histamina por activación de mastocitos. Síntomas como fiebre, escalofríos y dolor abdominal se han informado durante las RDH a medicamentos monoclonales, oxaliplatino y taxanos. Este tipo de reacciones conocidas como *reacciones tipo tormenta de citocinas*, son mediadas por la liberación de citocinas proinflamatorias que activan los macrófagos y otras células inmunes con receptores FcγR. En cuanto a las reacciones de tipo IV o tardías, tienen una presentación más heterogénea y ocurren varios días o semanas después de la exposición desde la administración del fármaco. Los síntomas son mediados por células T como el exantema maculopapular o la urticaria tardía y también pueden afectar a otros órganos como hígado, pulmones, riñones o pueden aparecer alteraciones hematológicas. Las reacciones cutáneas graves a fármacos (SCAR) incluyen PEGA, DRESS, SJS y NET. Estas tienen una presentación clínica diferente y pueden comprometer la vida del paciente si no se instaura un tratamiento adecuado en forma rápida.

La desensibilización es un procedimiento que induce un estado temporal de hiporrespuesta/tolerancia mediante un aumento gradual de dosis subóptimas del fármaco culpable. Se realiza bajo vigilancia médica estrecha, y su base inmunoló-

gica consiste en lograr la tolerancia temporal al disminuir la reactividad de las células efectoras del sistema inmune como los mastocitos y basófilos, e incrementar las células reguladoras (células Treg) evitando la presentación de reacciones inmediatas. Se han desarrollado protocolos de desensibilización que se utilizan en pacientes con reacciones alérgicas a antibióticos como la penicilina, agentes quimioterápicos y biológicos, insulinas, sulfonamidas y muchos otros fármacos¹⁰. Siempre se debe considerar la posibilidad de una desensibilización cuando el medicamento causante es indispensable y no existan otras alternativas medicamentosas o son poco satisfactorias. Dentro de las indicaciones para el tratamiento de desensibilización se encuentra la necesidad imperiosa de un tratamiento o profilaxis donde el medicamento es irremplazable, el medicamento es más efectivo que las alternativas, tiene un mecanismo de acción único o el beneficio potencial supera los riesgos. Las contraindicaciones absolutas incluyen una reacción grave o que amenaza la vida como las SCAR, síntomas generales graves como fiebre, escalofríos, náuseas, dolor, cefalea intensa, disnea, hipertensión o hipotensión asociado o no al compromiso de órgano blanco, o un desorden autoinmune inducido por medicamentos. Las contraindicaciones relativas abarcan la anafilaxia, PEGA, el compromiso hepático o renal preexistentes, desórdenes autoinmunes, paciente con cardiopatía inestable, algún tratamiento simultáneo que pudiera interferir en caso de una anafilaxia y el asma no controlada.

Nuestra presentación trata del caso de una paciente que manifestó un exantema maculopapular de aparición tardía para lo cual se indicó un procedimiento de desensibilización lenta.

Caso clínico

Mujer de 53 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) secundaria a poliquistosis renal bilateral, diagnosticada a los 17 años, niega antecedentes de alergia. Recibió trasplante renal en el año 2021 sin otras complicaciones quirúrgicas. No presentó intercurrentias, hasta que en el año 2023, sufrió rechazo de riñón activo. En julio de 2023 se interna por presentar área de flogosis y eritema local en pierna izquierda con puerta de entrada por onicocriptosis en hallux, la cual se cataloga como infección de piel y partes blandas (IPPB) severa, por lo cual se instaura tratamiento en primera instancia con antibiótico intravenoso. Los cultivos de piel y partes blandas arrojan resultado positivo para levaduras capsuladas compatible con criptococosis, por lo cual, a fin de descartar infección diseminada en contexto de paciente inmunocomprometida, se realiza punción lumbar (PL) para detección de antígeno capsular polisacárido (CrAg) en LCR y microscopía con tinta china, que resultan negativas. Se suspende antibiótico y comienza tratamiento de inducción intravenoso con anfotericina B liposomal. Se realiza tomografía axial computarizada (TAC), la cual informa imágenes nodulares aisladas en vidrio esmerilado en región del lóbulo inferior derecho que se interpretan como probable origen infeccioso. Se decide realizar 15 días de anfotericina B liposomal (inducción) y luego 14 días con fluconazol oral. A los 2 días del tratamiento con fungicidas, presenta *rash* con lesiones maculopapulares rojizas distribuidas de forma asimétrica principalmente en tronco y abdomen, que fue atribuida en primer término a la anfotericina B liposomal por lo que se suspendió y continuó el tratamiento

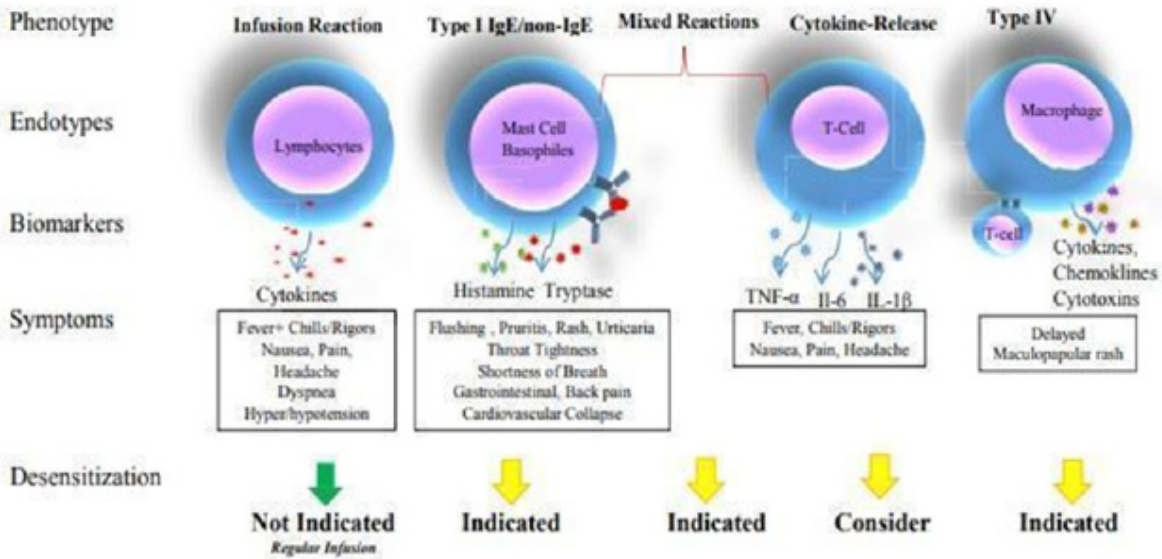


Figura 3. Nueva clasificación y recomendaciones del nuevo manejo en medicina de precisión para RDH a anticuerpos monoclonales (mAb). Diagrama que describe la inmunogenicidad de los mAb, los mecanismos subyacentes propuestos, endotipos y biomarcadores de mAb HSR e indicaciones de desensibilización. Adaptado de Isabwe GAC et al., ref. 3.

únicamente con fluconazol intravenoso. Se indicó hidrocortisona más difenhidramina para mitigar síntomas, con buena respuesta clínica. Luego de 2 días de tratamiento con fluconazol, presentó nuevamente un exantema maculopapular (EMP) en tronco, pruriginoso sin compromiso de mucosas ni sistémico. Se decidió rotar la vía de administración de fluconazol intravenoso a vía oral por sospecha de reacción relacionada a la forma de administración y excipientes. Persiste con el EMP, el cual se reagudiza con cada toma de fluconazol; por tal motivo, se realiza la interconsulta al Servicio de Dermatología del hospital, quienes determinan el diagnóstico definitivo de farmacodermia simple secundaria a fluconazol, por lo cual se suspende la medicación. Posteriormente se solicita consulta a nuestro servicio para evaluación. Dado que la paciente presentaba cuadro de exantema maculopapular sin compromiso sistémico sumado a la imposibilidad de realizar pruebas cutáneas y a que la paciente se encontraba bajo tratamiento con antihistamínicos y esteroides, y no habiendo otra opción terapéutica óptima para el cuadro infeccioso que padecía, se decide realizar protocolo de desensibilización lenta a fluconazol oral. Esta se llevó a cabo en 15 pasos consecutivos a dosis subóptimas crecientes, hasta llegar a la dosis deseada. El tratamiento fue bien tolerado y la paciente no presentó eventos adversos (**Figura 2**).

Discusión

Las reacciones de hipersensibilidad al fluconazol son poco frecuentes. Existen escasos reportes de casos o protocolos de desensibilización descriptos. Se puede mencionar que en el año 1996 Craig et al. describieron un protocolo de desensibilización a fluconazol en paciente VIH positivo con meningitis por criptococo, que presentó erupción pruriginosa en axilas más hipereosinofilia a lo que luego se le sumó disnea y taquicardia. En este caso se utilizó un protocolo para trimetoprima/sulfametoxazol (TMS), con buena respuesta según Absar et al.^{11,12}. Otro caso fue el descrito en 2008 por Randolph et al., en el que se realizó una desensibilización rá-

pida en 8 hs en paciente con infección ósea y de partes blandas por criptococo, el cual había desarrollado un cuadro de erupción maculopapular eritematosa pruriginosa luego de la segunda dosis de fluconazol. La misma cursó sin complicaciones y posteriormente el paciente fue dado de alta con buena tolerancia y sin efectos adversos¹³. El tercer caso reportado fue el de una paciente de 76 años con antecedente de nefropatía por IgA clase IV con diseminación hematogena y en líquido cefalorraquídeo (LCR) (meningitis criptocócica) quien, a los 15 días de iniciado el tratamiento con fluconazol, presentó una erupción pruriginosa generalizada que comenzó en el abdomen y se extendió por todo el cuerpo. Tras la sospecha de reacción de hipersensibilidad retardada a fluconazol, se suspendió el fármaco con mejoría de las lesiones cutáneas. Dado que el fármaco en cuestión era esencial para el tratamiento, se realizó desensibilización rápida por vía intravenosa pre-tratamiento con antihistamínicos¹⁴.

Es de gran importancia para la planificación de la forma de estudiar y tratar las reacciones de hipersensibilidad, la adecuada descripción que se haga de la morfología de las lesiones y la cronología respecto de la toma del fármaco y la aparición de síntomas, teniendo en cuenta la vía de administración, el papel de los metabolitos de los medicamentos y otros factores presentes adicionales que pueden ralentizar o progresar el inicio de la reacción¹⁵.

En el caso de nuestra paciente, se debió realizar una revisión del historial completo de todos los medicamentos administrados y su relación cronológica con el comienzo de la sintomatología como también de la vía de administración y la duración del tratamiento. Se llevó a cabo una evaluación detallada de los signos y síntomas, tipo, localización y evolución de las lesiones cutáneas. Se examinaron las membranas mucosas de boca, ojos y genitales, así como la búsqueda de signos de gravedad que incluyeron parámetros de laboratorio. La paciente solo presentaba el exantema maculopapular, sin compromiso de mucosas y con un laboratorio dentro de los parámetros normales para su patología de base. En el caso de nuestra paciente los síntomas se presentaron a los días del co-

mienzo de los antifúngicos (anfotericina B y fluconazol). En un primer momento se sospechó que la reacción se debía a la anfotericina B por lo que se la suspendió, pero al observar que la reacción persistía, y el prurito y el exantema se reagudizaban con cada toma del fluconazol, la sospecha diagnóstica se dirigió al fluconazol.

Si bien para el caso de las reacciones inmediatas se dispone de gran cantidad de bibliografía y protocolos de desensibilización, no ocurre lo mismo con las reacciones no inmediatas, en donde no existe un consenso común en la indicación y la instrumentalización de protocolos de desensibilización. Respecto de la utilización o no de premedicación, se sabe que en casos de reacciones inmediatas de tipo IgE dependientes los glucocorticoides no previenen la activación de los mastocitos y los antihistamínicos pueden enmascarar signos tempranos de alergia, además de que no previenen la aparición de reacciones graves durante el procedimiento. No ocurría lo mismo en reacciones inmediatas cuya fisiopatología no es IgE dependiente, tal como el caso de las drogas monoclonales, las cuales sí pueden beneficiarse con la utilización de premedicación.

En nuestra paciente se optó por no realizar pruebas cutáneas y considerar la desensibilización ya que el medicamento causante era esencial para el tratamiento de la criptococosis diseminada y no existían otras alternativas apropiadas en la paciente trasplantada. Se decide desensibilizar a un paciente cuando el tratamiento con el fármaco causante es más eficaz que las otras alternativas farmacológicas, cuando la reac-

ción previa no es grave y está bien documentada clínicamente, los beneficios del fármaco superan al riesgo y no se dispone de un fármaco que no presente reactividad cruzada con el causante siempre y cuando el paciente esté de acuerdo y firme el consentimiento informado. En las guías de la EAACI/ENDA, expertos aseguran que la desensibilización en RHD retardadas se restringe sólo a erupciones fijas o exantemas no complicados, que eran el caso de nuestra paciente. No así en las RDH graves.

Conclusión

La desensibilización es un procedimiento clave para la reintroducción segura de fármacos que son alérgicos para el paciente, que permite continuar con el tratamiento de primera línea para la patología sufrida por el paciente. Es un procedimiento seguro siempre que sea realizado en un ambiente controlado y por personal altamente capacitado, en colaboración con otros servicios ya que involucra un abordaje multidisciplinario. Se debe estratificar previamente el riesgo del paciente, sus comorbilidades, los tratamientos ya instaurados y seguir un protocolo adecuado. En la actualidad se requiere más experiencia para definir específicamente los pasos a seguir, de modo que es clara la necesidad de continuar con los procesos de investigación a futuro que establezcan protocolos estandarizados para reacciones alérgicas de tipo tardías no graves.

Bibliografía

1. Bezerra Pinheiro S, Sousa ES, Alves Cortez AC, et al. Meningitis criptocócica en pacientes sin VIH en el estado de Amazonas, norte de Brasil. *Braz J Microbiol* 2021;52:279-288. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00383-1>.
2. Deus G, Gómez-Zorrilla S, Echeverría-Esnal D, et al. Osteoarticular Cryptococcosis Successfully Treated with High-Dose Liposomal Amphotericin B Followed by Oral Fluconazole. *Infect Drug Resist*. 2021 Feb 24;14:719-722. doi: 10.2147/IDR.S294299. PMID: 33658808; PMCID: PMC7917311.
3. Isabwe GAC, García Neuer M, de Las Vecillas Sánchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):159-170.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.018. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29518427.
4. Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, Tjaden JA, Barile AJ. Mechanisms for Linezolid-Induced Anemia and Thrombocytopenia. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(4):517-520. doi:10.1345/aph.1C361.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Enfermedades producidas por respuestas inmunitarias: hipersensibilidad y autoinmunidad. *Inmunología celular y molecular* 2012:419-440.
6. Mecanismos de daño inmunológico. *Rev Med Clin Condes* 2012;23(4):458-463. DOI: 10.1016/S0716-8640(12)70336-X.
7. Villa-Arango AM, Acevedo-Vásquez AM, Cardona-Villa R. Reacciones adversas cutáneas severas a medicamentos: estado del conocimiento. *Med Lab [Internet]*. 1 de noviembre de 2016 [citado 4 de octubre de 2023];22(11-12):539-62. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myll/article/view/104>
8. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 373-397, v-vi.
9. De Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, García-Neuer M, Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 20;18(6):1316. doi: 10.3390/ijms18061316. PMID: 28632196; PMCID: PMC5486137
10. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010 Nov;65(11):1357-66. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20716314.
11. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Jun;93(6):1001-5. doi: 10.1016/S0091-6749(94)70048-6. PMID: 8006304.
12. Craig TJ, Peralta F, Boggavarapu J. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Oct;98(4):845-6. doi: 10.1016/S0091-6749(96)70136-7. PMID: 8876563.
13. Randolph C, Kaplan C, Fraser B. Rapid desensitization to fluconazole (Diflucan). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jun;100(6):616-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60063-4. PMID: 18592829.
14. Heo Y, Lee K. (2018, enero 6). Un caso de desensibilización exitosa a la hipersensibilidad retardada al fluconazol. *Allergy Asthma Respir Dis*. <https://doi.org/10.4168/aard.2018.6.1.68>.
15. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37. doi: 10.1111/all.12350. PMID: 24697291.

Tos crónica, hernia de hiato

Chronic cough, hiatal hernia

Jorge S. Álvarez¹, Emilio Garip¹, Ignacio Álvarez¹

Alergia e Inmunología Clínica 2023;42(2):56

Paciente de sexo femenino de 64 años consulta por tos de 2 años de evolución.

Tratada previamente con múltiples fármacos, luego de consultas en varias especialidades.

Tos diurna y nocturna, seca.

No fuma, no tiene ingesta de alcohol.

Se le solicita telerradiografía de tórax, que arroja el siguiente informe:

Mínima elongación de la aorta.

Imagen de contornos regulares y redondeada con nivel hidroaéreo en su interior de situación retrocardíaca evocando hernia de hiato por deslizamiento (**Figura 1**).

Luego de esta radiografía, se solicitan los siguientes estudios. Tránsito de esófago, estómago y duodeno: **Hernia de hiato**.

TAC de tórax: **Importante hernia de hiato**.

Videosofagogastroduodenoscopia digitalizada con cromoscopia y magnificación de imágenes: **Hernia de hiato**.

Se solicitó consulta con Cirugía de Tórax y Cirugía General, se evalúa conducta quirúrgica.

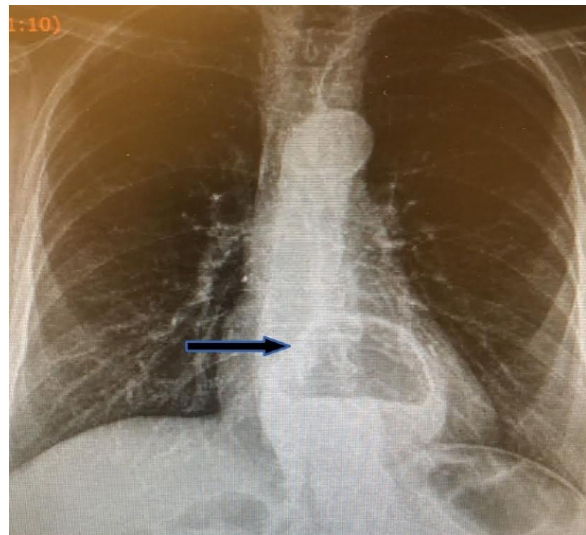


Figura 1. Rx de tórax con imagen de hernia de hiato.

Comentario

La tos persistente puede atribuirse a múltiples causas, como la presencia de hernia de hiato, documentada en la paciente. La simple radiografía de tórax orientó el diagnóstico de una importante hernia de hiato y generó una conducta de acuerdo a los antecedentes de la paciente. Se procedió a evaluar de la conducta quirúrgica con Cirugía de Tórax y Cirugía General.

1. Instituto de Diagnóstico y Tratamiento. C. Oulton, Córdoba, Capital

Correspondencia: Jorge S. Álvarez. jsalvarez@oultton.com.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 24/11/2023 | Aceptado: 01/12/2023

Reglamento de publicaciones de la revista *Alergia e Inmunología Clínica*

Rules of Publications of the journal *Allergy and Clinical Immunology*

El objetivo de toda revista científica es contribuir a la expansión del conocimiento del área que represente, a través de la comunicación de la investigación y de las experiencias individuales.

La Revista *Alergia e Inmunología Clínica*, publicación oficial de la Asociación de Asma, *Alergia e Inmunología de Córdoba*, representa la posibilidad de transmitir a remotos lectores sus logros, sus inquietudes y de esa manera contribuir al crecimiento de la *Ciencia Médica*.

Esta revista se indexa desde hace 21 años para LILACS – Literatura Latinoamericana de Ciencias de la Salud– base de datos que contiene la producción bibliográfica en Salud, producida por todos los países de la Región de América Latina y el Caribe. LILACS expresa en su reglamento: “El mérito científico de una revista es el principal factor para su indexación y permanencia en LILACS”.

Esta indización se realiza a través de la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba y puede consultarse sin costo en <http://www.bvs.org.ar>, en <http://bireme.br> y en <http://www.fcm.unc.edu.ar/biblio/index.html>.

Unidades temáticas de la revista

- I. Editorial
- II. Artículos originales (investigaciones inéditas)
- III. Artículos de revisión (Revisiones bibliográficas)
- IV. Casos clínicos
- V. Haga Usted su Diagnóstico
- VI. Cinco cosas que debe saber acerca de...
- VII. Monografías seleccionadas y/o premiadas
- VIII. Educación Médica Continua
- IX. Alerta Farmacológico o “Advertencias”
- X. Imágenes de Medicina o “Imágenes Clínicas”
- XI. Publicaciones seleccionadas (comentarios sobre publicaciones recientes)
- XII. Comentarios bibliográficos
- XIII. Historias sobre medicina
- XIV. Cartas de lectores.

Instructivo de Publicación

Los escritos deben enviarse a los editores para ponerlos a su consideración, los cuales podrán expedirse luego de un proceso de evaluación sobre la posibilidad de ser publicado o con sugerencias para la misma.

Siempre en español, deberán ser entregados en formato editable utilizando el programa Word (Microsoft) u otro compatible con él. Tamaño A4, en tipografía Arial o Times New Roman, cuerpo 12, con interlineado de 1,5 espacios y márgenes de 3 cm a los cuatro lados, justificados. Todas las páginas deberán estar numeradas en forma consecutivas comenzando por la del título arriba a la derecha.

Al texto se agregarán cuadros, figuras y referencias bibliográficas (véase Anexo sobre citas bibliográficas).

Los autores serán citados con nombre completo y apellido (ubicar los autores por orden de prioridad para la publicación). Aquellos que remitan un trabajo deben dar por sentado que el escrito ha sido leído y aprobado por todos los autores firmantes y que cada uno de ellos está de acuerdo con su presentación en la revista. Debe informar el nombre de las instituciones en que se desempeñan y el nombre y dirección electrónica del autor con quien se deba mantener correspondencia.

Tablas e Imágenes. Las tablas se enumerarán consecutivamente en el orden que previamente fueron citadas en el texto y con un título breve para cada una, presentadas en hojas individuales y numeradas en archivo Word o Excel, con letra Arial 12, con números arábigos. Deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título explicativo y con referencia al pie de página. No deberán repetirse en la tabla datos aportados en el texto.

Imágenes y figuras. Han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción que permita identificarlas y una leyenda explicativa debajo de cada figura.

Normas Editoriales

I. Editorial

El editorial es un texto generalmente breve pero importante, en el que a partir de aportes de publicaciones se expresa una opinión, se plantea un debate sobre algún tópico socialmente relevante, o se discuten cuestiones relacionadas con la investigación médica.

II. Artículos Originales

Título. Descripción detallada de la información contenida en el artículo. Tamaño: 150 caracteres incluyendo espacios. Se requiere presentarlos en dos idiomas: español e inglés. Fuente: Arial 12 en minúscula y en negrita.

Autores: ver instructivo de publicación.

Resumen en español y en inglés. El resumen debe informar los propósitos del estudio o la investigación, los procedimientos básicos (selección de personas o animales de la

boratorio para el estudio, métodos de observación, analíticos y estadísticos), los principales hallazgos (datos específicos y su significación estadística si es posible) y las conclusiones principales. Debe ser estructurado (Introducción, Métodos, Resultados y Discusión) evitando la mención de tablas y figuras. El título en inglés debe encabezar el *abstract*. Ambos resúmenes se ubicarán a continuación de la primera página. No más de cinco palabras claves irán al final del resumen, y las mismas, en inglés (*keywords*) al final del *abstract*. Para su elección se recurrirá a términos incluidos en la lista del Index Medicus (Medical Subject Headings, MeSH). Para cada sección se iniciará una nueva página.

Introducción (que no debe llevar título). Se presentan los objetivos del trabajo, y se resumen las bases para el estudio o la observación. No debe incluir resultados o conclusiones del trabajo.

Materiales y métodos. Incluye la selección de los sujetos estudiados y sus características. Los métodos, aparatos y procedimientos. En estudios clínicos se informarán detalles del protocolo: población estudiada, intervenciones efectuadas, bases y estadísticas; y descripción de métodos estadísticos.

Normas éticas: cuando se realizan estudios clínicos en seres humanos, los procedimientos llevados a cabo deben estar explícitamente de acuerdo con el estándar de ética del comité responsable en experimentación humana.

Resultados. Se presentarán en una secuencia lógica. No debe repetirse en el texto la información presentada en tablas o figuras.

Discusión. Se resaltan los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones derivadas de ellos, y su relación con los objetivos que figuran en la introducción. No repetir información que ya figure en otras secciones del trabajo.

Agradecimientos. Cuando correspondan, se agregarán precediendo a la bibliografía.

Referencias bibliográficas. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencione en el trabajo. Todas las referencias deben citarse en el texto. Véase el anexo.

Conflicto de intereses. Se colocará al final del texto, bajo el subtítulo Declaración de conflicto de intereses. Todos los autores deben declarar si tienen algún conflicto de intereses relacionado con el manuscrito que están enviando. Esta declaración se aplica a todos los artículos originales, de revisión, editoriales, o cualquier otro tipo de artículo. Deben revelar cualquier relación con cualquier tipo de organización con intereses financieros, directos o indirectos.

III. Artículos de revisión

Todos los artículos de revisión llevan el mismo proceso editorial y de arbitraje que los artículos de investigación originales.

Resumen en español y en inglés. Debe ser estructurado, y se recomienda evitar la mención de tablas y figuras. El título en inglés debe encabezar el *abstract*. Ambos resúmenes se ubicarán a continuación de la primera página. No más de cinco palabras claves irán al final del resumen, y las mismas, en inglés (*keywords*) al final del *abstract*. Para su elección se recurrirá a términos incluidos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings*, MeSH). Para cada sección se iniciará una nueva página.

Introducción. No debe llevar título y debe presentar los objetivos de la revisión.

IV. Casos Clínicos

También llevan/llevarán el mismo proceso editorial y de arbitraje que los artículos de investigación originales.

Introducción. Se presentan los objetivos del trabajo, la fundamentación o interés del mismo para su presentación, con una observación, concepto diagnóstico, clínico, asociación novedosa, o un nuevo punto de vista sobre algo poco conocido o que deje una enseñanza por lo original. Debe incluir un resumen muy breve de las patologías involucradas. En español y en inglés con sus correspondientes palabras claves

Desarrollo. Se realizará una descripción de los principales hallazgos del examen clínico y de los exámenes complementarios que avalen el/los diagnóstico/s.

Discusión. Se resaltan los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ello derivadas, y su relación con los objetivos que figuran en la introducción. No repetir información.

V. Haga usted el diagnóstico

Esta modalidad de artículo de educación continua tiene el propósito de estimular la habilidad diagnóstica de los lectores. Tiene dos partes, la primera hace la presentación del caso utilizando fotografías o imágenes histológicas; la segunda aparece al final de la revista y revela el diagnóstico correcto junto con un comentario sobre la entidad correspondiente.

VI. Cinco cosas que debe saber acerca de...

Los artículos presentan cinco afirmaciones fundamentales sobre temas de interés para el médico. El artículo enfoca sobre lo más importante, lo más controvertido y lo más nuevo. Cada ítem debe ser corto, claro y específico. Puede contener tabla, o una imagen.

VII. Monografías seleccionadas o premiadas

Se adaptarán para la publicación en la revista según el presente Reglamento. Deben incluir Resumen en español e inglés, palabras claves, tablas y/o figuras y citas bibliográficas

VIII. Educación Médica Continua

En esta sección se ofrecen Publicaciones cuyo objetivo original es transmitir información relevante a la mayor audiencia posible para la actualización, capacitación y desarrollo profesional de la especialidad. Esta sección incluye guías, directrices, consensos o selección de artículos relevantes, ya publicados, ó comentarios de los mismos (p. ej.: guías de práctica clínica, registros con datos nacionales sobre patologías prevalentes en materia de salud pública, etc.).

Debe ser debidamente aclarado en el texto que ya ha sido publicado en todo o en parte y deber citarse adecuadamente la fuente o publicación original.

IX. Alerta Farmacológico o Advertencias

En este espacio se informa sobre advertencias y comunicaciones recientes de fármacos, preferentemente relacionadas con la especialidad.

X. Imágenes de Medicina o Imágenes Clínicas

En esta sección de nuestra revista se reportan o describen diagnósticos interesantes o novedosos que hacen a la práctica clínica en general.

XI Publicaciones seleccionadas (comentarios sobre publicaciones recientes)

Constará de una breve reseña y análisis de artículos de actualidad de aplicabilidad a la práctica médica cotidiana que orienta al lector sobre su contenido.

XII Comentarios bibliográficos

En esta sección o espacio de la revista se comentan o resumen artículos de interés o actualidad. Son reseñas de artículos ya publicados de gran interés o sobre temas que se encuentren en discusión o controversia dentro del ámbito temático de la Revista. Su objetivo es incentivar la lectura de material bibliográfico novedoso y actual.

Debe ser debidamente aclarado en el texto que ya ha sido publicado en todo o en parte y deber citarse adecuadamente la fuente o publicación original.

XIII Historias sobre Medicina

Esta sección permite la publicación de reflexiones de temas médicos con una perspectiva diferente. Contempla desde relatos relacionados a la historia de la medicina hasta temas de actualidad con una mirada social y humanística.

XIV. Cartas de lectores

Es un espacio para que los lectores de la revista puedan expresar sus opiniones sobre artículos ya publicados.

Envío de manuscrito

Los manuscritos elaborados en Word deberán ser enviados a cualquiera de los siguientes mails:

mc daraio@hotmail.com
vhcroce@institutocroce.com.ar
animasciarelli@hotmail.com
drmajul@gmail.com

Con copia a: dg@publat.com.ar

Cada manuscrito deberá enviarse con una carta de solicitud de publicación, con el aval de todos los autores

Anexo – Citas Bibliográficas

Libro completo

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Bell J. Doing your research project. 5th. ed. Maidenhead: Open University Press; 2005

Volúmenes independientes de libros

1. *Volúmenes con título propio pero de los mismos autores/editores*
Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Páginas. Vol. n.º. Título del capítulo.

Cicchetti D, Cohen DJ, editors. Developmental psychopa-

thology. Vol. 1, Theory and methods. New York: John Wiley & Sons, Inc.; c1995. 787 p.

2. *Monografías seriadas*

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Páginas. (Autor/es. Título de la serie. Vol. n.º) Stephens D, editor. Adult audiology. Oxford (UK): Butterworth-Heinemann; c1997. 657 p. (Kerr AG, editor. Scott-Brown's otolaryngology; vol. 2).

3. *Capítulos de libros*

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. página inicial-final del capítulo.

Franklin AW. Management of the problem. En: Smith SM, editor. The maltreatment of children. Lancaster: MTP; 2002. p. 83-95.

Artículo de revista

Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. año; volumen (número): página inicial-final del artículo.

Dawes J, Rowley J. Enhancing the customer experience: contributions from information technology, J Business Res. 2005; 36(5):350-7.

Actas de congresos y conferencias (se citan como un libro)

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Comunicaciones y ponencias

Autor/es de la comunicación / ponencia. Título de la comunicación / ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; año. página inicial-final de la comunicación / ponencia.

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. Paper presented at: APSB 1986. Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society, Mothers and Babies; 1986 Sep 8-10; Queensland, Australian. Berlin: Springer; 1986. p. 182-191.

Recursos en internet

Libros

Autores. Título [Internet]. Lugar: Editor; año [revisión; consultado]. Disponible en: url.

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; 2007-2008 [revised 2007-2008; cited 2009 Mar 29]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

Artículos de revistas

Autor. Título. Nombre de la revista abreviado [Internet] año [consultado]; volumen (número): páginas o indicador de extensión. Disponible en:

Aboud S. Quality of improvement initiative in nursing homes. Am J Nurs [Internet]. 2002 [Consultado 22 Nov 2012]; 102(6). Disponible en: <http://www.nursingworld.org>.

Sitios web

Autor/es. Título [Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [revisado; consultado]. Disponible en: dirección electrónica.

European Space Agency. ESA: Missions, Earth Observa-

tion: ENVISAT. [Internet]. [Consultado 3 Jul 2012]. Disponible en: <http://envisat.esa.int/>

Parte de un sitio web

Medline Plus [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; c2009. Dental health; 2009 May 06 [cited 2009 Jun 16]; [about 7 screens]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/dentalhealth.html>

Datos de investigación

Veljić M, Rajčević N, Bukvički D. A Revision Of The Moss Collection Of The University Of Belgrade Herbarium (Beou) From The Ostrozub Mountain In Serbia [Internet]. Zenodo; 2016. Available from: <https://doi.org/10.5281/ZENODO.159099>.