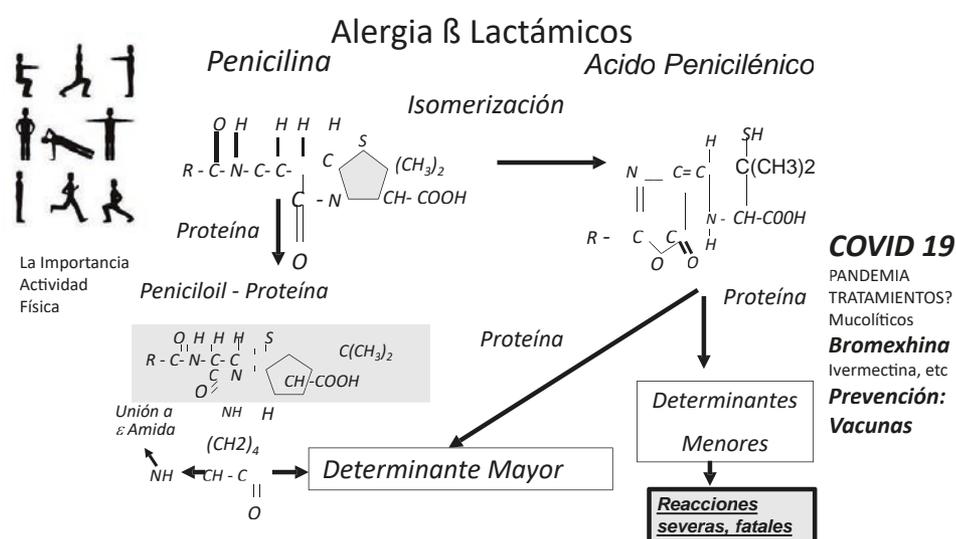


Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 51 - Número 3 - Año 2020

**EDITORIAL****GUÍAS**

Guía para el diagnóstico y tratamiento de pacientes que refieren alergia a betalactámicos

ARTÍCULO ORIGINAL

Bromhexina. Un paso más en la estrategia terapéutica contra COVID-19

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La actividad física y sus efectos en las enfermedades alérgicas

Publicación Oficial de

AAeIC

Asociación Argentina
de Alergia e Inmunología Clínica



Sociedad Chilena
de Alergia e Inmunología



Sociedad Paraguaya
de Alergia, Asma e Inmunología



Sociedad Peruana
de Inmunología y Alergia



Sociedad Uruguaya
de Alergia, Asma e Inmunología



AAIC

Editores

Juan Carlos Muiño, Pablo Moreno

Editores Asociados

Adrián Kahn, Maximiliano Gómez

Secretarios de Redacción

Julio Orellana, Mónica Marocco, Cora Onetti

Comité Consultivo

Ansotegui, Ignacio J. (España)

Ardusso, Ledit R. F. (Rosario)

Báez, José Ricardo (Mendoza)

Beltramo, Dante (Córdoba)

Bottasso, Oscar (Rosario)

Bózzola, Martín (Buenos Aires)

Calvo Gil, Mario (Chile)

Cejas, Arturo Hugo (Córdoba)

Crisci, Carlos D. (Rosario)

Curet, Carlos A. (Córdoba)

Docena, Guillermo H. (La Plata)

Gargiulo, Pascual Ángel (Mendoza)

Isasi, Sadí Cossy (Córdoba)

Juárez, Claudio Patricio (Córdoba)

Juncos, Luis (Córdoba)

Lozano, Alejandro (Córdoba)

Máspero, Jorge F. (Buenos Aires)

Neffen, Hugo E. (Santa Fe)

Parisi, Claudio A. S. (Buenos Aires)

Penissi, Alicia Beatriz (Mendoza)

Saranz, Ricardo J. (Córdoba)

Schuhl, Juan F. (Uruguay)

Serra, Horacio M. (Córdoba)

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

Registro de propiedad intelectual en trámite

Publicación indexada en LILACS, LATINDEX y THOMSON REUTERS

ISSN 1515-9825

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Fundada el 11 de mayo de 1949.
Personería Jurídica Insp. de Justicia N° C.594°
Afilada a la International Association of Allergy and Clinical Immunology y a la European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

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

La revista Archivos de Alergia e Inmunología Clínica tiene frecuencia trimestral y publica trabajos relacionados con la alergia y la inmunología en su más amplio sentido. El contenido de los artículos es responsabilidad directa de sus autores y no necesariamente refleja la opinión del Consejo Editorial. En la elección del material publicado se provee información correcta y actualizada, pero la continua evolución de la medicina hace que el médico en última instancia sea quien evalúe si ella es válida y adecuada para un paciente.

Tampoco se asume ningún tipo de responsabilidad científica o jurídica de los productos o servicios publicitados ni se responderá a quejas realizadas por los respectivos responsables.

Producción editorial, comercial y gráfica PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.
Piedras 1333 2° C (C1240ABC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina
tel./fax (5411) 4362-1600 | e-mail info@publat.com.ar | <http://www.publat.com.ar>

SUMARIO

Summary

EDITORIAL | EDITORIAL

EDITORIAL

Editorial

Juan Carlos Muiño

GUÍAS | GUIDELINES

GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES QUE REFIEREN ALERGI A A BETALACTÁMICOS

Guide for the diagnosis and treatment of patients who refer allergy to beta-lactams
Silvio Espinola y cols.

ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

BROMHEXINA. UN PASO MÁS EN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CONTRA COVID-19

Bromhexine. One more step in the therapeutic strategy against COVID-19
Héctor Carvallo, Roberto Hirsch

ARTÍCULO DE REVISIÓN | REVIEW ARTICLE

94

LA ACTIVIDAD FÍSICA Y SUS EFECTOS EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Physical activity and its effects on allergic diseases

Martín Maillo, Roberto Jossen, Daniel Vázquez, Cecilia Cavallo, Silvana Monsell, Maximiliano Gómez

125

95

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES RULES OF PUBLICATIONS

141

117

SUMARIO ANALITICO

Analytical summary

EDITORIAL

EDITORIAL

El conocimiento de las reacciones adversas a medicamentos y reactivos usados para diagnóstico son uno de los desafíos preventivos en la medicina práctica. Algunas, las de tipo A, pueden ser predichas. Ellas ocurren por sobredosis (afectan al hígado o riñones), por efectos colaterales (náuseas, vómito, cefalea), por efectos indirectos secundarios, como alteración de la flora intestinal por el uso de antibióticos, o también por efecto de la interacción por drogas, por ejemplo, macrólidos y antihistamínicos, que compiten por el citocromo P450 y producen intensos efectos tóxicos en corazón o sistema nervioso central.

Juan Carlos Muiño

GUÍAS

GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES QUE REFIEREN ALERGI A A BETALACTÁMICOS

Antecedentes. Paraguay (OPS/OMS) muestra que la prevalencia de la sífilis en embarazadas presenta valores elevados que no han descendido en los últimos diez años. En el 2018, se estimó 3,0% de prevalencia de sífilis, el tratamiento con penicilina benzatínica es la cura, pero como un gran porcentaje de médicos pide prueba de sensibilidad antes de su administración el tratamiento es cuantitativamente insuficiente.

Objetivo. Con el objetivo de unificar el manejo de pacientes que refieren alergia a betalactámicos, para médicos especialistas en Alergia y no especialistas y puntualizar normativas que permitan pragmatismo, hemos elaborado esta guía.

Método. Conforme a la metodología ADAPTE, se usó AGREE II después de la búsqueda bibliográfica sobre manejo de pacientes que requieren tratamiento con betalactámicos publicadas entre 1969 -2018. Se fusionó la realidad local con la evidencia de las mejores publicaciones. El documento inicial fue sometido a la revisión de representantes de 8 sociedades médicas hasta llegar a la versión final de la Guía.

Resultado. Después de 3 rondas Delphi se desarrolló un documento donde se consideraron las características de los pacientes según edad, métodos de diagnóstico, costos de los tratamientos, reacciones cruzadas y perfiles de seguridad de los betalactámicos.

Conclusión. Con la cooperación de neumonólogos, infectólogos, internistas, pediatras, médicos de familia y emergentólogos se llegó a un consenso basado en evidencia, en el que se incluyeron recomendaciones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes que refieren alergia a betalactámicos.

Silvio Espinola y cols.

ARTÍCULO ORIGINAL

BROMHEXINA. UN PASO MÁS EN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CONTRA COVID-19

La repentina aparición de la pandemia de COVID-19 puso en jaque a la comunidad médica internacional y a la humanidad toda. Nuestro protocolo I.D.E.A. (ivermectina, dexametasona, enoxaparina y aspirina) ha mostrado una tendencia muy efectiva, avalada por los datos estadísticos.

No obstante, el descubrimiento de nuevas formas de atacar al virus abren formas impensadas de interacción medicamentosa, algunas inaccesibles desde el punto de vista de los costos sanitarios masivos. Proponemos el agregado de bromhexina, que no incide en el bajo costo inicial del protocolo I.D.E.A., pero suma recursos ante la pandemia.

Héctor Carvallo, Roberto Hirsch

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

LA ACTIVIDAD FÍSICA Y SUS EFECTOS EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

La actividad física (AF) ha demostrado beneficios indiscutibles en la prevención y tratamiento de numerosas enfermedades graves y hasta mortales. En pacientes con enfermedades alérgicas, la realización de AF es un tema frecuentemente tratado en la consulta alergológica. Es amplia la discusión sobre sus indicaciones, sus condiciones de realización, el tipo de AF más conveniente, como también su intensidad o duración. Con la intención de obtener los mejores beneficios en materia de prevención de enfermedades y lograr los mejores resultados en el manejo y control de las enfermedades alérgicas, es necesario conocer la evidencia disponible que ayude al médico especialista así como al resto del personal de salud al momento de recomendar las AF que mejor se adapten a las necesidades del paciente alérgico, basando sus recomendaciones en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos y funcionales que operan en las enfermedades alérgicas al momento que el paciente realiza AF. Además, es necesario considerar el impacto de la AF en deportistas alérgicos, con la intención de lograr un adecuado control de la enfermedad sin alterar el rendimiento deportivo. El objetivo de esta puesta al día es el proveer las herramientas que ayuden al médico alergista a indicar las AF que mejor se adapten a las necesidades y condiciones del paciente alérgico.

Martín Maillo, Roberto Jossen, Daniel Vázquez, Cecilia Cavallo, Silvana Monsell, Maximiliano Gómez

EDITORIAL

Editorial

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2020;51(3):94

El conocimiento de las reacciones adversas a medicamentos y reactivos usados para diagnóstico son uno de los desafíos preventivos en la medicina práctica. Algunas, las de tipo A, pueden ser predichas. Ellas ocurren por sobredosis (afectan al hígado o riñones), por efectos colaterales (náuseas, vómito, cefalea), por efectos indirectos secundarios, como alteración de la flora intestinal por el uso de antibióticos, o también por efecto de la interacción por drogas, por ejemplo, macrólidos y antihistamínicos, que compiten por el citocromo P450 y producen intensos efectos tóxicos en corazón o sistema nervioso central.

Otro grupo de reacciones son las impredecibles, llamadas de Tipo B, restringidas a un pequeño grupo de personas con reacciones diversas de intolerancia, idiosincrasia y aquellas que tienen compromiso del sistema inmunológico (hipersensibilidad). En este grupo están los β -lactámicos, que son los más frecuentes inductores de anafilaxia. Este tipo de alergia es la más comúnmente reportada en la población mundial. Sin embargo, puede ocurrir un diagnóstico erróneo con respecto a la penicilina y derivados, que presente falsos positivos o negativos con lo que ello implica: dejar de usar el fármaco cuando es necesario su uso o utilizarlo y poner en riesgo la vida. En este número de Archivos se pone en consideración de los lectores de la comunidad médica una revisión y pautas de uso de las pruebas a β -lactámicos y la prevención de las enfermedades alérgicas inducidas por este núcleo de drogas, en un trabajo de revisión por la Sociedad Paraguaya de Alergia e Inmunología clínica.

La presencia de COVID-19 como pandemia en el mundo, con todas las implicaciones que representa este difícil problema, ha aguzado el estudio permanente de soluciones a este mal. El uso de diversos esquemas de drogas está en constante evolución. En su revisión, Carvallo H y Hirsch R estudian cómo intentar por lo menos paliar la gravedad de esta enfermedad. Así es que proponen el uso de bromhexina. La bromhexina es un fármaco sintético que ejerce efecto mucolítico y expectorante. Según estos autores, *“Reduce la viscosidad de las secreciones bronquiales y aumenta el volumen del esputo al inducir despolimerización hidrolítica de las mucoproteínas fibrilares. Asimismo estimula la actividad ciliar del epitelio”*. Ellos proponen un desafiante agregado a lo ya conocido con el uso de la bromhexina. Esperamos que sea de provecho para los pacientes con COVID-19 y de estímulo para los que investigan y tratan a los pacientes con este padecimiento.

Por último, se presenta aquí una amplia revisión de Maillo y asociados. Ellos estudian el ejercicio físico, que estimula una gran variedad de respuestas biológicas, la mayoría de ellas con efecto positivo para lo físico o mental. Por esta razón, proponen activamente el ejercicio físico en nuestros pacientes. Desafortunadamente, muchos pacientes no toleran ejercicios por las patologías de base que presentan, asma o urticaria crónica. Aquí en la revisión ponen claramente que *“el objetivo de esta puesta al día es proveer las herramientas que ayuden al médico alergista a indicar la actividad física que mejor se adapte a las necesidades y condiciones (físicas y mentales) del paciente alérgico”*.

Debemos recordar finalmente que la actividad física es muy importante para toda la comunidad y especial para los alérgicos, ya que previene enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y obesidad/sobrepeso. Todo ello lleva a corregir una de las vías más importantes de la regulación inmunológica representada por la vía del metabolismo.

Esperamos que esta presentación tenga impacto en el estado del arte en estos importantes campos de la medicina y su comprensión de cara al futuro de la inmunología y alergia

Dr. Juan Carlos Muíño
Editor de AAeIC

GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES QUE REFIEREN ALERGIA A BETALACTÁMICOS

Guide for the diagnosis and treatment of patients who refer allergy to beta-lactams

Autores: Silvio Espinola, Pedro Piraino, Perla Alcaraz, Dory Mora

Coautores: Arnulfo Aguilera, Raúl Breuer, José Breuer, Carlos Bello, Carlos Palacios, Héctor Ratti, Manuel Ratti, Clemente Galeano, Graciela Gamarra, Juan Carlos Sisul, Natalia Luraschi, Carmen Sosa, Zoraida Soley, Nilsen Solalinde, Graciela Rivas, Rosmary Stanley, Juan de Dios Lugo, Liliana Venialgo, María Nidia Burró, Juan Andrés Aquino, Cinthia Pérez, Cinthia Díaz, Águeda Cabello, Ricardo Meza, Susana Repka, Jaime Guggiari Chase, Jaime Guggiari D, Lourdes Vázquez, Víctor Zarza, María Teresa López, Juan Carlos Filártiga, Rosa Lugo, Miguel Britez, Claudia Santos.

Avalado por: Sociedad Paraguaya de Alergia Asma e Inmunología, Unidad de Alergia e Inmunología del Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Asunción, Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS), Sociedad Paraguaya de Infectología, Sociedad Paraguaya de Medicina Familiar, Sociedad Paraguaya de Neumología, Sociedad Paraguaya de Emergencias Médicas.

Revisado por: Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología, Unidad de Alergia e Inmunología del Hospital de Clínicas Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Asunción, Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Central del Instituto de previsión Social (IPS), Sociedad Paraguaya de Infectología, Sociedad Paraguaya de Medicina Familiar, Sociedad Paraguaya de Neumología, Sociedad Paraguaya de Emergencias Médicas, Sociedad Paraguaya de Pediatría

Equipo de validación: Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología, Título y N°/s 33045

RESUMEN

Antecedentes. Paraguay (OPS/OMS) muestra que la prevalencia de la sífilis en embarazadas presenta valores elevados que no han descendido en los últimos diez años. En el 2018, se estimó 3,0% de prevalencia de sífilis, el tratamiento con penicilina benzatínica es la cura, pero como un gran porcentaje de médicos pide prueba de sensibilidad antes de su administración el tratamiento es cuantitativamente insuficiente.

Objetivo. Con el objetivo de unificar el manejo de pacientes que refieren alergia a betalactámicos, para médicos especialistas en Alergia y no especialistas y puntualizar normativas que permitan pragmatismo, hemos elaborado esta guía. Método. Conforme a la metodología ADAPTE, se usó AGREE II después de la búsqueda bibliográfica sobre manejo de pacientes que requieren tratamiento con betalactámicos publicadas entre 1969 -2018. Se fusionó la realidad local con la evidencia de las mejores publicaciones. El documento inicial fue sometido a la revisión de representantes de 8 sociedades médicas hasta llegar a la versión final de la Guía.

Resultado. Después de 3 rondas Delphi se desarrolló un documento en el que se consideraron las características de los pacientes según edad, métodos de diagnóstico, costos de los tratamientos, reacciones cruzadas y perfiles de seguridad de los betalactámicos.

Conclusión. Con la cooperación de neumólogos, infectólogos, internistas, pediatras, médicos de familia y emergentólogos se llegó a un consenso basado en evidencia, en el que se incluyeron recomendaciones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes que refieren alergia a betalactámicos.

Palabras claves: betalactámicos, hipersensibilidad, cadenas laterales, pruebas cutáneas, algoritmo, alternativos, desensibilización.

ABSTRACT

Background. Paraguay (PAHO/WHO) shows that the pregnant women syphilis prevalence presents high values that have not decreased in the last ten years. In 2018, a 3.0% of syphilis prevalence was estimated. Treatment with benzathine penicillin is the cure, but since a large percentage of physicians' request sensitivity testing before administration the treatment is quantitatively insufficient. Objective. We have prepared this Guide for allergy specialists and non-specialists to unify the management of patients with β -lactams allergies, and to specify regulations that achieve pragmatism.

Methods. AGREE II was used according to the ADAPTE methodology after bibliographic searching articles published between 1969 - 2018 about the require β -lactams treatment patients management. The local reality was merged with the best publications evidence. The initial document was reviewed by 8 medical societies representatives until reached the Guide final version.

Results. After 3 Delphi rounds, a document was established in which patients' characteristics were considered according to age, β -lactams diagnostic methods, treatment costs, cross-reactions, and safety profiles.

Conclusion. With the cooperation of lung specialists, infectious disease specialists, internal medicine specialists, pediatricians, family doctors and emergency physicians an evidence-based consensus was reached including recommendations on prevention, diagnosis and treatment of patients who refer allergy to β -lactams.

Keywords: β -lactams, hypersensitivity, side chains, skin tests, algorithm, alternatives, desensitization.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2020;51(3):95-116

Miembros de la Sociedad Paraguaya de Alergia Asma e Inmunología
Correspondencia: Silvio Espinola: silmatom@hotmail.com; Dory Mora: dysmora@hotmail.com
Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.
Recibido: 10/2019 | Aceptado: 07/2020

Contenido

- Introducción
- Reacción adversa a medicamentos. Definición. Tipos
- Reacción de hipersensibilidad a medicamentos. Definición. Clasificación
- Bases farmacológicas e inmunogenéticas
- Papel de los virus en la patogenia de las reacciones a penicilinas
- Señales de gravedad de la reacciones a betalactámicos
- Síndrome de hipersensibilidad a múltiples fármacos
- Historia natural de las reacciones a penicilinas y betalactámicos
- Penicilina. Conceptos generales. Estructura química y clasificación
- Impacto de la alergia a la penicilina en la atención
- Epidemiología
- Los alérgenos que surgen desde el núcleo betalactámicos
- Los alérgenos derivados de las cadenas laterales
- Factores de riesgo
- Historia natural de alergia a la penicilina
- Evaluación y diagnóstico
- Cuando referirlo al especialista
- Escenarios específicos del paciente
- Opciones para el futuro tratamiento
- Desensibilización
- Necesidades insatisfechas e investigación
- Resumen y grado de recomendaciones
- Bibliografía
- Anexos

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema de vital importancia para todas las especialidades médicas. En los últimos años en Paraguay se ha vuelto un motivo de consulta muy frecuente en la práctica diaria del alergólogo.

Es de suma importancia contar con una guía para unificar tanto conceptos como protocolos de manejo de las reacciones adversas a medicamentos y en especial a los betalactámicos.

REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO

DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la reacción adversa a medicamento (RAM) como efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica, a diferencia de los efectos tóxicos que son consecuencia de sobredosificación¹. Por lo tanto, no incluye errores en la administración y dosificación, sobredosis accidental o intencionada, incumplimiento de la prescripción².

Las RAM se pueden dividir en dos tipos, tipo A y tipo B.

Tipo A

Constituyen del 85 al 90% de las RAM. Son dosis dependientes y predecibles a partir de las propiedades farmacológicas conocidas de un medicamento. Ejemplos de reacciones de tipo A incluyen diarrea en respuesta a los antibióticos, hipoglucemia por insulina, gastritis en asociación con el uso a largo plazo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o nefrotoxicidad por aminoglucósidos^{3,4}.

Tipo B

Representan el 10 al 15% de las RAM⁵. Estas son reacciones de hipersensibilidad, mediada por tipos inmunológicos o de otros mecanismos, que ocurren en un subgrupo de pacientes susceptibles, tiene signos y síntomas que son diferentes de las acciones farmacológicas de la droga y por lo general no se puede predecir. Pueden clasificarse según su mecanismo de acción en:

- **Intolerancia.** Es el efecto secundario a dosis subterapéuticas dado por un bajo umbral para la acción farmacológica normal del mismo⁶.
- **Idiosincrásicas.** Respuesta cualitativamente distintas de las acciones farmacológicas conocidas del fármaco. Están involucrados mecanismos genéticos relacionados con deficiencias metabólicas o enzimáticas. La primaquina, que causa anemia hemolítica no inmune en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o reacciones pseudoalérgicas a AINE, es un ejemplo⁷.
- **Hipersensibilidad.** Las alergias a medicamentos son el resultado de las respuestas inmunológicas específicas a medicamentos. Representan aproximadamente 6 a 10% de todas las reacciones adversas a los medicamentos, pero hasta el 10% de las reacciones fatales⁸.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS MEDICAMENTOS

DEFINICIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (RHM) son los efectos adversos de fórmulas farmacéuticas (incluyen medicamentos activos y excipientes) que asemejan de forma clínica una alergia⁹.

Solo cuando se demuestre un mecanismo inmunológico definitivo (ya sea por anticuerpos específicos al medicamento o células T), estas reacciones deben clasificarse como alergia a medicamentos. Cuando se sospecha una reacción alérgica por medicamento, utilizamos de forma preferente el término de RHM, ya que una alergia verdadera y una RHM no alérgica pueden ser difíciles de diferenciar de acuerdo solo con la presentación clínica, en especial en caso de RHM aguda grave.

CLASIFICACIONES

De forma clínica, la Organización Mundial de Alergia recomienda categorizar las reacciones según el momento de aparición de los síntomas en¹⁰:

- a. **Inmediatas.** Son posiblemente inducidas por mecanismos mediados por IgE y ocurren típicamente dentro de la primera hora posterior a la administración del fármaco, pero podrían presentarse reacciones de tipo inmediatas en forma tardía hasta las 6 horas. Generalmente ocurren dentro de la primera hora de la administración de un nuevo curso de tratamiento, se manifiestan con síntomas aislados como urticaria, angioedema, conjuntivitis, rinitis, broncoespasmo, síntomas gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal) o como anafilaxia, o choque anafiláctico¹⁰.
- b. **No inmediatas/tardías.** Pueden ocurrir en cualquier momento desde la primera hora de la administración inicial del medicamento. Estas por lo general ocurren después de varios días de tratamiento, en ocasiones se presentan en forma acelerada a partir de las 8 hs hasta las 24 hs, y de forma retardada a partir de las 24 hs hasta días posteriores a la administración. Comúnmente se asocian con mecanismos alérgicos de tipo tardío dependientes de células T. Los exantemas maculopapulares y la urticaria tardía son las presentaciones clínicas más comunes de las RHM no inmediatas (Figura 1)¹¹.

De acuerdo al mecanismo inmunológico se clasifican en (Gell y Coombs)¹²⁻¹⁹:

- a. **Tipo I.** Son reacciones inmediatas, mediadas por IgE. Por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia.
El paradigma de estas reacciones lo constituyen las reacciones alérgicas por fármacos betalactámicos. Como norma general, estas reacciones se producirán en un paciente que haya sido tratado con anterioridad con el fármaco, pues se exige un período previo de contacto para desarrollar la hipersensibilidad. Tras la primera exposición, el paciente puede desarrollar anticuerpos de tipo IgE específicos contra el fármaco que se acoplarán a los receptores de membrana que se encuentran en la superficie de mastocitos y/o basófilos. La readministración del fármaco a este paciente conducirá al puenteo de dos moléculas de IgE en la superficie de estas células, originando la señal de membrana necesaria que pone en marcha todo el proceso de la degranulación celular y la emisión al torrente circulatorio de los potentes mediadores vasoactivos preformados o sintetizados *de novo* que ejercen acciones directas e inmediatas y acciones indirectas o retardadas a través de la activación de células proinflamatorias.

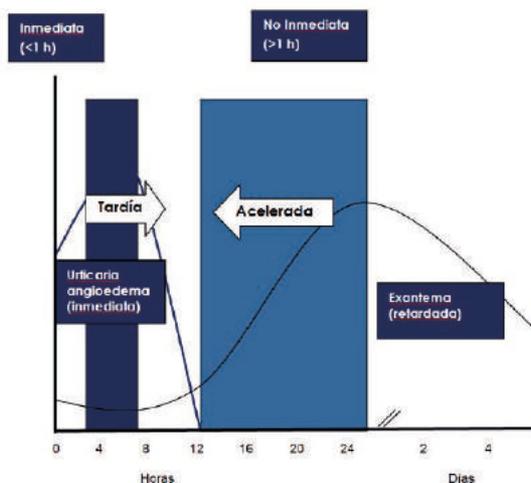


Figura 1. Cronología de reacciones de hipersensibilidad a β -lactámicos.

Estos fenómenos se traducen clínicamente en la aparición de síntomas variados dependiendo de la participación de diversos órganos de choque, de tal forma que el paciente puede experimentar conjuntivitis, rinitis, síntomas cutáneos (prurito, eritema, urticaria, angioedema) tos, broncoespasmo, hipotensión, dolor abdominal, diarrea, metrorragias, ansiedad, nerviosismo, obnubilación y, en los casos más extremos, puede provocar incluso la muerte por lo que requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz e inmediato. Se estima que el 47 a 62% de las reacciones anafilácticas son causadas por medicamentos pudiendo variar considerablemente en función de la edad, así los alimentos son la causa más importante en el niño y los fármacos son más frecuentes en adultos.

En general, las reacciones graves ocurren en la primera hora tras la administración del fármaco, aunque hay descritas reacciones secundarias, presumiblemente a este mecanismo IgE, que pueden aparecer ocasionalmente hasta 72 horas después de una dosis. Este tipo de reacciones constituyen sin duda el grueso de las reacciones alérgicas a medicamentos.

- b. **Tipo II.** Inicio retardado. Son reacciones citotóxicas o citolíticas, mediadas por IgG o IgM. Por ejemplo, citopenia, vasculitis.
En este caso los anticuerpos (Ac) circulantes específicos (IgG o IgM) se dirigen contra antígenos (fármacos, en este caso) presentes en las membranas celulares. Estos Ac que fijan el complemento y producen la lisis celular pueden dirigirse contra el medicamento o contra componentes de la membrana alterados por el fármaco. Se trata de reacciones severas y, básicamente, pueden ser hematológicas (anemia hemolítica por penicilina, cefalosporinas, quinidina, metamizol; trom-

bopeñas, fundamentalmente por paracetamol, sulfamidas, sales de oro, quinina, quinidina y propiltiouracilo; granulocitopenias descritas con pirazonas, fenotiacina, tiouracilo, anticonvulsivantes y sulfonamidas) y renales (nefritis intersticial aguda por Ac contra la membrana tubular descrita con meticilina, rifampicina, sulfonamidas, difenilhidantoína, alopurinol, etc.).

- c. **Tipo III.** Inicio retardado. Mediadas por inmunocomplejos IgG e IgM. Por ejemplo, vasculitis, enfermedad del suero.

Los inmunocomplejos se forman entre el medicamento como antígeno y anticuerpos específicos circulantes IgG y, posiblemente, IgM que activan el complemento. La totalidad de la respuesta inmunológica en las reacciones por inmunocomplejos es heterogénea ya que, en algunos casos, se ha demostrado también la presencia de anticuerpos específicos IgE que pueden estar en relación con las lesiones urticariales precoces que aparecen en esta enfermedad.

El paradigma de estas reacciones es la denominada enfermedad del suero, inicialmente descrita tras la administración de sueros heterólogos y que se caracteriza por fiebre, *rash* cutáneo urticariforme o purpúrico, adenopatías, en ocasiones esplenomegalia y artralgias que aparecen habitualmente entre una y tres semanas de la última dosis del fármaco, y tiende a mantenerse hasta que la droga o sus metabolitos son eliminados del organismo. Se ha descrito enfermedad del suero con múltiples drogas, las más significativas son penicilinas, sulfonamidas, tiouracilo y fenitoína. Son también manifestaciones de alergia medicamentosa por este mecanismo, el lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos, así como las vasculitis cutáneas y sistémicas por drogas.

- d. **Tipo IV.** Inicio retardado, mediadas por linfocitos. Por ejemplo, eccema, exantema maculopapuloso o pustular.

La dermatitis de contacto por fármacos es la reacción tipo IV más frecuente, secundaria al propio principio activo, a los aditivos o a los vehículos lipídicos.

Casi cualquier droga aplicada tópicamente puede ser sensibilizante; sin embargo, son menos de 40 los alérgenos que provocan la inmensa mayoría de las dermatitis de contacto. Un sensibilizante potente es la penicilina tópica, lo que llevó a suspender su comercialización en la década de los 40, por esta vía. Entre los fármacos que se usan en la actualidad, los que con mayor frecuencia producen dermatitis de contacto son los anestésicos locales y los antihistamínicos. Dentro de los excipientes son frecuentes las dermatitis por parabeno, parafenilendiamina, formaldehído, lanolina y tiomersal. Una variedad de este cuadro son las llama-

das dermatitis fotoalérgicas, causadas fundamentalmente por tetraciclinas, sulfonamidas, tiazidas, quinidina, clorpromacina y fluoroquinolonas. En estos casos, la aparición de la dermatitis requiere la exposición de la piel a la luz solar, una vez que se ha producido la sensibilización al fármaco.

Debemos tener en cuenta que las reacciones más comunes son las de tipo I y IV. La mayoría de los medicamentos causan un tipo de reacción, a excepción de la penicilina, que puede inducir los cuatro tipos de reacciones¹⁹.

BASES FARMACOLÓGICAS E INMUNOGÉNICAS

Las reacciones de hipersensibilidad a betalactámicos implican ambos mecanismos, inmunológicos y no inmunológicos, con interacción genética fuerte en algunas RHM graves no inmediatas/tardías. De hecho, hay una fuerte asociación entre el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) inducido por carbamazepina que se describió para HLA-B*1502 en una población china Han, y de forma posterior en la India y Tailandia, pero no en pacientes europeos o japoneses. En una población china se cita Alergia a la penicilina mediada por IgE: variante E237G del gen FcεR1β (cadena β del receptor de IgE de alta afinidad), polimorfismo IL-4RαQ576R, polimorfismos IL-4 Il-13-SNP, al igual que una población de Italia que relaciona la alergia de padres con la de los hijos. La asociación parece ser específica al fenotipo SSJ, pero no en el síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas (SHID)/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). En contraste, se encontró asociación del HLA-A*3101 en europeos del norte, con un espectro de reacciones inducidas por carbamazepina que incluye exantemas maculopapulares, DRESS/SHID, y SSJ/NET. Para el abacavir, se demostró una asociación entre la expresión del HLA-B*5701 y las RHM graves en caucásicos. La incidencia de este alelo en pacientes hipersensibles a abacavir es alta (94.4%) en una cohorte de Australia, pero más baja (22.2%) en otros estudios, aunque, de forma significativa, todavía más alta que en la prevalencia promedio de la población. Otras variantes genéticas se asociaron con RHM. En las RHM inmediatas, algunos polimorfismos de genes de citocinas se asociaron de forma débil con anafilaxia inducida por β-lactámicos^{20,21}.

PAPEL DE LOS VIRUS EN LA PATOGENESIS DE LAS REACCIONES A β-LACTÁMICOS

Las infecciones virales pueden provocar erupciones cutáneas e imitar las RHM si un medicamento (preferentemente amoxicilina y ampicilina) se toma al mismo tiempo.

A pesar de que son la principal causa de las erupciones en la piel, las infecciones virales también pueden interactuar con los medicamentos, lo que da lugar a erupciones leves en el caso de la “erupción por ampicilina” vinculada a la infección por VEB y una reacción grave durante el DRESS. El primer virus que demostró reactivarse en pacientes con DRESS fue el virus del herpes humano HHV-6, pero todos los herpesvirus pueden estar involucrados. De manera sorprendente, se demostró que la replicación del HHV-6 se puede inducir *in vitro* por la amoxicilina^{22,23}.

SEÑALES DE PELIGRO/GRAVEDAD DE LAS REACCIONES A β -LACTÁMICOS

El abordaje del paciente con una probable reacción a β -lactámicos en la fase aguda incluye los siguientes pasos:

1. Una historia completa de los medicamentos que se toman (tipos, dosis, vía, duración).
2. Una descripción detallada de los síntomas y signos (tipos, inicio, localización y evolución), con
3. Un examen completo de la piel y las membranas mucosas (que incluya la boca, los ojos y los genitales), y
4. La búsqueda de signos de peligro/gravedad, que incluyen síntomas clínicos así como algunos parámetros de laboratorio. Este enfoque dará lugar a un diagnóstico correcto, una elección apropiada de pruebas de alergia más adelante y durante la fase aguda, facilitará la decisión de si el medicamento se debe suspender o no. Si los signos de peligro/gravedad están presentes, los fármacos sospechosos deben detenerse de forma inmediata²⁴ (Tabla 1).

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A MÚLTIPLES FÁRMACOS

Alrededor de un tercio de los pacientes que consultan en una unidad de alergia a medicamentos reportan más de una “alergia a medicamentos”. Descrita por primera vez como alergia a dos o más medicamentos químicamente diferentes, la hipersensibilidad a múltiples fármacos (HMF) difiere de:

1. La reactividad cruzada (debido a las similitudes estructurales, vías metabólicas comunes o mecanismos farmacológicos),
2. Las reacciones reagudizadas (exacerbación de una alergia existente a medicamentos por el cambio temprano de la terapia a un nuevo fármaco), y
3. El síndrome de intolerancia a múltiples fármacos. El síndrome de intolerancia a múltiples fármacos incluye a los pacientes con intolerancia a tres o más medicamentos que no se relacionen ni estructural ni farmacológicamente, sin la confirmación posterior a la evaluación y, posiblemente impulsado por la ansiedad del paciente.

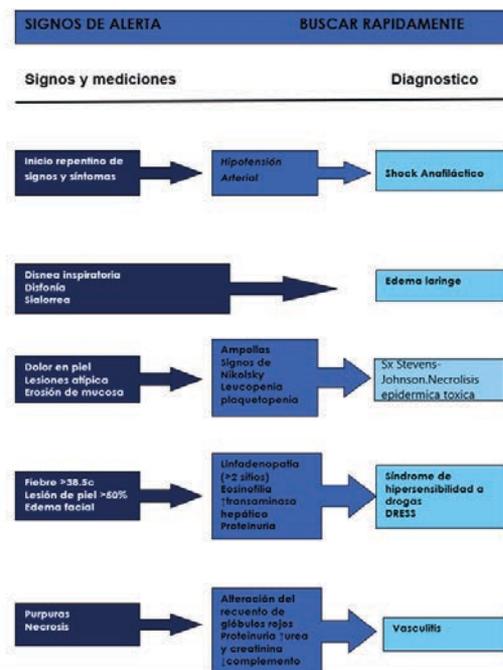


Tabla 1. Signos de peligro/gravedad y diagnóstico.

En las RHM documentadas, la prevalencia de HMF varía de 1 a 10% y puede presentarse como una RHM moderada y grave.

La activación de las células T por diferentes compuestos se demostró de manera clara en el HMF.

HISTORIA NATURAL DE LA REACCIÓN A β -LACTÁMICOS

La respuesta de anticuerpos IgE no permanece con el tiempo, y los niveles disminuidos de anticuerpos quizá ocurran meses a años después de la ocurrencia de una reacción a β -lactámicos, como se observa en la alergia a la penicilina: luego de 10 años de no tener contacto con los β -lactámicos, se pierde en un 80% la IgE para los mismos. Sin embargo, la sensibilización de la IgE quizá persista por años, como se observa con los bloqueantes neuromusculares. Las células T de memoria parecen ser aún más fuertes en las RHM no inmediatas/tardías.

En respondedores selectivos a la amoxicilina, los pacientes son capaces de tolerar otras penicilinas y no tienen un riesgo mayor de alergia con la exposición a penicilinas relacionadas de forma estrecha. Algunos pacientes con una historia positiva previa y pruebas negativas luego de una administración terapéutica, pueden volver a sensibilizarse, por lo que recomendamos volver a testar al paciente con reacciones previas particularmente graves²⁵⁻²⁷.

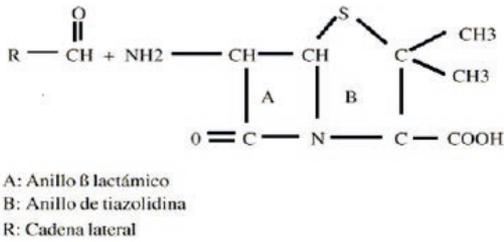


Figura 2. Estructura química de la penicilina.

PENICILINA. CONCEPTOS GENERALES

La alergia a la penicilina es una de las alergias a fármacos más comúnmente reportadas. De 5 a 10% de los pacientes en general reportan algún tipo de alergia a la penicilina. Pero al realizar una evaluación a fondo, muchos de estos pacientes no lo son, pudiendo recibir penicilina de forma segura. Sin embargo, las penicilinas permanecen situándose entre las principales causas de la anafilaxia inducida por fármacos. Es por tanto necesario contar con un enfoque sistemático en la evaluación de la alergia a la penicilina^{28,29}. La penicilina fue descubierta por Fleming en 1928 a partir de una especie de hongo del género *Penicillium*.

En 1941 se aplica clínicamente por primera vez. Dos años más tarde, en 1943, se publica el primer caso de anafilaxia por penicilina y en 1949 aparece el primer caso de alergia fatal. Desde entonces se conoce su capacidad para inducir una respuesta inmune en el hombre y en los animales de experimentación.

ESTRUCTURA QUÍMICA Y CLASIFICACIÓN

Estructuralmente todas las penicilinas constan de tres partes con propiedades y funciones diferentes (**Figura 2**)³¹:

- Anillo β -lactámico.** Es el principal responsable de la acción antibacteriana.
- Anillo de tiazolidina.** Sirve de protección evitando que se destruya el anillo β -lactámico.
- Cadena lateral.** Responsable de muchas de las propiedades farmacocinéticas, de espectro y de potencia antibacteriana que caracterizan a cada una de las penicilinas.

Las penicilinas pueden clasificarse en las siguientes categorías³¹:

1. Penicilina G.
2. Penicilinas antiestafilocócicas (nafcilina, oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina).
3. Penicilinas de amplio espectro:
 - 3.1 Segunda generación (ampicilina, amoxicilina y agentes relacionados).
 - 3.2 Tercera generación (carbenicilina y ticarcilina).
 - 3.3 Cuarta generación (piperacilina).

IMPACTO DE LA ALERGIA A LA PENICILINA EN LA PRÁCTICA MÉDICA

Un aspecto subestimado de alergia a la penicilina es la morbilidad, mortalidad y coste económico asociado a la evitación innecesaria de penicilinas en pacientes que se supone que son alérgicos sobre la base solamente de la historia clínica. Los pacientes etiquetados como alérgicos a la penicilina son más propensos a ser tratados con antibióticos de amplio espectro, como las quinolonas o la vancomicina. Esto afecta tanto a la atención ambulatoria como hospitalaria. En un estudio de pacientes hospitalizados, los que tienen un historial de alergia a la penicilina han tenido aproximadamente dos veces más probabilidades de recibir vancomicina y casi tres veces más probabilidades de recibir quinolona. En otro estudio, los pacientes etiquetados como alérgicos a la penicilina tenían 23% más de infecciones por *C. difficile*, 14% más de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) y 30% más de infecciones por enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) que lo esperado en comparación con los sujetos control³².

EPIDEMIOLOGÍA

La alergia a los β -lactámicos se puede desarrollar a cualquier edad. El 5 a 10% de los pacientes refiere algún tipo de reacción a la penicilina, aunque en estudios a gran escala se ve que el 85 a 90% de estas personas son capaces de tolerar penicilinas²²⁻²⁴. Además, la prevalencia de las reacciones inmediatas a la penicilina parece haber disminuido en los Estados Unidos en las últimas dos décadas en base a la tasa de pruebas cutáneas positivas a la penicilina^{25,26-33}.

La anafilaxia inducida por penicilina ocurre con una incidencia de entre uno y cuatro episodios por 10.000 administraciones. La amoxicilina y la penicilina fueron la principal causa de anafilaxia severa inducida por antibióticos en una gran base de datos, probablemente debido a que estos medicamentos son muy utilizados³⁰. En los Estados Unidos, se ha estimado que entre 500 y 1.000 muertes al año se deben a la anafilaxia inducida por penicilina³¹.

PATOGÉNESIS Y FISIOPATOLOGÍA DE LA REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD A PENICILINAS

Su característica fundamental es que el anillo β -lactámico es intrínsecamente reactivo, sin necesidad de un metabolismo previo. Esto debido a que la inestabilidad de esta estructura hace que, en solución, rápidamente se abra, permitiendo al grupo carbonilo formar uniones de tipo ami-

da con los grupos amino de los residuos de lisina de las proteínas cercanas³²⁻³⁴.

Como aproximadamente el 95% de las moléculas de penicilina se unen a proteínas de esta manera, el determinante antigénico formado, el bencilpeniciloil (BPO), se ha nominado como antígeno principal de las penicilinas. Dicho determinante se ha sintetizado a partir de la unión a una molécula transportadora débilmente inmunogénica –la polilisina– para formar el conjugado bencilpeniciloil-polilisina (PPL), que está disponible comercialmente en algunos países y del cual no disponemos en nuestro medio en hospitales públicos.

Como decimos más arriba, las reacciones de tipo I requieren la presencia de inmunoglobulina E específica a las drogas (IgE). La penicilina en la forma intacta no es muy alérgica, pero bajo condiciones fisiológicas, las penicilinas se degradan espontáneamente a una serie de productos intermedios reactivos que se unen de forma covalente a proteínas en el tejido y suero. Estos complejos de productos de degradación y las proteínas son multivalentes y por lo tanto más alérgicas, pudiendo desencadenar la formación de IgE específica al fármaco a través de la acción coordinada de las células B y las células T helper. Estas interacciones, en conjunción con citocinas derivadas de células T, permiten a las células B madurar y secretar moléculas de IgE específica, que se difunden a través de la circulación y se unen a la superficie de los mastocitos y basófilos en todo el cuerpo^{35,36}.

La producción de IgE específica al fármaco y su unión a las células cebadas y los basófilos se denomina sensibilización y es clínicamente asintomática. Al igual que con otras formas de alergia mediada por IgE, después de haber formado IgE específica a la droga pone al paciente en riesgo de una reacción farmacológica mediada por IgE, pero no garantiza que se producirá. En otras palabras, la IgE específica a drogas es condición necesaria, pero no suficiente, para una reacción mediada por IgE. No se sabe cuáles son los otros factores que deben estar presentes para que se produzca una reacción.

Cuando a un individuo sensibilizado se le da penicilina de nuevo, la droga se degrada y se acopla a proteínas séricas y tisulares. Estos complejos (medicamentos/vehículo) interactúan con moléculas de IgE específica al fármaco sobre la superficie de los mastocitos y/o basófilos. La activación súbita y generalizada de los mastocitos y basófilos puede resultar en la liberación de una serie de mediadores vasoactivos, que, a su vez, causa los signos y síntomas de una reacción inmediata.

En la mayoría de pacientes alérgicos, la respuesta inmune principal no es dirigida contra la molécula de penicilina en su estado nativo. En lugar de ello, la respuesta inmune está en contra de nuevos determinantes antigénicos que se forman una vez que la molécula de la penicilina se degrada y

se une a las proteínas del suero y del tejido, como se describió anteriormente³⁷⁻³⁹.

Los componentes alérgicos de las penicilinas se encuentran:

- en la **estructura del anillo** que es común a todas las penicilinas (así como las cefalosporinas y carbapenémicos), o
- mucho menos frecuentemente, dentro de las **cadena laterales** (denominados grupos R) que distinguen diferentes penicilinas una de otra; algunos autores refieren que el anillo tiazolidínico también puede ser el determinante antigénico.

La porción de la molécula a la que el paciente ha hecho anticuerpos IgE determina patrones de reactividad cruzada con otros fármacos relacionados. Se requiere un conocimiento detallado de la estructura de estos fármacos para interpretar los resultados de las pruebas cutáneas y predecir los patrones de reactividad cruzada⁴⁰.

LOS ALÉRGENOS QUE SURGEN DESDE EL NÚCLEO β -LACTÁMICO

El anillo β -lactámico de las penicilinas es inestable, y después de la administración, se degrada espontáneamente en metabolitos intermedios que forman complejos mediante la unión a proteínas del suero. Uno de estos complejos se llama peniciloil, llamado “determinante mayor”; estos forman enlaces covalentes con residuos de lisina.

Una preparación sintética del determinante principal (peniciloil polilisina) está disponible comercialmente para su uso en pruebas cutáneas (*prick test*).

Las partes restantes de la molécula de la penicilina se someten a un proceso similar y forman otros complejos. Como grupo, estos son llamados los “determinantes menores” y se cree que solo el 10% de los pacientes alérgicos son reactivos a estos. Uno de los factores determinantes proalérgicos de menor importancia es la penicilina G en sí, que puede ser alérgica a través de múltiples interacciones con proteínas⁴¹.

LOS ALÉRGENOS DERIVADOS DE CADENAS LATERALES

Algunos pacientes forman anticuerpos IgE que reconocen las cadenas laterales (grupos R) en lugar de la estructura del anillo central. Clínicamente, estas personas desarrollan reacciones de tipo inmediato a la amoxicilina o ampicilina (es decir, las aminopenicilinas), pero son capaces de tolerar la penicilina y se dice que son selectivamente alérgicas a las aminopenicilinas^{40,41}.

- En América del Norte, la alergia selectiva mediada por IgE a las aminopenicilinas no parece ser co-

mún⁴²⁻⁴⁶. En un estudio de 5006 pacientes evaluados, solo 7 (0,14%) fueron selectivamente alérgicos a aminopenicilinas⁴⁷.

- La experiencia en Europa del sur es diferente, ya que un tercio o más de los pacientes son selectivamente sensibles a la amoxicilina o ampicilina en base a la prueba cutánea^{48,49}. Las razones de esta diferencia entre los pacientes estadounidenses y europeos no se conocen, aunque la amoxicilina está disponible sin receta en algunos países europeos y representa una mayoría considerable de todo el uso de antibióticos.
- La sensibilización específica de cadena a las penicilinas antipseudomonas (es decir, ticarcilina y piperacilina) se ha observado en los pacientes con fibrosis quística, que a menudo reciben cursos parenterales de altas dosis de las penicilinas semisintéticas⁵⁰.
- Por último, los pacientes que reaccionaron a la combinación de amoxicilina-ácido clavulánico pueden ser alérgicos al clavulanato, aunque esto es raro⁵¹⁻⁵⁴.

El anillo común de los β -lactámicos es el supuesto motivo de la reactividad cruzada potencial entre las penicilinas y las cefalosporinas, pero, de hecho, hay poca base teórica para esta suposición. Las penicilinas son químicamente reactivas debido a un alto grado de tensión entre el anillo β -lactámico y el anillo de tiazolidina (Inestable), mientras que el anillo β -lactámico de cefalosporina forma una estructura más estable con su anillo de dihidrotiazina; esto hace que la aceleración de proteínas (reacción) con cefalosporinas sea un proceso más lento y menos eficiente y, además, cuando el anillo β -lactámico de cefalosporina se rompe para formar un determinante de cefalosporilo, esta estructura es inestable y se fragmenta rápidamente, por lo que no es antigénico⁵⁵⁻⁵⁷.

Hay estudios que han revelado que las cadenas laterales de los antibióticos β -lactámicos son determinantes antigénicos importantes en la alergia. Por ejemplo, si alguien reacciona a la cadena lateral amino de la amoxicilina en lugar de a la estructura del núcleo de β -lactámicos, es probable que tenga una alergia de reacción cruzada a la ampicilina que comparte una cadena lateral muy similar, pero no a la bencilpenicilina u otras penicilinas.

La cadena lateral de cefalosporina R2 generalmente se pierde después de la apertura del anillo β -lactámico, por lo que es menos probable que cause alergia.

La cadena lateral R1 como un determinante antigénico parece explicar la reactividad cruzada que se puede observar entre ciertos antibióticos β -lactámicos, así como dentro de la familia de las cefalosporinas.

Sin embargo, predecir la reactividad cruzada entre las cefalosporinas sigue siendo un reto y la reactividad puede deberse a la molécula de cefalosporina completa y no solo a la cadena lateral R1⁵⁸.

LOS FACTORES DE RIESGO

Un número de factores de riesgo se han identificado para el desarrollo de las reacciones inmediatas a la penicilina y los antibióticos en general:

- **Edad.** Los pacientes entre las edades de 20 y 49 parecen estar en mayor riesgo de tener reacciones alérgicas inmediatas (en particular anafilácticas) a la penicilina¹¹. Esta observación puede reflejar diferencias dependientes de la edad en las respuestas inmunitarias a medicamentos o puede ser un artefacto relacionado con los patrones de uso.
- **Exposición.** Las exposiciones frecuentes y repetidas parecen favorecer el desarrollo de la sensibilización alérgica¹⁷. Esto es apoyado por la observación de que los pacientes con fibrosis quística (que requieren tratamiento frecuente con antibióticos intravenosos) son particularmente propensos a desarrollar alergias a antibióticos mediados por IgE, aunque se carecen los estudios prospectivos^{19,59}.
- **Vía de administración.** La administración parenteral parece tener una mayor tasa de sensibilización en comparación con la administración oral, y es más probable que resulte en la anafilaxia²⁰. La gran mayoría de las muertes anafilácticas han ocurrido en pacientes tratados con penicilinas intravenosas o intramusculares¹¹. La dosis también puede ser un factor de riesgo en tales casos, ya que las dosis parenterales son a menudo superiores a las administradas por vía oral. La penicilina de aplicación tópica es altamente sensibilizante y no ha estado en uso clínico durante décadas por esa razón^{60,61}.
- **Síndrome de alergia a múltiples fármacos.** La expresión "síndrome de alergia a múltiples fármacos" se puede asignar a los individuos que han experimentado reacciones alérgicas (ya sea o no mediadas por IgE) a dos o más fármacos no-reacción cruzada a medicamentos. Varios estudios apoyan la teoría de que los pacientes que desarrollan una alergia a un medicamento son más propensos a reaccionar a un segundo compuesto relacionado²¹⁻²⁶. Por lo tanto, los pacientes que han experimentado reacciones alérgicas a medicamentos que no sean las penicilinas son probablemente un mayor riesgo de reaccionar a las penicilinas. Las razones por las que algunos pacientes tienen una propensión mayor para generar reacciones alérgicas a los medicamentos no han sido identificadas, pero podrían incluir genética, así como los factores de exposición.
- **Los factores hereditarios.** Mientras que los factores genéticos pueden jugar un papel en la alergia en algunos fármacos, los familiares de primer gra-

do de pacientes con alergia a la penicilina no necesitan evitar penicilinas empíricamente. La evidencia de los factores genéticos en el desarrollo de alergia a la penicilina incluye una asociación entre los genotipos particulares HLA-DRB y alergia a la penicilina mediada por IgE en la población china²⁷. Evidencia adicional de factores hereditarios proviene de estudios retrospectivos, basados en encuestas²⁸⁻³⁰. Por ejemplo, los niños de padres que informaron de una alergia a los antibióticos eran 15 veces más propensos a ser alérgicos a los antibióticos (por la historia)²⁸. Sin embargo, los resultados de los estudios basados en encuestas están limitadas por la dependencia de la historia del paciente (que se sabe que es un pobre predictor de alergia a fármacos) y por la falta de pruebas de confirmación o de provocación.

- **Otras enfermedades alérgicas.** Los pacientes con otras enfermedades alérgicas (tales como rinitis alérgica, asma o alergias a los alimentos) no parecen estar en mayor riesgo de quedar sensibilizada a la penicilina en comparación con las personas sin enfermedades alérgicas^{8,31,32}. Sin embargo, una vez sensibilizados, los pacientes con asma (en particular) están en mayor riesgo de reacciones graves y anafilaxia.
- **La exposición ocupacional:** La exposición a las penicilinas en lugares de trabajo (salud, trabajadores de laboratorio) puede dar lugar a la sensibilización, aunque no está claro con qué frecuencia esto resulta en alergia clínica. Las reacciones inmediatas, así como el asma, urticaria de contacto y la dermatitis de contacto son reportadas³³⁻³⁶.

HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA A LA PENICILINA

El tiempo transcurrido desde la última reacción es importante porque los anticuerpos IgE específicos a la penicilina disminuyen con el tiempo, y por lo tanto los pacientes con reacciones recientes son más propensos a ser alérgicos que los pacientes con reacciones distantes en el tiempo:⁶⁰⁻⁶²

- Aproximadamente el 50% de los pacientes con alergia a la penicilina mediada por IgE han perdido la sensibilidad 5 años después de su última reacción.
- Aproximadamente el 80% de los pacientes con alergia a la penicilina mediada por IgE han perdido la sensibilidad después de 10 años.

Por lo tanto, debido a que la historia es a menudo poco fiable y la alergia se puede perder con el tiempo, la mayoría de los pacientes que presentaron reacciones requieren una

evaluación adicional para determinar si la alergia a la penicilina mediada por IgE sigue presente⁶³.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Prurito.
- Enrojecimiento.
- Urticaria.
- Angioedema.
- Broncoespasmo (sibilancias, opresión en el pecho, dificultad para respirar, tos seca).
- Edema laríngeo (opresión en la garganta o disfonía).
- Malestar abdominal (cólicos, náuseas, vómitos o diarrea).
- Hipotensión.

El espectro de signos y síntomas posibles con las reacciones inmediatas, tanto mediadas por IgE y no mediada por IgE se muestra en la **Tabla 2**.

Algunas de las características de reacción inmediata, tales como prurito, urticaria y angioedema, también se pueden ver en reacciones tardías a las penicilinas. Sin embargo, si un paciente informa de una erupción pruriginosa, o una urticaria o angioedema, está indicada una evaluación para una reacción inmediata.

Es extremadamente útil, ante una reacción alérgica con penicilina, registrar los detalles de la reacción en la historia clínica del paciente, incluyendo el período de latencia entre la última toma y la aparición de los síntomas, así como los signos y síntomas observados, y la gravedad. Estos datos son de gran valor para los médicos que tratan al paciente en el futuro. Además, si el paciente desarrolla una reacción grave que parece ser la anafilaxia, una triptasa sérica (recogido de una a tres horas de la aparición de la reacción) puede revelar una elevación de la triptasa total, lo que indica la activación masiva de los mastocitos y es muy específico (aunque no sensible) para el diagnóstico de la anafilaxia.

En caso de una reacción alérgica a la penicilina de tipo inmediata IgE dependiente que pudiera llevar a una reacción anafiláctica severa se remite al lector a la *Guía de actuación en Anafilaxia GALAXIA 2016*, de manejo de reacciones anafilácticas (<http://www.seaic.org/profesionales/galaxia>)⁸⁷.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La evaluación comienza con una historia clínica detallada. Esta es en un principio tomada por el médico generalista, que a veces puede excluir la alergia de forma inmediata basada en la anamnesis. El médico general decide si el paciente debe ser referido a un alergólogo para su posterior evaluación. Estos pasos ini-

TABLA 2. Reacciones alérgicas inmediatas a fármacos (mediadas y no mediadas por IgE). Posibles signos y síntomas.

Piel	<ul style="list-style-type: none"> - Ardor - Enrojecimiento - Prurito - Urticaria - Angioedema - Otro exantema
Ojos, oídos, nariz	<ul style="list-style-type: none"> - Prurito ocular - Lagrimeo - Inyección conjuntival y/o edema - Edema periorbitario - Rinorrea - Prurito nasal - Congestión nasal - Estornudos
Boca	<ul style="list-style-type: none"> - Prurito/hormigueo de labios, lengua, mucosa oral - Sabor metálico - Angioedema de labios, lengua, o úvula
Garganta	<ul style="list-style-type: none"> - Prurito - Sensación de nudo o edema en faringe - Cambios en la cualidad de la voz - Dificultad para deglutir - Babeo - Estridor
Pulmón	<ul style="list-style-type: none"> - Disnea - Discomfort torácico - Tos repetitiva - Sibilancias - Sabor metálico - Angioedema de labios, lengua, o úvula - Caída en la saturación de oxígeno - Cianosis
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> - Aturdimiento, debilidad, mareos - Taquicardia u, ocasionalmente, bradicardia - Sincope/pérdida del conocimiento - Palpitaciones - Visión en túnel - Dificultad auditiva - Sabor metálico - Angioedema de labios, lengua, o úvula - Hipotensión - Incontinencia fecal o urinaria - Parada cardíaca
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas - Vómitos - Dolor o espasmo abdominal - Diarrea
Ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> - Prurito vaginal - Espasmos o hemorragia uterina
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> - Ansiedad - Sensación de muerte inminente - Alteración del estado mental/confusión - Convulsiones

ciales en la evaluación se representan en un algoritmo (Algoritmo 1).

Una historia de alergia a la penicilina incluye lo siguiente

- El agente reportado asociado con una reacción y la indicación para su uso (estar seguro que el agente coincide con la indicación).
- Signos y síntomas exactos que ocurrieron lo más detallados posible, provistos por el paciente o la historia clínica.
- Cuándo la reacción ha ocurrido (hace cuánto) y en qué punto de la terapia (inmediatamente después de iniciar, o más tarde durante el curso).
- Qué dosis y qué ruta de administración de la medicación se ha utilizado (si es que esto es conocido).
- Cualquier tratamiento dado y la respuesta a dicho tratamiento (incluyendo la duración de la reacción).

En las situaciones que fueran factibles, el alergólogo llevará a cabo pruebas cutáneas:

- Si la prueba a la penicilina es positiva, la alergia se confirma y el paciente debe seguir evitándola, a menos que se decida utilizar penicilina en cuyo caso se procederá a un protocolo de desensibilización.
- Si la prueba cutánea (*prick test* e intradermorreacción) es negativa, el siguiente paso es la provocación con el fármaco en un ambiente seguro. Se debe comprobar la tolerancia de una dosis única terapéutica. Si se comprueba tolerancia, lo puede utilizar en el futuro. Las pruebas *in vitro*, difícil en nuestro medio, funcionan mal y rara vez son útiles. Cuando la prueba cutánea con penicilina no es posible, puede ser apropiado llevar a cabo una provocación graduada, pero solo en pacientes con una baja probabilidad de alergia-inmediata. Este tipo de desafío se debe realizar en varios pasos, ya que el paciente puede ser alérgico y presentar una reacción⁶⁴⁻⁶⁶.

HISTORIA CLÍNICA

El propósito de la historia clínica inicial es evaluar lo siguiente:

- ¿Ha presentado una reacción alérgica o una reacción adversa?
Informes de náuseas o diarrea aislados, vaginitis por levaduras u otros efectos secundarios conocidos de los antibióticos no son indicativos de reacciones alérgicas. No se necesita una evaluación adicional si la reacción no es claramente alérgica. Otra situación común es el paciente que en realidad nunca haya recibido penicilina, pero se evita empíricamente debido a que uno o más miembros de la familia tienen alergia a la penicilina. Estos pacientes pueden recibir penicilina⁵³.
- Si la reacción fue de naturaleza alérgica, ¿qué signos y síntomas presentó el paciente?
Período de latencia entre la última toma y el inicio de los síntomas, así como del tiempo de inicio de la terapia.

- ¿Los síntomas y el momento del evento sugieren una reacción inmediata o tardía?
Es difícil clasificar la reacción de un paciente como efecto inmediato o retardado cuando la reacción fue hace muchos años, por lo que se recomienda precaución. Los pacientes a veces pueden proporcionar una historia razonable con detalles cuando la reacción fue en un pasado reciente. El reporte de la historia clínica debe ser revisado para ver si se registraron detalles acerca de la reacción. Si la historia es imprecisa para categorizar, debe ser referido para evaluación alergológica por el especialista (**Algoritmo 1**).
- ¿Hay alguna información en la historia que sugiera una reacción severa?
Las reacciones severas incluyen anafilaxia, DRESS (erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes que utilizan frases específicas, tales como “anafilaxia” o “casi muerto”, informes de visitas u hospitalizaciones de emergencia, o describen ampollas, descamación de la piel o úlceras a nivel de membranas mucosas o asociación de otros órganos, deben ser tomados muy en serio y debe recurrirse a un alergólogo para su posterior evaluación y educación sobre evitación³⁶.

Una historia completa de una reacción farmacológica debe determinar lo siguiente:

- Un informe exacto de cada agente asociado a la reacción y la indicación para su uso (para asegurarse de que el agente coincide con la indicación).
- Cuándo se produjo la reacción (es decir, cuánto tiempo hace).
- La dosis y vía de administración.
- Otras medicaciones concurrentes, especialmente si eran nuevas o temporales.
- Cualquier tratamiento dado (rescate) y la respuesta a ese tratamiento (incluyendo la duración de la reacción).

Resulta de gran utilidad además conocer cuándo se empezaron históricamente a utilizar los diversos β -lactámicos. Los pacientes que informan que reaccionaron a una inyección de “penicilina” probablemente recibieron bencilpenicilina (es decir, la penicilina G).

La penicilina oral V se ha utilizado desde la década de 1960.

A partir de la década de 1960 fue desarrollada la ampicilina, y comenzó a ser ampliamente utilizada en la década de 1970.

La amoxicilina fue desarrollada en la década de 1970 y es ampliamente utilizada a partir de la década de 1980.

Otras penicilinas semisintéticas con especificidades antimicrobianas específicas para tratar los estafilococos y pseudomonas se introdujeron en los años 1970 y 1980.

Precisión de la historia clínica

A pesar de la importancia de la historia clínica, varios estudios han demostrado que la presencia de alergia a la penicilina mediada por inmunoglobulina E (IgE) no se puede predecir con precisión basándose solo en la historia. Los pacientes con antecedentes de reacción a la penicilina con síntomas muy sugerentes (por ejemplo, prurito, urticaria/angioedema, broncoespasmo, anafilaxia) tienen más probabilidad de que sean alérgicos a la penicilina que los pacientes con antecedentes de reacciones vagas (por ejemplo, *rash*). Sin embargo, no se puede descartar ya que algunos de estos pacientes también tienen alergia mediada por IgE. En una revisión de la literatura publicada, un tercio de los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina que dieron *prick test* positivo tenían antecedentes de reacciones vagas^{55,67,68}.

Hay varias posibles razones por las que la historia clínica es predictor no totalmente seguro para diagnosticar alergia a β -lactámicos; por ejemplo, los pacientes pudieron haber reaccionado cuando niños y conocer la reacción solo a través de informes de los padres, y muchos pacientes son incapaces de describir los síntomas cutáneos de una manera precisa. Sin embargo, el factor más importante es, probablemente, la pérdida gradual con el tiempo de la sensibilización IgE mediada a la penicilina como se ha demostrado en estudios prospectivos, que conduce a pruebas cutáneas negativas y repetición del tratamiento seguro en la mayoría de los pacientes, incluso en aquellos que han tenido reacciones sistémicas graves en el pasado.

Tiempo transcurrido desde la reacción

El tiempo transcurrido desde la última reacción es importante ya que los anticuerpos de IgE específicos disminuyen con el tiempo, y por lo tanto los pacientes con reacciones recientes son más propensos a tener reacciones alérgicas que los pacientes con reacciones distantes⁶⁰⁻⁶².

- Aproximadamente el 50% de los pacientes con alergia a la penicilina mediada por IgE han perdido la sensibilidad 5 años después de su última reacción.
- Aproximadamente el 80% de los pacientes con alergia a la penicilina mediada por IgE han perdido la sensibilidad después de 10 años.

Por todas las razones citadas precedentemente (historia con frecuencia poco confiable, la pérdida de IgE específica a través del tiempo), muchos pacientes requieren una evaluación alergológica adicional para determinar si la alergia a la penicilina mediada por IgE continua presente.

TABLA 3. Cefalosporinas y penicilinas con idénticas cadenas laterales.

AMOXICILINA Tienen cadenas laterales idénticas a:	AMPICILINA Tienen cadenas laterales idénticas a
<ul style="list-style-type: none"> • Cefadroxilo • Cefprozil • Cefatrizine 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefaclor • Cefalexina • Cefradine • Cefaloglicin • Loracarbef (a carbacefen)

Lista de cefalosporinas que comparten idénticos grupos de cadenas laterales con amoxicilina y ampicilina. Note que la reacción cruzada ha sido reportada entre β -lactámicos con IDÉNTICAS cadenas laterales y no entre aquellos con similares cadenas laterales.

Exposición a los medicamentos relacionados con la reacción inicial

Aunque no se recomienda que los pacientes con reacciones inmediatas a las penicilinas sean expuestos posteriormente a otras penicilinas, esto a veces ocurre por lo que el médico debe tener confianza en la exactitud de la información proporcionada y debe confirmar la utilización de los distintos medicamentos utilizados en los registros médicos o de farmacia siempre que sea posible.

Otras penicilinas

Si el paciente reaccionó inicialmente con una aminopenicilina (amoxicilina o ampicilina), pero ha tolerado penicilina V o G después de la reacción inicial, entonces él/ella podría haber perdido la sensibilidad por completo o tener una alergia selectiva a una aminopenicilina. Estos pacientes podrían recibir penicilina V o G de nuevo, pero deben seguir evitando las aminopenicilinas y fármacos con similar cadena lateral (**Tabla 3**).

Si el paciente reaccionó inicialmente con penicilina V o G, pero tolera amoxicilina o ampicilina, él/ella ha demostrado no ser alérgico a la estructura del núcleo β -lactámico ya que este es compartido por todas las penicilinas. El paciente puede recibir penicilinas y aminopenicilinas de forma segura.

Las cefalosporinas. Los pacientes con antecedentes de una reacción inmediata a la penicilina que posteriormente han tolerado cefalosporinas, han demostrado no ser alérgico a las cefalosporinas, pero todavía podrían ser alérgicos a las penicilinas. Se sabe que el 98 por ciento de los pacientes positivos en la prueba cutánea con penicilina (ya sea el determinante mayor o la mezcla de determinantes menores) son capaces de tolerar las cefalosporinas. Sin embargo, si un paciente hace reacción inicialmente a una cadena lateral de amoxicilina o ampicilina y luego tolera una cefalosporina con una cadena lateral diferente, él/ella podría todavía reaccionar a las cefalosporinas que comparten una cadena lateral idéntica a la amoxicilina o ampicilina (**Tabla 3**), por lo que deben evitar esas cefalosporinas.

CUÁNDO REFERIR EL PACIENTE AL ESPECIALISTA

Se fomenta la derivación a un especialista en alergias para la evaluación y el diagnóstico definitivo, ya que es posible que necesiten utilizar penicilinas más adelante. En ocasiones, el generalista puede excluir la alergia a la penicilina en base a la historia clínica, aunque en muchos pacientes la historia clínica de una reacción alérgica es demasiado vaga como para caracterizarlos (**Algoritmo 1**).

ESCENARIOS ESPECÍFICOS DEL PACIENTE

La urgencia con la que se evalúa al paciente depende de la situación (con o sin hospitalización) y si el paciente tiene una necesidad actual o no de recibir penicilina.

Paciente ambulatorio sin necesidad actual de una penicilina. El momento óptimo para la remisión y la prueba cutánea es cuando el paciente se encuentra bien y no en la necesidad urgente de una penicilina. La remisión es particularmente útil para los siguientes tipos de pacientes:

- Las personas con reacciones a dos o más clases de antibióticos, ya que sus opciones de tratamiento antimicrobianos son relativamente limitadas.
- Los que requieren tratamiento con antibióticos frecuentes, tales como la sinusitis, bronquitis, infecciones de las vías urinarias, etc.
- Los pacientes con fibrosis quística que requieren cursos periódicos de piperacilina y otras penicilinas antipseudomónicas son buenos candidatos para la evaluación no urgente.

Paciente ambulatorio con necesidad actual de una penicilina. Si un paciente tiene la necesidad de tratamiento con penicilina o un antibiótico β -lactámico en el momento y puede ser visto por un alergólogo de forma inmediata, se puede llevar a cabo el estudio alergológico para confirmar o descartar la alergia a β -lactámicos. Ejemplos de situaciones en las que está indicada la evaluación urgente por un alergólogo incluyen las mujeres embarazadas que requieren la penicilina para el tratamiento de la sífilis. Sin embargo, la referencia oportuna a un alergólogo puede no ser factible y por lo general hay otros antibióticos alternativos que se pueden utilizar. En esas situaciones, el paciente debe ser tratado con un antibiótico alternativo.

Pacientes hospitalizados con una necesidad actual de una penicilina. Si se determina que una penicilina puede ser significativamente más eficaz para la infección del paciente en comparación con agentes alternativos, se debe

realizar una interconsulta con el Servicio de Alergología de dicho hospital en caso de contar con ello. A modo de ejemplo, un paciente alérgico a la penicilina, con endocarditis sobre válvula nativa debido a *Staphylococcus aureus* y una historia de alergia a la penicilina, a veces puede no responder adecuadamente a los fármacos alternativos, como la vancomicina. En esta situación, si la historia de reacción a la penicilina es sugerente de una alergia inmediata, se deben realizar pruebas cutáneas para confirmar o descartar alergia a la penicilina, y si es negativa, el paciente puede recibir el compuesto de penicilina apropiado. Si la prueba es positiva, está indicada la desensibilización rápida, a cargo de un especialista en alergias.

Las pruebas cutáneas. Las pruebas cutáneas para descartar alergia a la penicilina son el método preferido de evaluación y diagnóstico de las reacciones inmediatas. Son seguras, rápidas, sensibles y rentables. Los resultados se obtienen en menos de una hora con un mínimo de incomodidad del paciente, pero no contamos en hospitales de referencia. Las pruebas cutáneas realizadas en la piel del paciente detectan una reacción IgE mediada. Los pacientes que tienen IgE específica a drogas detectadas con las pruebas cutáneas se encuentran en alto riesgo de reacciones alérgicas inmediatas de tipo I, mediadas por IgE, incluyendo anafilaxia.

Indicaciones. Las pruebas cutáneas están indicadas si la historia de reacción del paciente tiene características de una reacción inmediata. Los signos y síntomas de las reacciones inmediatas se muestran en la **Tabla 1**.

También se recomienda realizar pruebas cutáneas si la historia clínica es demasiado vaga para categorizar o no al paciente como alérgico. En estos casos, las pruebas cutáneas se utilizan para excluir reacciones inmediatas.

La prueba cutánea se lleva a cabo de manera óptima cuando el paciente está bien y en un estado basal. Sin embargo, se puede realizar en pacientes enfermos y hospitalizados, si es necesario, que no estén tomando antihistamínicos H1.

La prueba cutánea no se indica como un medio para la detección de pacientes que nunca hayan tomado contacto conocido con una penicilina o que nunca hayan tenido una reacción adversa a la penicilina en el pasado. Las pruebas cutáneas no predicen la alergia en estos casos.

Obstáculos a las pruebas cutáneas. La prueba cutánea con penicilina puede no ser posible si no están disponibles cualquiera de los reactivos para realizar la prueba cutánea o no hay un alergólogo capacitado para realizar e interpretar dicha prueba.

En relación con la prueba cutánea, si el reactivo que contiene el producto de degradación más importante de la pe-

nicilina (determinante mayor peniciloil-polilisina, disponible como pre-Pen en los Estados Unidos, Canadá y México, y como PPL en España) no está disponible, no es recomendable realizar solamente prueba cutánea (*prick test* y/o intradermorreacción) con penicilina sin incluir los determinantes mayores en pacientes con una **historia probable de alergia a penicilina**, debido a que no es suficientemente sensible.

Si la prueba cutánea no está disponible de manera completa o estandarizada (con determinantes mayores y menores de la penicilina), una provocación graduada es el enfoque preferido para el diagnóstico. Sin embargo, la provocación graduada solo es apropiada en pacientes con historia poco probable o vaga (indeterminada) de alergia a la penicilina.

En caso de no estar disponible la prueba cutánea de manera completa o estandarizada, lo cual es una realidad en nuestro medio, sobre todo en los hospitales de referencia, se podría realizar un test de provocación oral con amoxicilina que, según estudios, es bastante seguro en pacientes con historia poco probable o vaga (Algoritmo 2).

Las pruebas cutáneas, de provocación graduada y desensibilización con penicilina requieren una formación y conocimientos para realizarlas e interpretarlas correctamente, por lo que deben ser realizadas por un alergólogo.

También hay *factores relacionados con el paciente* que pueden hacer imposible la prueba cutánea. Estos incluyen la imposibilidad de interrumpir medicaciones que interfieren con su interpretación, como el uso de antihistamínicos y antidepressivos tricíclicos.

Las limitaciones de los ensayos *in vitro*. Las pruebas *in vitro* son de utilidad clínica limitada en el diagnóstico de alergia a la penicilina. Ensayos de inmovilización ligada a enzimas (ELISA) para la IgE específica frente a la penicilina G, penicilina V, peniciloil, amoxicilina y ampicilina están disponibles comercialmente, pero los valores predictivos no están bien definidos. La sensibilidad de las pruebas *in vitro* de IgE específica de penicilina era 45% más baja en comparación con las pruebas cutáneas cuando se realizan en el ámbito académico⁶⁸⁻⁷⁰.

Históricamente, un resultado positivo en la prueba *in vitro* en el contexto de una historia sugerente de reacción se consideró adecuado para la presencia de una alergia mediada por IgE. Sin embargo, los resultados de un estudio cuestionan la utilidad de inmunoensayos *in vitro*. En una serie prospectiva de 150 pacientes con historia de alergia a la penicilina, se realizaron dos pruebas cutáneas y pruebas *in vitro* en ImmunoCAP, seguido de provocación oral si la prueba cutánea fuese negativa⁷¹. Cuatro pacientes tenían positivo en las pruebas *in vitro*, sin embargo, todos toleraron la provocación con amoxicilina, lo que demues-

TABLA 4. Guía para la toma de decisiones.:

1. PROBABLE reacción hipersensible tipo I a la penicilina.	2. PROBABLE reacción de hipersensibilidad de tipo IV a la penicilina.	3. POCO PROBABLE reacción de hipersensibilidad tipo I a la penicilina.	4. HISTORIA INDETERMINADA (vaga)
Uno o más de los siguientes síntomas \leq 1 h de administración de la primera dosis:	Uno o más de los siguientes síntomas $>$ 6 h después de la exposición a la penicilina (independiente del número de dosis).	Sin asociación temporal entre síntomas y exposición.	La asociación temporal entre la administración del fármaco y el inicio de los síntomas es vaga/desconocida.
Síntomas cutáneos: urticaria, prurito, enrojecimiento	Manifestaciones cutáneas de inicio tardío como erupción maculopapular, urticaria/angiodema, erupción no específica, prurito, enrojecimiento.	Exposición posterior al mismo medicamento sin reacción.	Historia vaga sin detalles (por ejemplo: etiqueta infantil de alergia a la penicilina).
Angiodema	Otras respuestas sistémicas, por ejemplo, FDE, DRESS, SIS/TEN, AGEP.	Los síntomas no sugieren una reacción inmunitaria (por ejemplo, dolor de cabeza, visión borrosa, síntomas GI aislados, etc.).	El paciente no está seguro si el inicio de los síntomas ocurrió después de la primera dosis o después de más de 1 dosis
Rinitis o rinoconjuntivitis	Otras HSR sistémicas raras (tipo II o III): hemofilia, nefritis intersticial aguda, vasculitis, etc.	Urticaria limitada.	Reacción adversa tras la administración de $>$ 1 medicamento simultáneamente.
Broncoespasmo (opresión en el pecho, SOB, sibilancias, tos, desaturación, cianosis).			Historia de alergia a penicilina de los padres o familiares.
Inestabilidad hemodinámica (presíncope, síncope, pérdida de conciencia, arritmia, convulsiones, paro cardíaco).			

tra que estas pruebas dan falsos positivos. Había seis pacientes positivos en la prueba cutánea (ninguno de los cuales fue ImmunoCAP-positivo), que no fueron provocados. Se encontraron que dan resultados falsos positivos con ImmunoCAP en el 26% de los pacientes con sospecha de alergia a la penicilina en una serie, y ello se atribuyó a una molécula clínicamente irrelevante⁷². Por lo tanto, un positivo en la prueba *in vitro* no es tan útil como se pensaba. Un resultado negativo en la prueba *in vitro* también es problemático porque carece del valor predictivo negativo que poseen las pruebas cutáneas⁷³⁻⁷⁵.

El test de activación de basófilos (TAB), que emplea la citometría de flujo, es otra prueba *in vitro* que se ha estudiado para el diagnóstico de alergia a penicilina y otras alergias a β -lactámicos. Sin embargo, el número muy limitado de publicaciones disponibles sugiere que esta prueba también es inferior a la prueba cutánea⁷⁶.

Provocación gradual. El test de provocación se refiere a la administración gradual de un medicamento a un paciente que se cree poco probable o con una historia vaga de alergia a la penicilina, que refiere alergia a la medicación⁷⁵. El desafío gradual no modifica la respuesta del paciente al

fármaco. Por lo tanto, los pacientes que toleran un medicamento durante la exposición gradual demuestran que no son alérgicos a ella. Se considera parte de la evaluación de un paciente con posible alergia a la penicilina porque es un método para confirmar la ausencia de la alergia.

Cuando la prueba cutánea de penicilina no está disponible, se considera apropiado una provocación gradual solo si la probabilidad de ser alérgico del paciente es baja (poco probable o indeterminada o vaga). Los ejemplos incluyen los siguientes casos:

- Los pacientes que tuvieron una reacción no peligrosa para la vida a la penicilina hace más de 10 años y no han sido reexpuestos posteriormente.
- Los pacientes con antecedentes vagos de reacción que carecen de cualquier característica que sugieren una alergia mediada por IgE (Tabla 3). Como se señaló anteriormente, los pacientes con historias vagas aún pueden tener verdaderas reacciones mediadas por IgE, por lo que se recomienda precaución.

Una provocación graduada lleva más riesgo que las pruebas cutáneas, por lo que se lleva a cabo solo en pacientes que tienen una necesidad actual de penicilinas o en un fu-

turo próximo o en los que están quedando sin opciones para el tratamiento antibiótico.

Por el contrario, si la historia de un paciente es vaga, pero hay algún elemento que sugiere una reacción mediada por IgE (por ejemplo, “*mi madre dijo que no podía respirar*”), entonces se justifica el enfoque más cauteloso de realizar una desensibilización rápida si no hay alternativas y suponiendo que las pruebas cutáneas no están disponibles⁷⁷⁻⁸⁴.

Una guía para tomar decisiones se basa en la **Tabla 4**.

Procedimiento. Una provocación gradual, sin un acceso intravenoso, se puede llevar a cabo con seguridad en un consultorio, aunque el personal debe estar preparado para tratar reacciones alérgicas potenciales, incluyendo anafilaxia. El ritmo del desafío y grado de precaución depende de la probabilidad de que el paciente pueda ser alérgico, la estabilidad clínica del paciente, la experiencia y el nivel de comodidad del médico con el procedimiento⁷⁵.

Cuando se realizan provocaciones graduadas para excluir reacciones alérgicas inmediatas, los pacientes deben **no** tratarse previamente con antihistamínicos o glucocorticoides, ya que estos agentes pueden enmascarar los primeros signos de una reacción alérgica. El tratamiento con medicamentos betabloqueantes debe ser suspendido 24 horas antes de la prueba, si es posible, ya que estos medicamentos pueden interferir con el tratamiento de la anafilaxia. Los pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, u otras enfermedades pulmonares deben ser controlados de manera óptima antes de someterse al estudio.

El estudio para excluir reacciones inmediatas se puede realizar en una variedad de maneras. En pacientes de bajo riesgo, la dosis inicial es generalmente 1/100 o 1/10 de la dosis completa. Dosis crecientes diez veces se administran cada 30 a 60 minutos hasta que se alcance la dosis terapéutica completa.

Como un ejemplo, una provocación graduada con penicilina podría realizarse de la siguiente manera, con dosis preparadas a partir de una suspensión oral estándar diluidas 100 y 10 veces:

- Penicilina V 5 mg, 50 mg y 500 mg, administrada por vía oral (VO) a intervalos de 30-60 minutos, o
- Amoxicilina 50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg cada 15 o 30 minutos VO^{75,86,87}.

Interpretación. Aunque simple en teoría, las provocaciones graduadas requieren experiencia para interpretarla correctamente. Una minoría de los pacientes desarrolla síntomas no específicos durante el procedimiento, que pueden imitar los síntomas de verdadera alergia⁷⁶. Más comúnmente, estos incluyen hormigueo perioral, prurito sin urticaria, la garganta y el malestar de labios, dolor de cabeza, taquicardia y náuseas. Estos pueden estar relacionados

con la ansiedad y una buena explicación acerca de la seguridad de los procedimientos puede ayudar a reducir la incidencia de estas reacciones no específicas.

Si el paciente desarrolla signos convincentes y síntomas consistentes con una reacción inmediata durante o poco después de la exposición graduada (a las pocas horas de haber recibido la dosis completa), los síntomas deben ser tratados adecuadamente y debe evitar penicilina en el futuro. Estos pacientes deben ser diagnosticados como alérgicos a la penicilina mediada por IgE. Si se requiere una penicilina en el futuro, se debe administrar a través de un protocolo de desensibilización.

Si solo se informan síntomas subjetivos, la repetición de la provocación incluyendo control con placebo y observaciones puede estar justificada. Estos pacientes deben ser manejados por un alergólogo.

Los pacientes con una provocación negativa aún pueden desarrollar reacciones tardías a la droga en cuestión, pero estas no suelen ser graves. Esto se puso de manifiesto en un estudio multicéntrico de 118 pacientes con historia positiva, que tenían ambas pruebas cutáneas negativas y provocaciones negativas con β -lactámicos y que fueron tratados posteriormente con un β -lactámico⁷⁷. El valor predictivo negativo de la evaluación fue 94 por ciento para cualquier tipo de reacción. Nueve pacientes experimentaron síntomas con la reexposición, todos los cuales fueron leves y tardíos (a partir de >1 hora después de la administración). Los síntomas incluyeron urticaria en cinco pacientes, exantema en tres y una reacción cutánea indefinida.

¿La alergia a penicilina se puede resolver y después volver a aparecer?

Una pregunta que surge ocasionalmente en pacientes en quienes se ha descartado alergia a la penicilina a pesar de una historia de reacción en el pasado, es si la alergia a la penicilina puede repetirse en el paciente si se le vuelve a administrar penicilina. Esto puede suceder, pero parece ser poco común. La administración intravenosa o intramuscular probablemente confiere un mayor riesgo de recurrencia.

OPCIONES PARA EL FUTURO DE TRATAMIENTO

Los pacientes en quienes se ha confirmado una reacción inmediata a la penicilina con las pruebas cutáneas (o porque la reacción fue presenciada y grabada en detalle) tienen dos opciones: evitar todas las penicilinas o desensibilización.

La evitación de todas las penicilinas. Los pacientes con reacciones inmediatas a las penicilinas deben evitar todas las penicilinas (es decir, incluyendo la amoxicilina, la am-

picilina y penicilinas semisintéticas más recientes, como nafcilina) en el futuro, a menos que una evaluación (incluyendo pruebas cutáneas) se lleve a cabo para definir otros medicamentos relacionados que se pueden administrar de forma segura a esa persona.

Uso de fármacos relacionados. Las cefalosporinas, los carbapenémicos y los monobactámicos comparten similitudes estructurales con las penicilinas.

Las cefalosporinas están más estrechamente relacionadas a las penicilinas. Entre los pacientes que son positivos a las penicilinas en la prueba cutánea, aproximadamente el 2% puede reaccionar a las cefalosporinas y algunas reacciones pueden ser anafilácticas. Los carbapenémicos también están relacionados, aunque el riesgo de reactividad cruzada con las penicilinas se ha estimado en <1%. Aunque estas tasas son bajas, las reacciones pueden ser graves y son evitables con una evaluación adicional. Por lo tanto, no recomendamos el uso de cefalosporinas o carbapenémicos en los pacientes que refieren alergia a la penicilina, sin por lo menos realizar algún tipo de evaluación para estratificar el riesgo.

Los monobactámicos (aztreonam) comparten algunas características estructurales con las penicilinas, pero no son clínicamente relevantes. **Por lo tanto, el aztreonam se puede administrar con seguridad a pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina.**

Desensibilización. Si un paciente con un pasado de reacción inmediata a la penicilina requiere tratamiento con una penicilina, porque no está disponible ningún otro antibiótico con la misma efectividad, entonces la desensibilización puede ser apropiada. La desensibilización con drogas es un procedimiento que temporalmente altera la respuesta inmune a la medicación y da como resultado la tolerancia a corto plazo, lo que permite al paciente con alergia inmediata recibir un curso sin interrupción de la medicación de forma segura. La desensibilización con drogas hace que las células cebadas no respondan a la droga en cuestión^{78,80,83}. La desensibilización con medicamento es efectiva siempre y cuando el paciente esté recibiendo el medicamento, aunque la sensibilidad del paciente regresa poco después de que el fármaco se elimina del cuerpo. Es importante asegurar que el paciente entienda que la desensibilización es temporal y que la alergia está todavía presente.

Entre todos los antibióticos, la desensibilización a la penicilina está más apoyada por el mayor número de evidencias publicadas.

La desensibilización puede ser realizada por vía oral, intravenosa o subcutánea. La vía oral se prefiere si es factible, ya que se piensa que es más seguro que la administración parenteral. Sin embargo, la desensibilización se realiza a me-

nudo en pacientes hospitalizados que requieren medicamentos parenterales, ya que es en este contexto que los pacientes por lo general se encuentran con pocas opciones para la terapia.

Indicaciones. La desensibilización debe ser considerada en pacientes que han demostrado (por la prueba cutánea positiva o pruebas *in vitro*) o se sospecha fuertemente una alergia a la penicilina inmediata, mediada por IgE, y para los cuales no existen antibióticos alternativos aceptables.

Contraindicaciones. La desensibilización no debe intentarse en pacientes con antecedentes de reacciones con formación de ampollas, como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (NET), ya que incluso pequeñas dosis del fármaco pueden inducir reacciones progresivas graves. Tampoco es apropiado para los pacientes con antecedentes de anemia hemolítica o nefritis intersticial, ya que estas reacciones dependen de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) y no pueden ser “insensibles” por este método.

Problemas de seguridad. Las desensibilizaciones deben ser realizadas exclusivamente por especialistas en alergias, ya que la experiencia es esencial en el manejo del paciente. El principal riesgo durante un procedimiento de desensibilización es el de una reacción inmediata recurrente. La mayoría de las reacciones son leves y menos graves que la reacción inicial del paciente, aunque se producen reacciones significativas, incluyendo anafilaxis.

En manos expertas, la desensibilización es segura y eficaz. La desensibilización se realiza generalmente en el hospital, y con frecuencia en la Unidad de Cuidados Intensivos, ya que es fundamental contar con el personal y los equipos adecuados para tratar la anafilaxia. Sin embargo, la desensibilización oral a la penicilina ha sido realizada por especialistas en alergias en el ámbito ambulatorio. La desensibilización con penicilina también se ha realizado de forma segura en mujeres embarazadas^{82,83}. No sabemos de muertes publicadas resultantes de procedimientos fallidos de desensibilización a la penicilina.

El cuidado posdesensibilización. Los efectos de la desensibilización con drogas para las reacciones inmediatas son temporales, como se mencionó anteriormente por lo que después de que el fármaco se elimina del cuerpo, se debe continuar con la evitación. Si se necesita una penicilina de nuevo, se debe dar por desensibilización (si es necesario en el futuro próximo), o si han transcurrido muchos años, el paciente debe ser reevaluado para determinar si la alergia todavía está presente⁸⁴.

NECESIDADES INSATISFECHAS E INVESTIGACIÓN FUTURA⁸⁸⁻⁹⁶

- Realizar estudios epidemiológicos en nuestra la población para determinar, a β -lactámicos, incidencia y prevalencia de alergias en el Paraguay y su relación con la edad, sexo, comorbilidades, anafilaxia e incidencias y reacciones cutáneas severas.
- Realizar estudios económicos de salud para evaluar el costo y la complejidad de las recomendaciones de las pruebas, la probabilidad de que se realicen las pruebas según lo recomendado y los métodos más eficaces para evitar etiquetar de alérgico a β -lactámicos a los que no lo son.
- Determinar si existe una conexión directa o indirecta entre el estado de atopia y las reacciones de hipersensibilidad a los β -lactámicos.
- Determinar si algún alimento específico o alergias ambientales están asociadas con reacción de hipersensibilidad a β -lactámicos.
- Determinar estrategias de prueba de reacciones de hipersensibilidad a fármacos globales óptimas sobre la base de la historia clínica y la epidemiología local de las reacciones de hipersensibilidad.
- Determinar el conjunto óptimo de reactivos de *prick test*, concentraciones y criterios para resultados positivos del mismo en base a la historia clínica y la epidemiología local de las reacciones de hipersensibilidad.
- Determinar los protocolos óptimos de pruebas de provocación sobre la base de la historia clínica y la epidemiología local de reacciones de hipersensibilidad a β -lactámicos.
- Determinar protocolos de prueba de parches óptimos para uso en reacciones cutáneas severas.
- Determinar si alguna comorbilidad afecta significativamente los resultados de las pruebas de provocación.
- Realizar grandes estudios multicéntricos con pacientes bien caracterizados en situaciones de la vida real.
- Determinar la relación costo-beneficio para cualquier protocolo de prueba propuesto, considerando la utilización futura en la atención médica.
- Desarrollar un enfoque estándar para “tratar” con β -lactámicos las reacciones no inmediatas leves.
- Desarrollar un enfoque estándar para desensibilizar a los pacientes con reacción inmediata a β -lactámicos.

RESUMEN Y GRADO DE RECOMENDACIONES

- Esta guía aborda las reacciones alérgicas inmediatas y no inmediatas a la penicilina y a los β -lactámicos.
- Hasta el 20% de las muertes por anafilaxia relacionada

con las drogas en Europa y hasta el 75% en los Estados Unidos son causadas por la penicilina. (C)

- Los cursos repetidos son más sensibilizadores que un solo curso prolongado. (C)
- La investigación de reacciones alérgicas requiere un conocimiento detallado de la química estructural de los β -lactámicos. (B)
- La investigación de una reacción mediada por IgE a la penicilina involucra pruebas de escarificación en la piel y, en caso negativo, pruebas de provocación. (B)
- La lectura demorada de las pruebas cutáneas intradérmicas o las pruebas de parches se utiliza para detectar reacciones mediadas por células T a la penicilina y a los β -lactámicos. (C)
- Las pruebas cutáneas no son positivas en IgG, IgM o reacciones mediadas por complejos inmunes. (B)
- Los inmunoensayos son menos útiles que las pruebas cutáneas para el diagnóstico de la sensibilidad a la penicilina mediada por IgE. (C)
- Es probable que las pruebas de parches sean seguras y que sean útiles para evaluar a pacientes con reacciones cutáneas graves, como SJS/TEN, DRESS y AGEP. Las pruebas intradérmicas pueden considerarse en casos seleccionados, pero solo en unidades especializadas después de una cuidadosa evaluación de riesgos. (D)
- Los pacientes con antecedentes familiares, pero sin antecedentes personales de alergia a la penicilina, no requieren investigación. (D)
- Las pruebas cutáneas deben realizarse con determinantes de penicilina mayores y menores disponibles en el mercado, bencilpenicilina y amoxicilina, y también incluyen el índice β -lactámico. (B)
- La IgE puede dirigirse al anillo central y/o a la cadena lateral de la molécula β -lactama. El reconocimiento inmunológico de la cadena lateral es particularmente relevante para las reacciones de cefalosporina y amoxicilina. (C)
- El valor predictivo negativo de las pruebas cutáneas para los determinantes de la penicilina es más bajo de lo que se creía anteriormente. (B) Por lo tanto, si las pruebas cutáneas son negativas, se requiere un desafío controlado. (B)
- El valor predictivo positivo de la prueba de la piel a la penicilina se estima en aproximadamente el 50%. (B)
- Se debe considerar la desensibilización si existe un requisito absoluto para un β -lactámico específico en presencia de pruebas cutáneas positivas o pruebas de provocación. (B)
- Las personas con una prueba cutánea positiva a una aminopenicilina, pero las pruebas cutáneas negativas a los determinantes de la penicilina probablemente estén sensibilizadas a la cadena lateral de la aminopeni-

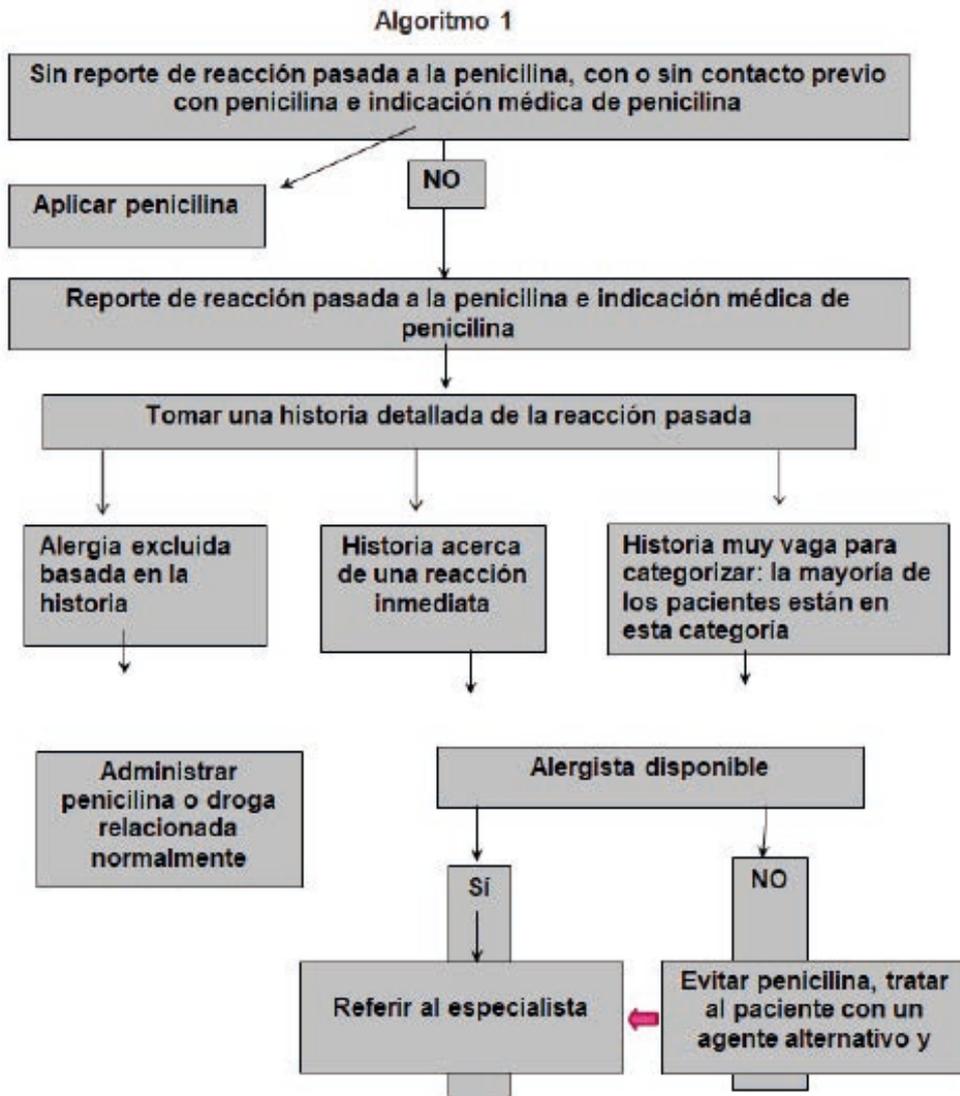


Figura 3. Algoritmo 1. Para médicos no alergólogos.

- Si se requiere una cefalosporina en un paciente con un historial clínico de alergia a la penicilina y pruebas cutáneas positivas, el paciente debe someterse a una prueba cutánea con una cefalosporina con una cadena lateral diferente y, si es negativo, debe realizarse una prueba de provocación para excluir la alergia específica a la cefalosporina. (D)
- Si se requiere penicilina en un paciente con historial clínico de alergia a las cefalosporinas, se deben realizar pruebas cutáneas con penicilinas y, si son negativas, pruebas de provocación para excluir la alergia a la penicilina. (B) Si las pruebas cutáneas son positivas, se

puede considerar la posibilidad de evitar o desensibilizar la penicilina. (B)

- Si un paciente requiere una cefalosporina con una reacción previa, se deben realizar pruebas cutáneas a penicilinas y la cefalosporina requerida para establecer si la sensibilización es del núcleo o la cadena lateral de β -lactama. (B) Esto debe ir seguido de una prueba de provocación para excluir alergia o desensibilización si el paciente es alérgico. (D)

En base a todo lo expuesto anteriormente nuestro grupo de trabajo propone estos dos algoritmos de manejo para pacientes que refieren alergia a penicilina. El **Algoritmo 1** es para los médicos no especialistas, que muchas veces se encuentran en la necesidad de resolver un caso clínico y no tiene especialistas alergólogos en su comunidad.

Algoritmo 2 - Para Alergólogos

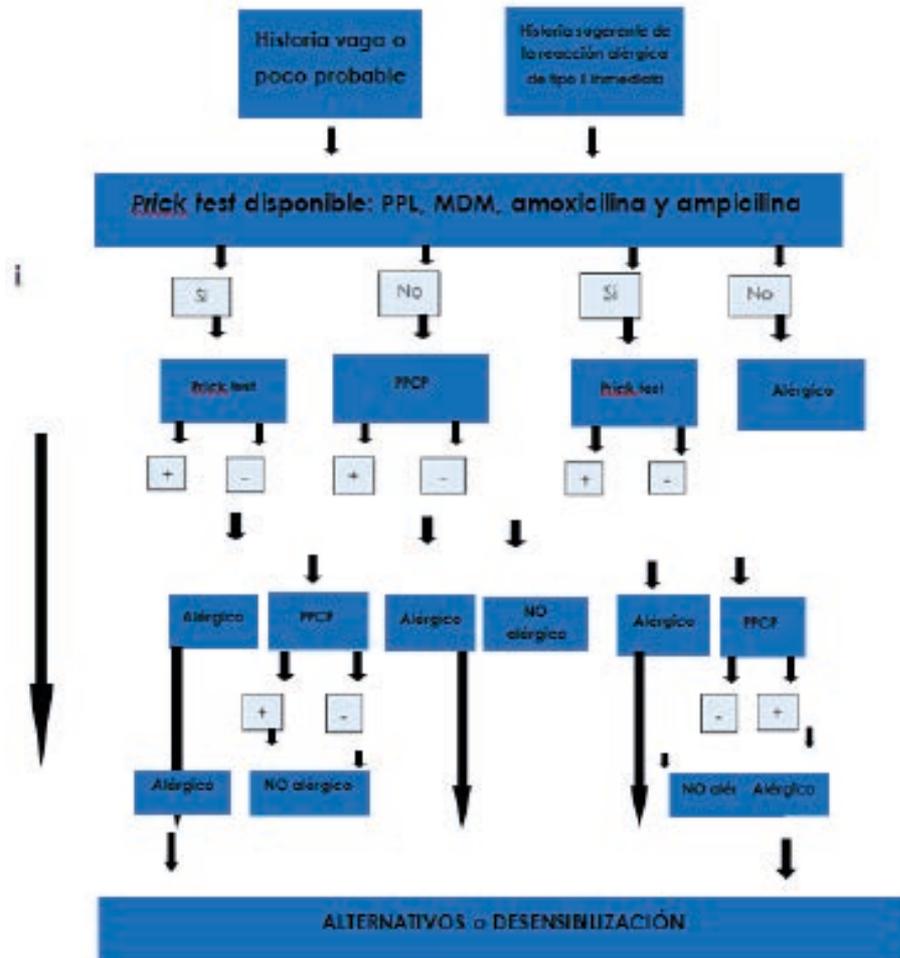


Figura 4. Algoritmo 2. Para alergólogos. PPCP: prueba de provocación controlada y progresiva o test de provocación a drogas. Si el prick test es (-) a la penicilina, proponemos investigar las amino penicilinas también, de tal forma que el paciente tenga un resultado de todas las penicilinas.

El **Algoritmo 2** es para alergólogos, especialmente de los hospitales de referencia, donde el tiempo y los recursos permitirían hacer lo planteado por este grupo de trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Vigilancia Farmacológica Internacional. Función del Hospital. Series de informes técnicos 425. Ginebra 1969.
2. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospital. El farmacéutico y la farmacovigilancia en el Hospital. Barcelona 1984.
3. Basomba A, Planells C. Alergia Medicamentosa. Introducción y delimitación del concepto. En: Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid: Ed. Luzán S.S.A. de Ediciones; 1992. p. 28.
4. Caramasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. JAMA 1974; 228: 713-4.
5. Up-to-date. Werner J Pichler, MD. (fecha de última actualización:

- agosto 2015). Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/drug-allergy-classification-and-clinical-features?source=search_result&search=alergia+a+drogas&selectedTitle.
6. Muszkat M. Interethnic differences in drug response: the contribution of genetic variability in beta adrenergic receptor and cytochrome P4502C9. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82:215.
 7. Dern RJ, Beutler E, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine V. Primaquine sensitivity as a manifestation of a multiple drug sensitivity. *J Lab Clin Med* 1981; 97:750.
 8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200.
 9. Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:15-31.
 10. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Nomenclatura revisada para la alergia para uso global: Informe del Comité de Revisión de la nomenclatura de la Organización Mundial de Alergia, octubre de 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832.
 11. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY-H. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 423-424.
 12. Park BK, Naisbitt DJ, Demoly P. Drug hypersensitivity. In: Holgate S, Church M, Broide D, Martinez F, editors. *Allergy*. New York: Elsevier Ltd, 2012: 321-330.
 13. Vervloet D, Durham S. Adverse reaction to drug. *BMJ* 1998; 316: 1511-4.
 14. Demoly P, Romano A. Update on Beta-Lactam Allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5:9-14.
 15. Aparecida T, Nagao-Dias, Barros-Nunes P, Helena LL, Coelho, Dirceu Solé. Allergic drug reactions. *J Pediatr* 2004; 80: 259-66.
 16. Acero S, Tabar AL, Garcia BE, Echechipia S, Olaguibel JM, Anafialaxia: diagnóstico etiológico. *Alergol Inmunol Clin* 1999; 14: 133-7.
 17. Fernandez Rivas M. Food Allergy in Alergológica 2005. *J Investig Allergol Clin Inmunol* 2009; 19 Supl 2: 37-44.
 18. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergy services: Alergológica 2005. *J Investig Allergol Clin Inmunol*. 2009; 19 Supl 45-50.
 19. Senet C. Alergia a fármacos. Despejando Dudas en Alergología. Madrid: Ergon; 2013; p 113-142.
 20. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160:2819.
 21. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:790.
 22. Park M, Markus P, Matesic D, Li JT. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:681.
 23. Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:76.
 24. Sogn DD, Evans R 3rd, Shepherd GM, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152:1025.
 25. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993; 270:2456.
 26. Jost BC, Wedner HJ, Bloomberg GR. Elective penicillin skin testing in a pediatric outpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:807.
 27. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet* 1991; 337:1308.
 28. Napoli DC, Neeno TA. Anaphylaxis to benzathine penicillin G. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2000; 14:329.
 29. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, et al. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013; 68:929.
 30. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001; 161:15.
 31. Levine B. Immunological mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases in man. *N Engl J Med* 1966; 275: 1115-25.
 32. Geller M, Malaman MF, Chavarria ML, et al. Alergia a penicilina: conducta alergológica Penicillin allergy: practice parameters. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2006; Vol. 29, 5: 194-200.
 33. Malaman MF, Teixeira Rodrigues A, Morelo Félix A, Pádua de Menezes U, et al. Recomendações para o diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediatas aos antibióticos beta-lactâmicos Recommendations for the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2011;34(6):257-62:
 34. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60:339.
 35. Kim JE, Kim SH, Kim JH, et al. A case of piperacillin-induced occupational anaphylaxis: detection of serum IgE to piperacillin-HSA conjugate. *J Korean Med Sci* 2011; 26:682.
 36. Díaz Angulo S, Szram J, Welch J, et al. Occupational asthma in antibiotic manufacturing workers: case reports and systematic review. *J Allergy (Cairo)* 2011; 2011:365683.
 37. Kwon HJ, Kim MY, Kim HO, Park YM. The simultaneous occurrence of contact urticaria from sulbactam and allergic contact dermatitis from ampicillin in a nurse. *Contact Dermatitis* 2006; 54:176.
 38. Jiménez I, Antón E, Picáns I, et al. Occupational asthma specific to amoxicillin. *Allergy* 1998; 53:104.
 39. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagents of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969; 35:445.
 40. Levine Bb, Ovary Z. Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. III. The N-(D-alpha-benzylpenicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G. *J Exp Med* 1961; 114:875.
 41. Parker CW, Shapiro J, Kern M, Eisen HN. Hypersensitivity to penicillic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. *J Exp Med* 1962; 115:821.
 42. Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:475.
 43. Vega JM, Blanca M, García JJ, et al. Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 1994; 49:317.
 44. Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up. *Allergy* 2002; 57:1151.
 45. Macy E, Richter PK, Falkoff R, Zeiger R. Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:586.
 46. Park MA, Matesic D, Markus PJ, Li JT. Female sex as a risk factor for penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:54.
 47. Fox SJ, Park MA. Penicillin skin testing is a safe and effective tool for evaluating penicillin allergy in the pediatric population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:439.
 48. Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:313.
 49. Mendelson L, personal communication.
 50. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, et al. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1314.

51. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, et al. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64:249.
52. Moss RB, Babin S, Hsu YP, et al. Allergy to semisynthetic penicillins in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984; 104:460.
53. Fernandez-Rivas M, Perez Carral C, Cuevas M, et al. Selective allergic reactions to clavulanic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:748.
54. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:502.
55. Stember RH. Prevalence of skin test reactivity in patients with convincing, vague, and unacceptable histories of penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26:59.
56. Wong BB, Keith PK, Wasserman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:169.
57. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:195.
58. Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998; 132:137.
59. Adkinson NF Jr, Thompson WL, Maddrey WC, Lichtenstein LM. Routine use of penicillin skin testing on an inpatient service. *N Engl J Med* 1971; 285:22.
60. Van Dellen RG, Gleich GJ. Penicillin skin tests as predictive and diagnostic aids in penicillin allergy. *Med Clin North Am* 1970; 54:997.
61. Kalogeromitros D, Rigopoulos D, Gregoriou S, et al. Penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing in daily practice. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:157.
62. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, et al. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:171.
63. Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:918.
64. Picard M, Paradi L, Bégin P, et al. Skin testing only with penicillin G in children with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113:75.
65. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:329.
66. Puchner TC Jr, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:24.
67. Kwan T, Lin F, Ngai B, Loeb M. Vancomycin use in 2 Ontario tertiary care hospitals: a survey. *Clin Invest Med* 1999; 22:256.
68. Cieslak PR, Strausbaugh LJ, Fleming DW, Ling JM. Vancomycin in Oregon: who's using it and why. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:557.
69. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000; 9:722.
70. Frigas E, Park MA, Narr BJ, et al. Preoperative evaluation of patients with history of allergy to penicillin: comparison of 2 models of practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:651.
71. Romano A, Di Fonso M, Papa G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995; 50:113.
72. Patriarca G, Schiavino D, Romano A, et al. Status of patch and other skin tests in diagnosis of systemic penicillin allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1987; 15:1.
73. Macy E, Goldberg B, Poon KY. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:136.
74. Johansson SG, Adédyon J, van Hage M, et al. False-positive penicillin immunoassay: an unnoticed common problem. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:235.
75. Bursztyn R., Mathov E. Archivos Argentinos de Pediatría 1971; tomo LXXIX:103-105
76. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1768.
77. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:425.
78. Liccardi G, Senna G, Russo M, et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14:104.
79. Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:314.
80. Stark BJ, Earl HS, Gross GN, et al. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:523.
81. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, et al. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:275.
82. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:500.
83. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312:1229.
84. Chisholm CA, Katz VL, McDonald TL, Bowes WA Jr. Penicillin desensitization in the treatment of syphilis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1997; 14:553.
85. Guía de actuación en Anafilaxia: GALAXIA 2016. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, et al. SEIAC. Edita: ESMON PUBLICIDAD, S.A. DL: B 19130-2016. ISBN: 978-84-944681-8-6.DOI: 10.18176/944681-8-6
86. Bierman CW, Pierson WE, Zeitz SJ, Hoffman LS, VanArsdel PP Jr. Reactions associated with ampicillin therapy. *JAMA* 1972; 220:1098-100.
87. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in re-treated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007; 62:42-6
88. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fel-lay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:218-22.
89. Rebelo GE, Fonseca J, Araujo L, Dem-oly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:191-8.
90. Orhan F, Karakas T, Cakir Met al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:82-5.
91. Lange L, Koningsbruggen SV, Riet-schel E. Questionnaire-based survey of lifetime prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:634-8.
92. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:521-7
93. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:411-8.
94. Rallis E, Balatsouras DG, Kouskoukis C, Verros C, Homsioglou E. Drug eruptions in children with ENT infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:53-7.
95. Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009; 64:229-33.
96. Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, Smith H, Gorodischer R. Beta lactam allergy and resensitization in children with suspected beta lactam allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:726-30.

Anexos

TABLA 5. Concentraciones de prueba no irritantes para antibióticos betalactámicos.

Fármaco	SPT	IDT	PT
Penicilloyl-poly-L-lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	NA
Minor determinant mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	NA
Benzylpenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

SPT: skin prick test. IDT: intradermal test. PT: patch test.

K Brockow, L H Garvey, W Aberer, et al., ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013 Jun;68(6):702-12. doi: 10.1111/all.12142. *Epub* 2013 Abr 25.

FORMATO DE HISTORIA CLÍNICA PARA ALERGIA A PENICILINA

- Agente/s asociado/s a la reacción y la indicación para su uso (para asegurarse de que el agente coincide con la indicación).
- ¿Cuánto tiempo hace de la reacción?
- ¿Ha tolerado el fármaco sospechoso previamente?
- Período de latencia (tiempo transcurrido) entre la toma del fármaco (la última dosis recibida) y la aparición de síntomas.
- Dosis y vía de administración del o los medicamentos sospechosos de haber sido la causa de la reacción.
- Signos y síntomas que presentó el paciente (marcar en la tabla los signos y síntomas presentados por el paciente).
- Tratamiento de rescate utilizado para paliar los síntomas presentados durante la reacción y la respuesta a ese tratamiento (incluyendo la duración de la reacción).
- Qué medicación alternativa ha utilizado posterior al episodio

BROMHEXINA. UN PASO MÁS EN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CONTRA COVID-19

Bromhexine. One more step in the therapeutic strategy against COVID-19

Héctor Carvallo¹, Roberto Hirsch²

RESUMEN

La repentina aparición de la pandemia de COVID-19 puso en jaque a la comunidad médica internacional y a la humanidad toda. Nuestro protocolo I.D.E.A. (ivermectina, dexametasona, enoxaparina y aspirina) ha mostrado una tendencia muy efectiva, avalada por los datos estadísticos. No obstante, el descubrimiento de nuevas formas de atacar al virus abren formas impensadas de interacción medicamentosa, algunas inaccesibles desde el punto de vista de los costos sanitarios masivos. Proponemos el agregado de bromhexina, que no incide en el bajo costo inicial del protocolo I.D.E.A., pero suma recursos ante la pandemia.

Palabras claves: COVID-19, bromhexina, TMPRSS2.

ABSTRACT

The sudden appearance of the COVID-19 pandemic sent the international medical community and humanity off balance. Our I.D.E.A. protocol (ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin) has shown a very effective trend, supported by statistical data. However, the discovery of new ways to attack the virus opens unthinkable forms of drug interaction; some of them are inaccessible from the point of view of massive healthcare costs. We propose the addition of bromhexine, which does not affect the low initial cost of the I.D.E.A. protocol, but adds resources to the fight against the pandemic.

Key words: COVID-19, bromhexin, TMPRSS2.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2020;51(3):117-124

MARCO CONCEPTUAL

A finales de diciembre de 2019, se reportó en la ciudad china de Wuhan la incidencia de cuadros de neumonía atípica de causa desconocida¹.

Dicha especie fue denominada SARS-CoV-2 por su similitud estructural con el SARS-CoV, haciéndolas prácticamente superponibles entre sí.

La única porción significativamente distinta es un dominio de unión a furina en la proteína S de SARS-CoV-2, el cual se ha especulado podría expandir el tropismo o incrementar la transmisión del virus, en comparación del SARS-CoV de 2003.

Una de las porciones más conservadas de la proteína es el dominio de unión a receptor (RBD), el cual presenta una afinidad mayor a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) en comparación con SARS-CoV^{2,3}.

Este receptor funcional se encuentra en diversos tejidos, incluyendo epitelio alveolar del pulmón, mucosa rinorofaríngea, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal y epitelio del intestino delgado, y explica en gran medida la presentación clínica de los pacientes con COVID-19.

Además, se ha comprobado también la afinidad del COVID-19 con un segundo receptor, el TMPRSS2.

Su expresión parece explicar la mayor incidencia de casos severos en varones, principalmente aquellos con alopecia androcronogenética (**Figura 1**).

El compromiso de órganos con mucha menor concentración de estos receptores (p. ej.: SNC) demuestra, mínimamente, que hay otra(s) forma(s) de acción deletérea.

El período de incubación del virus se ha calculado en 5,1 días (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 4,5-5,8 días), y se sabe que el 97,5% de los pacientes tendrán síntomas a los 11 días (IC95%: 8,2-15,6 días).

Las manifestaciones clínicas se detallan en la **Figura 2**⁴⁻⁹.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudios de laboratorio, los que se pueden realizar en una gran variedad de muestras biológicas.

Las muestras de lavado broncoalveolar mostraron la mayor sensibilidad (93%).

Se reporta una sensibilidad del 91% en muestras de saliva, seguidas por las del esputo (72%), hisopados nasales (63%), biopsia por cepillado con fibrobroncoscopio (46%), hisopados faríngeos (32%), heces (29%) y, por último, sangre (1%).

1. Profesor Medicina UAI y UM; Ex Profesor Adjunto Medicina UBA; Coordinador Académico Hospital A.A.Eurmekián (Ezeiza).

2. Director Carrera de Especialista en Infectología, Sede Hospital Muñiz UBA; Ex Profesor Regular Titular de Infectología UBA; Jefe Departamento Infecciosas, Hospital F.J. Muñiz (CABA).

Correspondencia: Héctor Carvallo. hymcarvallo@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 05/2020 | Aceptado: 07/2020

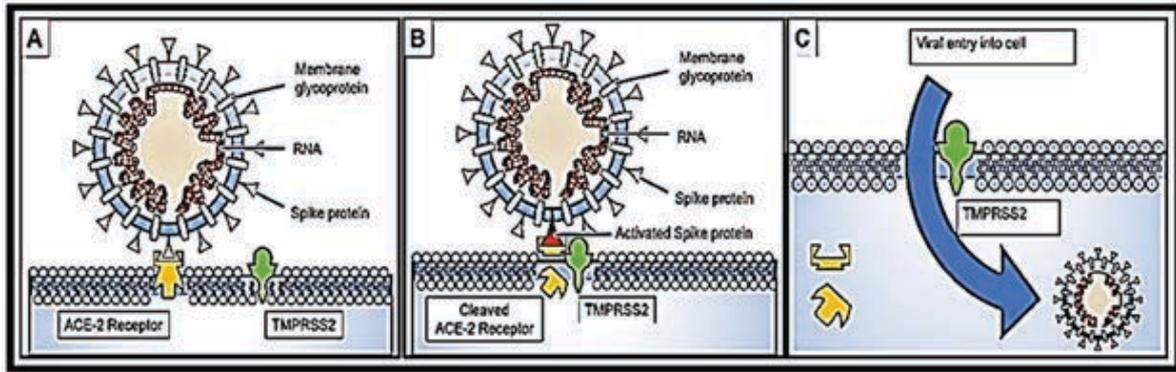


Figura 1. Mecanismo de ingreso del COVID a la célula huésped y posteriormente al núcleo de la misma.

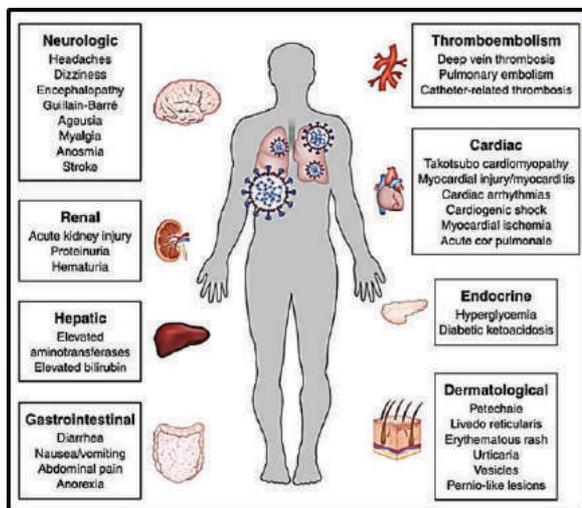


Figura 2. Manifestaciones por COVID-19; considerar la conjuntivitis flictenular como signo de mal pronóstico.

DILEMA ACTUAL ENTRE LA METODOLOGÍA TRADICIONAL Y EL “FRENTE DE BATALLA”:

Las crisis importantes a menudo revelan las normas ocultas del sistema científico, haciendo públicas las prácticas bien conocidas dentro de la ciencia. El brote de COVID-19 expone una verdad incómoda sobre la ciencia: el actual sistema de comunicación académica no satisface las necesidades de la ciencia y la sociedad.

Más específicamente, la crisis pone de manifiesto dos ineficiencias en el sistema de investigación: el valor predeterminado de la ciencia cerrada y el énfasis excesivo en las publicaciones de elite, independientemente del contexto y las consecuencias de la investigación.

Wellcome Trust calificó al coronavirus como una “amenaza importante y urgente para la salud global” y pidió a “investigadores, revistas y patrocinadores que se aseguren de que

los resultados de la investigación y los datos relevantes sobre este brote se compartan rápida y abiertamente para informar la respuesta a la salud pública y así ayudar a salvar vidas”. Los firmantes de esta declaración se comprometieron a hacer que todos los datos e investigaciones sobre el brote se abrieran de inmediato: en repositorios de *preprints* para aquellos artículos que no hubieran sido revisados por pares y en plataformas de revistas para aquellos ya revisados. Este paso positivo no llega a cubrir las necesidades del público científico y, peor aún, no reduce la permanente pérdida de vidas que la pandemia produce.

La pandemia de COVID-19 representa la mayor crisis de salud pública mundial de esta generación y, potencialmente, desde el brote de influenza pandémica de 1918.

La velocidad y el volumen de ensayos clínicos lanzados para investigar posibles terapias para COVID-19 destacan la necesidad y capacidad de producir evidencia de alta calidad, incluso en medio de una pandemia.

No se ha demostrado, hasta la fecha, la efectividad de las terapias.

EVIDENCIAS (O FALTA DE ELLAS) EN LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS ENSAYADAS HASTA AHORA

No existe, al momento de redactar estas líneas, un tratamiento que se haya erigido como eficaz contra el COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

La hidroxicloroquina se considera un fármaco antirreumático. Su síntesis se obtiene a partir de la quinidina y esta de la quinina; las dos últimas son fármacos antipalúdicos, cuyos primeros usos se remontan al imperio incaico. Puede disminuir el dolor y la hinchazón de la artritis, prevenir el daño articular y reducir el riesgo de discapacidad a largo plazo. No está claro por qué la hidroxicloroquina es eficaz en el tratamiento de enfermedades autoinmunes; se cree que interfiere en la modulación del sistema inmunológico.

Un metaanálisis de los 142 ensayos llevados a cabo desde su propuesta de uso en la pandemia hasta el 14/4/2020 demostró que la hidroxiquina no evidenció efectos beneficiosos^{10,11}.

Por el contrario, su característica arritmógena, sumada a que la mayoría de los primeros pacientes eran de edad avanzada (propensos a las arritmias cardíacas) y a que en los casos de neumonía se la asociaba a un macrólido (azitromicina), también arritmógeno, concluyeron por descartarla del escaso arsenal terapéutico existente.

KALETRA

Kaletra contiene dos medicamentos usados contra el HIV: iopinavir y ritonavir. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por el HIV en adultos y niños mayores de 14 días de vida. Se utiliza siempre asociado a otros antirretrovirales en tomas diarias, y se cree que también reduce el riesgo de transmisión del HIV al descender la carga viral.

Kaletra puede causar efectos secundarios graves, potencialmente mortales, entre ellos, trastornos del hígado, pancreatitis, arritmias cardíacas, reacciones alérgicas graves e interacciones medicamentosas^{12,13}.

Entre sus efectos secundarios considerados “menores” se hallan el dolor abdominal intenso y la alteración del ritmo evacuatorio, diarrea. Ambos son parte de la signosintomatología observada en el período de estado de la infección por COVID-19, y su exacerbación inducida por la medicación puede llegar a impedir su uso.

Además, no existe, a la fecha, ningún estudio que con rigor científico (universo de estudio extenso, comparación con otros fármacos y no con placebo) demuestre su eficacia en esta pandemia.

REMDESIVIR

Es un análogo de nucleótido experimental, del cual se cree que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad por el virus del Ébola¹⁴. Se han publicado estudios abiertos sobre su uso compasivo, cuyos resultados deben interpretarse con cautela, dado que la recopilación de datos en un programa de uso compasivo es limitada, el tamaño de la cohorte analizada es pequeño, no existe un grupo de control aleatorizado y el tiempo del seguimiento de los pacientes es corto.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio incluye 237 pacientes (158 tratados con remdesivir y 79 tratados con placebo) con infección grave. La variable principal usada fue “tiempo hasta mejoría clínica”. En este estudio, remdesivir no mostró diferencia frente a placebo en el tiempo hasta la mejoría clínica (*hazard ratio* [HR]=1,23; IC95%: 0,87-1,75).

Entre sus efectos secundarios, destacan:

- Reacción inmediata a la infusión, con síntomas tales como hipotensión, náuseas, vómitos, sudoración, escalofríos y temblores.
- Reacción alérgica grave, cuyos síntomas incluyen erupción cutánea, picazón/inflamación (especialmente en la cara/lengua/garganta), mareos intensos y disnea.

TOCILIZUMAB Y OTROS AGENTES BIOLÓGICOS

El tocilizumab (TCZ) es un medicamento biológico aprobado para tratar la artritis reumatoide (AR) en adultos, la artritis reumatoide juvenil (ARJ) poliarticular y la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en niños. TCZ es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6.

Los medicamentos biológicos son artificiales y se fabrican por medio de técnicas de ingeniería genética¹⁵. Se los utiliza para suprimir el sistema inmunitario en las enfermedades autoinmunes.

Aunque están en marcha numerosos ensayos clínicos, en los que se está evaluando la eficacia y seguridad de TCZ y otros fármacos similares para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados.

No se recomienda el uso de TCZ (o similares) en caso de:

- Valores de AST/ALT superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad.
- Neutrófilos <500 células/mm³.
- Plaquetas <50.000 células/mm³.
- Sepsis documentada por otros patógenos, no por SARS-CoV-2.
- Presencia de comorbilidades que puedan predecir mal pronóstico.
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal.
- Infección cutánea en curso (p. ej.: piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico).

Las reacciones adversas más graves identificadas en los tratados con TCZ fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia y/o trombocitopenia, riesgo de sangrado y daño hepático.

INTERFERÓN BETA-1B E INTERFERÓN ALFA-2B

Aunque se están realizando ensayos clínicos donde se está evaluando la eficacia y seguridad de los interferones de tipo I para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. Es más, existen evidencias recientes que muestran cómo el interferón es capaz de aumentar la expresión de ECA2 en células epiteliales humanas, lo cual puede favorecer la mala evolución de la infección¹⁶.

SUERO Y/O PLASMA DE CONVALECIENTES

El uso de suero y plasma fresco datan desde los albores del siglo XX. Es indudable el beneficio del suero antiofídico

dado que, a pesar de su corta vida media, ésta excede la de la toxina inoculada por las víboras.

Del mismo modo, el plasma fresco ha sido un excelente aporte de factores de coagulación K dependientes, en los pacientes con insuficiencia hepática. En ellos, a diferencia del caso anterior, la persistencia del daño funcional hepático hace inviable su uso prolongado.

La administración de sueros heterólogos (p. ej.: equinos) fue útil para el tratamiento precoz de clostridios (*Clostridium tetani*), pero su uso se abandonó cuando se obtuvieron inmunoglobulinas sintéticas, lo cual reducía los efectos adversos de aquellos.

En el mejor de los casos, el suero y/o plasma tiene una duración muy limitada¹⁷.

Si es una premisa fundamental para el éxito terapéutico la aplicación precoz del tratamiento, esto aleja la posibilidad de usar suero y/o plasma en todos los casos leves.

PROTOCOLO I.D.E.A.

Nosotros proponemos el uso de ivermectina vía oral, asociada a corticoides, aspirina y/o enoxaparina, ajustados según la severidad del cuadro clínico a tratar.

Sería redundante explicar las indicaciones y los mecanismos de acción de la aspirina, la enoxaparina y la dexametasona, los cuales son harto conocidos y documentados. Valga, sí, enfatizar que los dos primeros están orientados a prevenir (la aspirina) o a corregir (la enoxaparina), el estado de hipercoagulabilidad. Y que la dexametasona está indicada como inmunomodulador, a fin de frenar la hiperinflamación. Y que estos dos procesos (hipercoagulabilidad e hiperinflamación) son los responsables de la severidad y la letalidad de la infección por COVID-19.

En lo referente a la ivermectina, debemos extendernos más. La ivermectina es un antiparasitario (endodectocida) es decir con propiedades nematocida y ectoparasiticidas.

Es una lactona macrocíclica que se deriva de las avermectinas, grupo de agentes antiparasitarios endodectocidas y sumamente activas, aisladas por fermentación del microorganismo del suelo *Streptomyces avermitilis*.

Fue descubierta en 1960 en Japón por el microbiólogo Satoshi Omura, del instituto Kitasato, y luego (1981) enviado a Merck & Co., NJ. USA, donde el Dr. William C. Campbell inicia los estudios que permiten ser comercializada para uso animal a comienzos de los años ochenta. Ambos recibieron el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 2015.

En 1985 los franceses demostraron su utilidad en oncocercosis, en África. Fue aprobada en 1997 por la FDA para estrogiloidosis en dosis única de 200 g/kg y en escabiosis costrosa (sarna noruega) en pacientes afectados de SIDA en dosis de 200 g/kg, cada semana por 2 semanas. Está siendo usada en 90 países.

Una vez que la ivermectina ha sido absorbida después de la administración oral o sistémica, es generalmente transportada rápidamente al hígado.

El hígado y el tejido adiposo pueden almacenar la droga, liberándola lentamente para producir un efecto sostenido. Tiene un tiempo máximo de concentración de 2,7 a 4,3 horas y una vida media de 28 horas. La ivermectina es ampliamente metabolizada por los microsomas del hígado humano en por lo menos 10 metabolitos, y muchos de ellos son hidroxilados y desmetilados.

Fue demostrado que el citocromo P4503A4 es la enzima responsable del metabolismo de la ivermectina.

La dosis recomendada tiene un amplio margen de seguridad. El principal neurotransmisor periférico en el hombre, la acetilcolina, no se altera por la ivermectina. La ivermectina no penetra fácilmente en el sistema nervioso central de los mamíferos, donde el GABA funciona como neurotransmisor; de allí su relativa seguridad para uso humano.

El efecto de la ivermectina en oncocercosis se produce a los pocos días y persiste entre 6 y 12 meses; es cuando debe repetirse la dosis.

Mientras la parálisis de los parásitos es el efecto más importante de la ivermectina, la supresión del proceso de reproducción es también muy significativo.

En múltiples estudios se ha demostrado la efectividad de la ivermectina oral como endodectocida. (para el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos.) Hay reportes de su manejo en escabiosis, miasis, oncocercosis, larva migrans cutánea e incluso en pediculosis, a tal punto que hoy en día es el fármaco de elección para el tratamiento y el control de la oncocercosis humana.

La ivermectina se considera el tratamiento de elección para la estrogiloidosis no complicada, con dos dosis únicas de 200 µg/kg orales de ivermectina administrada en 2 días consecutivos o 2 semanas de diferencia.

Algunos de sus efectos adversos, como diarrea, el prurito, la anorexia y el aumento de los niveles de transaminasas, son infrecuentes y generalmente leves.

Otros efectos colaterales reportados son fiebre, cefalea, prurito, edema, mialgia y artralgias en 64% de los pacientes con la primera dosis, y de 50% con la segunda, pero de leve a moderada intensidad que cedieron fácilmente con aspirina y/o antihistamínicos, con lo que se concluye que la droga es bien tolerada en niños mayores de 5 años.

Administrada oralmente, no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Está contraindicada en el embarazo, aunque han sido reportados estudios donde en forma inadvertida fue dada a mujeres en el primer trimestre del embarazo sin encontrarse efectos teratogénicos.

Se debe evitar su uso concomitante con drogas que actúan sobre los receptores GABA, barbitúricos y benzodiazepinas.

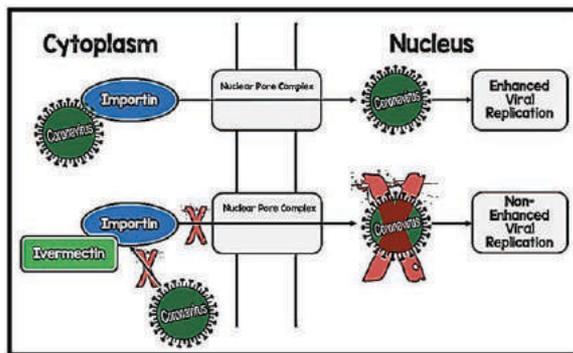


Figura 3. Mecanismo más conocido de acción de la ivermectina sobre COVID-19.

Pero, mucho más recientemente, se han hallado nuevos usos para la ivermectina.

Así, se han ido recopilando sus efectos viricidas sobre distintas variedades de flavivirus, el dengue, zica, chikungunya e infección del *West Nile*¹⁸.

Simultáneamente, se han ido optimizando las dosis adecuadas a cada caso.

Es, además, un inhibidor del virus causante (SARS-CoV-2). Con una sola adición a células vero-hSLAM 2 horas después de la infección con SARS-CoV-2 es capaz de efectuar una reducción de ~5000 veces en el ARN viral a las 48 hs. Por lo tanto, justifica una mayor indicación para posibles beneficios en humanos. Se cree que esta actividad de amplio espectro se debe a la dependencia de muchos virus de ARN diferentes en $IMP\alpha / \beta 1$ durante la infección.

Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un papel potencial para $IMP\alpha / \beta 1$ durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV, que puede afectar la división celular del huésped.

Además, se ha demostrado que la proteína accesoria del SARS-CoV ORF6 antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 al secuestrar $IMP\alpha/\beta 1$ en la membrana rugosa de ER/Golgi.

Para evaluar la actividad antiviral de la ivermectina hacia el SARS-CoV-2, se infectaron las células vero/hSLAM con el aislado SARS-CoV-2 Australia/VIC01/2020 a un MOI de 0,1 durante 2 hs, seguido de la adición de 5 μM de ivermectina.

El sobrenadante y los sedimentos celulares se recogieron en los días 0-3 y se analizaron por RT-PCR para la replicación del ARN del SARS-CoV-2. A las 24 hs, hubo una reducción del 93% en el ARN viral presente en el sobrenadante (indicativo de viriones liberados) de muestras tratadas con ivermectina en comparación con el vehículo DMSO.

Del mismo modo, se observó una reducción del 99,8% en el ARN viral asociado a células (indicativo de viriones

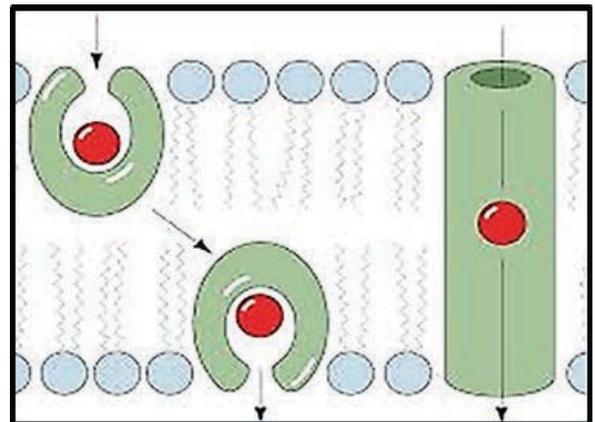


Figura 4. Formación de ionóforos a nivel de la cápside lipídica del COVID-19.

no liberados y no empaquetados) con el tratamiento con ivermectina.

A las 48 hs, este efecto aumentó a una reducción de ~5000 veces del ARN viral en las muestras tratadas con ivermectina en comparación con las muestras de control, lo que indica que el tratamiento con ivermectina resultó en la pérdida efectiva de esencialmente todo el material viral en 48 hs. No se observó toxicidad de la ivermectina en ninguno de los puntos de tiempo analizados, ni en los pocillos de la muestra ni en muestras de fármaco analizadas en paralelo^{19,20}.

Estos resultados demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra el aislado clínico de SARS-CoV-2 *in vitro*, con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24-48 hs.

Se insiste en que, supuestamente, esto es probable mediante la inhibición de la importación nuclear de proteínas virales mediada por $IMP\alpha/\beta 1$, como se muestra para otros virus de ARN (**Figura 3**).

Posee un efecto antiviral eficaz para el SARS-CoV-2 si se administra a los pacientes en una etapa temprana de la infección, y ayuda a limitar la carga viral, prevenir la progresión grave de la enfermedad y reducir la transmisión de persona a persona²¹⁻²³.

Recientemente, se ha propuesto otro mecanismo de acción, como agente ionóforo.

Los ionóforos presentan internamente muchos átomos de oxígeno, y son indispensables para unir cationes y transportarlos a través de bicapas fosfolipídicas (membranas celulares; cápside fosfolipídica del virus).

Como consecuencia, determinarían un desequilibrio iónico entre el entorno externo e interno, con la consiguiente lisis osmótica (**Figura 4**).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL PROTOCOLO I.D.E.A.

Pacientes con COVID-19, en todos sus estadios y grados de compromiso (considerándose como tales los observa-

TABLA I. Terapéutica.

Ivermectina	Corticoides	AAS /enoxaparina	Ventilación
24 mg oral en una sola dosis (o su equivalente a 300 µg/kg), a repetir en una semana	No	Aspirina 250 mg oral (1 vez por día)	No
Ídem	Dexametasona		
4 mg (parenteral) 1 vez por día	Ídem	No	
36 mg oral (o su equivalente a 400 µg/kg), a repetir en una semana con dosis de caso leve	idem	Enoxaparina 1 mg /Kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día	Oxígeno lavado a bajo flujo o concentrador de oxígeno
48 mg por SNG (ó su equivalente a 600 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso moderado	Ídem o pulsos de corticoides	Ídem	Asistencia respiratoria mecánica

dos y objetivados en la primera consulta). Cada subgrupo recibirá el esquema y las dosis que correspondan a su categorización inicial. La evolución ulterior puede obligar a modificar dichas dosis, según esquema preestablecido.

Es menester enfatizar que la eficacia de estos medicamentos depende de la precocidad en la instalación del esquema, en relación estrecha y directa con la eficacia del mismo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres gestantes. Niños menores a 5 años.

POSOLOGÍA, FORMA DE ASOCIACIÓN Y DOSIS

Las mismas se basan en un *score* de severidad desarrollado *ad hoc*.

Criterios menores	Criterios mayores
Fiebre inferior a 38,5°C.	Fiebre mayor de 38,5°C.
Episodios diarreicos aislados.	Diarrea (más de 3 deposiciones diarreicas/día).
Hiposmia o hipogeusia.	Conjuntivitis flictenular.
Desaturación leve (entre 96 y 93%).	Desaturación marcada (inferior a 92%).
Disnea <i>sine materia</i> .	Taquipnea (FR >25/minuto).
Polimioartralgias, cefalea persistente.	Urticaria gigante; livedo reticularis.
Dolor abdominal.	
Lesiones dermatológicas tipo eritema pernio.	

De ese *score*, se desprende el encasillamiento por severidad de cada caso.

INTERPRETACIÓN

Compromiso leve	Compromiso moderado	Compromiso severo
Criterios menores únicamente	3 hallazgos mayores o 2 mayores + 2 menores.	4 hallazgos mayores o 3 mayores + 2/3 menores.

Y, en función de los anteriores, se aplica la terapéutica (Tabla 1):

CONCEPTOS SOBRE BLOQUEO DE RECEPTORES ECA2 Y TMRSS2:

RECEPTORES ECA2 Y SUS BLOQUEANTES

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) tienen efectos similares a los inhibidores de la ECA, pero los inhibidores de la ECA actúan evitando la formación de angiotensina II en lugar de bloquear la unión de la angiotensina II a los músculos en los vasos sanguíneos.

Los BRA se usan para controlar la presión arterial alta, tratar la insuficiencia cardíaca y prevenir la insuficiencia renal en personas con diabetes.

Por lo tanto, los BRA (losartán, valsartán, telmisartán, etc.) podrían constituirse en un enfoque terapéutico novedoso para bloquear la unión y, por lo tanto, la unión de SARS-CoV-2 RBD a las células que expresan ECA2, inhibiendo así su infección al huésped células.

Los últimos estudios retrospectivos no hallaron resultados alentadores en el uso de bloqueantes ECA2, y la hipotensión resultante limita su indicación en estos casos.

RECEPTORES TMRSS2 Y SUS BLOQUEANTES

La sobreexpresión de estos receptores ha sido asociada con la mayor incidencia de cáncer de próstata.

TMRSS2 sobreexpresa a ERG en respuesta a andrógenos.

Estructuralmente este reordenamiento se debe a una delección intersticial y, en menor medida, a una translocación recíproca, y tiene un papel clave en el metabolismo celular. Casi todos los transcritos del gen de fusión producen una proteína ERG truncada, y la presencia de una determinada isoforma de este gen indica la clonalidad del tumor, de modo que la metástasis comparte isoforma de TMRSS2-ERG con su localización primaria.

Así, mucho antes del comienzo de la actual pandemia se han venido ensayando distintos bloqueantes del receptor, como un intento para reducir el riesgo y/o la progresión de esa neoplasia.

Los distintos ensayos han encontrado varios bloqueadores: Tocilizumab. Anticuerpo monoclonal (IgG1) recombinante humano específico.

Mesilato de camostat. Aprobado en Japón para el tratamiento de la pancreatitis.

Y otros, pero cuyo costo haría insostenible un tratamiento a largo plazo de los pacientes afectados por COVID-19, tanto a nivel público como privado.

CONCEPTOS SOBRE LA BROMHEXINA EN PARTICULAR

La bromhexina es un fármaco sintético que ejerce efecto mucolítico y expectorante. Reduce la viscosidad de las secreciones bronquiales y aumenta el volumen del esputo al inducir despolimerización hidrolítica de las mucoproteínas fibrilares. Asimismo estimula la actividad ciliar del epitelio.

Algunos estudios sugieren que la combinación de bromhexina con antibióticos, en la misma formulación, es más eficaz que la sola administración del antibiótico para el tratamiento de infecciones respiratorias.

La bromhexina se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 60 min. Con el aporte oral de 4 mg, las concentraciones plasmáticas disminuyen a 0,14 µg/ml en las primeras 8 h posteriores a la administración del fármaco.

Se metaboliza en el hígado.

Alrededor de 70% de una dosis oral del fármaco original se recupera en la orina en las primeras 24 hs.

La vida media de eliminación es de 6 hs.

Su indicación primaria es para facilitar la expectoración en casos de traqueobronquitis, bronquitis aguda, bronquitis crónica, neumonía.

Por su efecto mucolítico, se ha usado para reducir la viscosidad de las secreciones oculares en el síndrome de Sjögren.

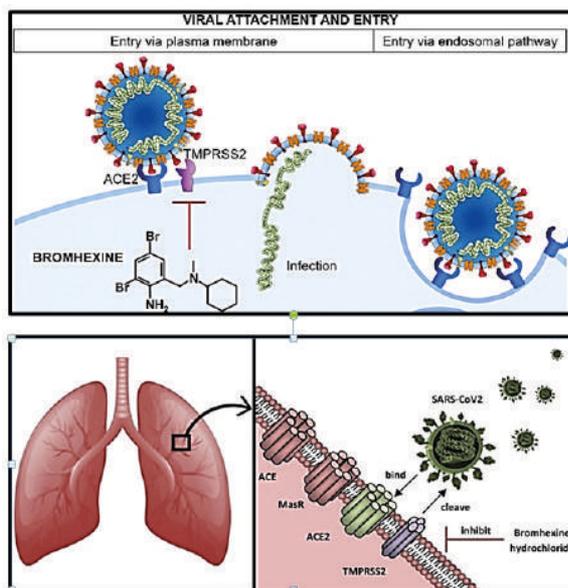
Está contraindicado en casos de hipersensibilidad a la bromhexina, durante el embarazo y la lactancia.

Debe evitarse su uso en casos de úlcera gástrica.

Produce elevación sérica transitoria de la aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas son poco frecuentes: náuseas, vómitos, gastritis, anorexia, diarrea, dolor epigástrico, vértigo, cefalea.

Excepcionalmente, se han reportado hepatotoxicidad y erupciones cutáneas.



Figuras 5 y 6. Bloqueo de receptores por parte de la bromhexina.

Recientemente, se ha demostrado que este fármaco, de amplio y antiguo uso en la farmacopea humana, es también un bloqueante de los receptores TMPRSS2 (Figuras 5 y 6)²⁴.

AGREGADO DE LA BROMHEXINA AL ESQUEMA TERAPÉUTICO I.D.E.A.

La bromhexina aporta una herramienta más al arsenal terapéutico para enfrentar al COVID-19; su uso no se contrapone con el resto de los fármacos empleados; su costo (al igual que el de los demás agentes terapéuticos) es muy bajo, y su posología sencilla²⁵⁻²⁷.

Coincidiendo con los demás fármacos del Protocolo IDEA, esta medicación se halla incluida en la farmacopea desde hace décadas, y su eventual utilización es el indicado para bromhexina en la misma.

Su incorporación no modifica el protocolo antedicho, toda vez que el agregado de un mucolítico es una indicación precisa en cualquier paciente con tos productiva.

Ello redundaría en dos beneficios: la mejoría de los síntomas y el bloqueo de los receptores TMPRSS2, “cerrándole el camino” al COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

- AJ Rodríguez-Morales, JA Cardona-Ospina: Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis *Travel medicine and Infectious Disease* 2020 – Elsevier.
- P Mehta, DF McAuley, M Brown, E Sanchez: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 2020 - thelancet.com
- Haruhiko Ogawa: The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: 17 April 2020
- Ning Tang: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy' *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: 18 April 2020
- Jean M. Connors and Jerrold H. Levy: Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: 19 April 2020
- AnettaUndas et al.: Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Review Article. Blood*. 2007 Mar 15; 109(6): 2285–2292
- Buchanan MR, Hirsh J.: Effect of aspirin on hemostasis and thrombosis. *N Engl Reg Allergy Proc*. 1986 Jan-Feb; 7 (1):26-31.
- Ignasi Rodríguez-Pintó et al.: The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients *Rheumatology*, Volume 57, Issue 7, July 2018, Pages 1264–1270, 11 April 2018
- NICE COVID-19 rapid evidence summary: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) in people with or at risk of COVID-19
- Batya Swift Yasgur: More Evidence Hydroxychloroquine Is Ineffective, Harmful in COVID-19 May 22, 2020 *Medscape Thursday*, May 28, 2020 April 29, 2020
- Colette DeJong, MD1; Robert M. Wachter: The Risks of Prescribing Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19—First, Do No Harm. *JAMA Intern Med*. Published online April 29, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1853 ORIGINAL ARTICLE
- Bin Cao et al.: A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 May 7, 2020 *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282 March 24, 2020
- Neil M. Ampel et al.: Lopinavir-Ritonavir Was Not Effective for COVID-19 *N Engl J Med* 2020 Mar 18 *Baden LR and Rubin EJ. N Engl J Med* 2020 Mar 18
- Silverman, Adam Feuerstein, and Matthew Herper: New data on Gilead's remdesivir show no benefit for coronavirus patients. *APRIL 23, 2020*.
- ClinicalTrials.gov Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19) (CORON-ACT) Sponsor: University Hospital Inselspital, Berne Information provided by (Responsible Party): University Hospital Inselspital, Berne. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04335071 April 6, 2020*
- Ziegler CGK et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035
- L. Bielory: Clinical complications of heterologous antisera administration. *Journal of Wilderness Medicine* 2, 127-139 (1991) *Division of Allergy & Immunology, UMDNJ - New Jersey Medical School*.
- Jairo Victoria Ch.: Ivermectina nuevos usos de una vieja droga; revisión. *Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. Volumen 7, número 1, febrero de 1999.
- Leon Caly; Julian D.Druce; Mike G.Catton; David A.Jans; Kylie M.Wagstaff The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* 3 April 2020
- Wagstaff. K: Possible coronavirus drug identified by Monash University scientists 03 April 2020 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Carvalho, Héctor; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Ciruzzi, Juan M.; y Martín, Mirta: Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en el tratamiento del covid 19. *Revista Científica Multidisciplinaria del Hospital A. A. Eurnekián. Edición especial nro. 5 covid-19 (abril 2020) pp16-27*.
- Hirsch, Roberto; Nacucchio, Marcelo; Cassará, María L.; Ghirardi, Patricio; y Carvalho, Héctor E.: Ivermectina su utilidad en profilaxis, terapéutica e inmunidad contra el covid 19. *Revista Científica Multidisciplinaria del Hospital A. A. Eurnekián. Edición especial nro. 6 covid-19 pp. 2-42 (Mayo 2020)*.
- Carvalho, Héctor; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Ciruzzi, Juan; y Martín Mirta: Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en COVID 19. *Rev. Educándonos. Arch. Arg. Derm.* 2020; 7 (2): 40-42.
- Li Wen et al: TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie* Volume 142, November 2017, Pages 1-10 <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.07.016> Get rights and content
- Dmitry Stepanov y Peter Lierz: Bromhexine Hydrochloride: Potential Approach to Prevent or Treat Early Stage COVID-19. *Frenxiv Papers*, DOI: 10.31226/osf.io/j4ut2, April 2020
- Markus Depfenhart et al: Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *InternEmerg Med*. 2020 May 26: 1–12. doi: 10.1007/s11739-020-02383-3 [Epub ahead of print] PMID: PMC7249615 PMID: 32458206
- Solomon Habtemariam et al: Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. *Pharmacol Res*. 2020 Jul; 157: 104853. 2020 Apr 30. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104853 PMID: PMC7192109 PMID: 32360584

LA ACTIVIDAD FÍSICA Y SUS EFECTOS EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Physical activity and its effects on allergic diseases

Martín Maillo¹, Roberto Jossen², Daniel Vázquez³, Cecilia Cavallo⁴, Silvana Monsell⁵, Maximiliano Gómez⁶

RESUMEN

La actividad física (AF) ha demostrado beneficios indiscutibles en la prevención y tratamiento de numerosas enfermedades graves y hasta mortales. En pacientes con enfermedades alérgicas, la realización de AF es un tema frecuentemente tratado en la consulta alergológica. Es amplia la discusión sobre sus indicaciones, sus condiciones de realización, el tipo de AF más conveniente, como también su intensidad o duración. Con la intención de obtener los mejores beneficios en materia de prevención de enfermedades y lograr los mejores resultados en el manejo y control de las enfermedades alérgicas, es necesario conocer la evidencia disponible que ayude al médico especialista así como al resto del personal de salud al momento de recomendar las AF que mejor se adapten a las necesidades del paciente alérgico, basando sus recomendaciones en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos y funcionales que operan en las enfermedades alérgicas al momento que el paciente realiza AF. Además, es necesario considerar el impacto de la AF en deportistas alérgicos, con la intención de lograr un adecuado control de la enfermedad sin alterar el rendimiento deportivo. El objetivo de esta puesta al día es el proveer las herramientas que ayuden al médico alergista a indicar las AF que mejor se adapten a las necesidades y condiciones del paciente alérgico.

Palabras claves: ejercicio, asma, rinitis, dermatitis atópica, anafilaxia

ABSTRACT

Physical activity (PA) has shown indisputable benefits in the prevention and treatment of numerous serious and even fatal diseases. In patients with allergic diseases, the performance of PA is a frequently discussed topic in the allergological consultation, with extensive discussion about its indications of PA, its conditions of performance, the most convenient type of FA, as well as its intensity or duration. In order to obtain the best benefits in terms of disease prevention and achieve the best results in the management and control of allergic diseases, it is necessary to know the available evidence that helps the specialist doctor and the rest of the health care personnel, at the moment to recommend the PA that best suits the needs of the allergic patient. Basing its recommendations on the knowledge of the immunological and functional mechanisms that operate in allergic diseases at the time the patient performs PA. In addition, it is necessary to consider the impact of PA in allergic athletes, with the intention of achieving adequate control of the disease without altering sports performance. The objective of this update is to provide the tools that help the allergist to indicate the PA that best suits the needs and conditions of the allergic patient.

Key words: exercise, asthma, rhinitis, atopic dermatitis, anaphylaxis

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2020;51(3):125-140

ABREVIATURAS

AF: actividad física
OMS: Organización Mundial de la Salud
IL: interleuquina
Ig: inmunoglobulina
Células NK: células *natural killer*
RA: rinitis alérgica
RIE: rinitis inducida por el ejercicio
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
BIE: broncoespasmo inducido por ejercicio
LTD4: leucotrieno D4
VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo
NCl₃: tricloruro de nitrógeno
DA: dermatitis atópica
ARNm: ácido ribonucleico mensajero
IFN- γ : interferón gamma
TLR-2: *toll-like receptor 2*
IECA: enzima convertidora de angiotensina
Th2: linfocito T *helper 2*
ARIA: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*
GA²LEN: *Global Allergy and Asthma European Network*
PG: prostaglandina

1. Instituto del Buen Aire, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina
2. Consultorio de Alergia e Inmunología, Esperanza (Santa Fe), Argentina
3. Clínica Privada Monte Grande, Servicio de Alergia (Buenos Aires), Argentina
4. Servicio Alergia e Inmunología, Hospital "San Martín", Paraná (Entre Ríos), Argentina
5. Consultorio de Alergia, Hospital del Niño de San Justo, San Justo (Buenos Aires), Argentina
6. Fundación Ayre, Instituto Médico Alas, Salta (Salta), Argentina

Correspondencia: Martín Maillo. Instituto del Buen Aire, Junín 2372, S3000ASF Santa Fe, provincia de Santa Fe, Rep. Argentina. Tel: 0342-4564943. martinmaillo05@yahoo.com.ar
Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.
Recibido: 11/2019 | Aceptado: 05/2020

SNC: sistema nervioso central
 HPA: hipotalámico-pituitario-adrenal
 AIE: anafilaxia inducida por ejercicio
 AINE: antiinflamatorios no esteroideos
 CRH: hormona liberadora de corticotropina
 ACTH: hormona adrenocorticotrófica
 PNI: psiconeuroinmunoendocrinología

INTRODUCCIÓN

Se considera actividad física (AF) cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía. Un nivel adecuado de AF regular en los adultos se asocia a los siguientes beneficios: reducción del riesgo de hipertensión, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes, cáncer de mama y de colon, depresión y caídas. Además, mejora la salud ósea y funcional. Por ser un determinante clave del gasto energético, es por tanto fundamental para el equilibrio calórico, el control del peso corporal y prevención de la obesidad.

El ejercicio físico es una variedad de AF planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o el mantenimiento de la aptitud física. Tanto a nivel individual como en forma grupal, puede incluirse el sentido de competencia en la práctica deportiva, pudiéndose observar distintos niveles de exigencias y rendimientos. Su máxima expresión es el deporte de alto rendimiento, donde las exigencias físicas, psicológicas y sociales la ubican en un apartado especial dentro de la AF. En términos generales, aumentar el nivel de AF es una necesidad social, no solo individual. Por lo tanto, exige una perspectiva poblacional, multisectorial, multidisciplinaria, y culturalmente idónea¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda la realización de AF en todas las edades, desde niños y adolescentes hasta mayores de 65 años, adaptadas a las posibilidades de cada persona y con la intención de prevenir enfermedades, promover conductas saludables y ayudar al control de varias enfermedades crónicas².

Las enfermedades alérgicas, son un grupo de enfermedades agudas o crónicas que presentan una base inmunológica definida y que las caracteriza. Algunas de ellas se incluyen dentro de las enfermedades crónicas más prevalentes (como es el caso de la rinitis alérgica y el asma bronquial) y otras, aunque menos frecuentes (eczema, urticaria crónica, anafilaxia, entre otras), presentan alto impacto en la vida de pacientes, sus familias y en el sistema de salud.

Algunas formas de estas enfermedades se presentan o se exacerban durante la realización de actividades físicas o deportivas, llegando en algunos casos a presentarse como eventos serios que hasta ponen en peligro la vida del paciente. Históricamente, la realización de AF en pacientes con enfermedades alérgicas ha sido motivo de discusión.

En algunos casos llega hasta ser contraindicada, por desencadenar o agravar los síntomas de las enfermedades de base. Contrariamente, en otros casos, la realización de estas actividades es considerada parte esencial del tratamiento de algunas enfermedades.

Esta discusión nos ha llevado a evaluar en profundidad el rol de las AF en las enfermedades alérgicas, considerando los mecanismos que justifiquen la postulación de recomendaciones.

INMUNOLOGÍA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

El sistema inmune se adapta a estímulos externos e internos a partir de mecanismos complejos. La AF desafía estos mecanismos tanto en condiciones de prácticas moderadas como, y fundamentalmente, en ejercicios de alta intensidad y duración. La práctica periódica, reglada y de duración e intensidad apropiadas a las posibilidades y expectativas de cada individuo permiten, con el tiempo, lograr cambios físicos, metabólicos, hormonales e inmunológicos que colaboran en generar un estado de adaptación beneficiosa para la salud de la persona.

Es bien sabido que la AF en sus distintos niveles de exigencia genera modificaciones cardiovasculares, respiratorias, osteomusculares, endocrinas, inmunológicas y psicológicas. El nivel de estrés que acompaña a la intensidad y duración de la AF, más aún si se trata de actividades deportivas de nivel competitivo, generará cambios en el sistema inmune, como respuesta a la actividad desarrollada o como consecuencia de la misma³. Estos cambios comenzaron a estudiarse a partir de los trabajos de Larrabee en 1902⁴. Pueden extenderse desde efectos claramente beneficiosos para la salud, como la mejoría en la respuesta inmune que influye en la prevención de enfermedades crónicas (como las enfermedades cardíacas y el cáncer) y enfermedades agudas (como infecciones respiratorias de la vía aérea superior, influenza y hasta neumonías)⁵⁻⁸. Pero también, y como contrapartida, se ha demostrado un incremento de la susceptibilidad a infecciones respiratorias, el desencadenamiento de síntomas de enfermedades respiratorias, dermatológicas o hasta la inducción de cuadros de anafilaxia, por la realización de actividades físicas.

AF y ejercicios aeróbicos vigorosos de corta duración (representado por esfuerzos físicos que no superen el 60% del consumo de oxígeno calculado para cada individuo y de la reserva cardíaca, con una duración de la AF inferior a 60 minutos), demostraron desarrollar una mejoría en la actividad de vigilancia inmunológica antipatógenos de los macrófagos tisulares, que ocurre en paralelo con una mejorada recirculación de inmunoglobulinas, citoquinas antiinflamatorias, neutrófilos, células NK, células T citotóxicas y células B inmaduras. Ejercicios de corta duración movili-

zan preferentemente células NK y linfocitos T CD8+ que exhiben alta citotoxicidad y potencian la migración tisular. Además, las hormonas del estrés, las cuales podrían suprimir la función inmune celular, y citoquinas proinflamatorias indicativas de la actividad metabólica intensa, no aumentan significativamente cuando se realizan ejercicios moderados. Si esta AF se mantiene en intervalos regulares y por períodos prolongados de tiempo, el incremento selectivo de linfocitos y citoquinas, mejoran la vigilancia inmunológica y atenúan los procesos inflamatorios sistémicos, logrando beneficios clínicos en sujetos con enfermedades crónicas y obesos⁹. También, a nivel metabólico, el ejercicio moderado induce la liberación rápida de diversas citoquinas, principalmente de IL-6, la cual ejerce un efecto antiinflamatorio directo, mejorando el metabolismo de la glucosa y los lípidos^{10,11}. Esto demuestra la profunda interrelación entre los cambios metabólicos y la respuesta inmune observados en la AF.

La obesidad, al igual que en el caso de otras enfermedades crónicas como la aterosclerosis, algunas formas de cáncer y la diabetes tipo 2, se caracterizan en parte por la presentar un alto nivel de inflamación sistémica, estrés oxidativo y disfunción inmune. El entrenamiento físico estimula cambios celulares y moleculares a través de los tejidos corporales, que promueven respuestas antiinflamatorias y antioxidantes que aumentan la inmunovigilancia. Tal es el caso de la IL-1 β , que se relaciona con la patogénesis de la obesidad y que demuestra niveles aumentados como expresión de inflamación sistémica, y que es inhibida competitivamente por la liberación de la IL-1ra que acompaña a la elevación de IL-6 por el ejercicio. Además, el ejercicio físico regula en menos la expresión del receptor transmembrana *toll-like 4*, el cual es activado por numerosos ligandos como las lipoproteínas de baja densidad, involucradas en la obesidad inducida por resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la aterosclerosis^{4,12}. También el estrés oxidativo disminuye con la práctica deportiva, ya que esto aumenta la actividad de los mecanismos antioxidantes, como el aumento en la actividad de las catalasas, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y antioxidantes no enzimáticos incluyendo al glutatión^{12,13}.

En general, el ejercicio promueve la recirculación de células, mediadores antiinflamatorios y genera efectos antioxidantes a partir de múltiples mecanismos. Si bien existe información que debe aclararse, estos efectos inducidos por el ejercicio, ayudarían a prevenir el desarrollo de enfermedades metabólicas crónicas, y sus efectos son multiplicados cuando la masa grasa corporal es reducida⁴.

Si bien la práctica deportiva en términos generales aporta beneficios indiscutibles, en el caso de prácticas deportivas de alta intensidad y duración, como los que se suceden ante competencia de resistencia o altos volúmenes de entrenamiento, los cambios que ocurren en el sistema in-

mune pueden corresponderse con elevados niveles de estrés físico, metabólico y psicosocial. Esto puede relacionarse con disfunciones transitorias del sistema inmune, altos niveles de inflamación sistémica, estrés oxidativo y daño muscular¹⁴⁻²⁷. Estos cambios observados, considerados inherentes a competiciones o formas de prácticas deportivas con alta demanda psicofísica, poseen un impacto que puede ser significativo en la salud de los deportistas. Es en estos casos donde pueden demostrarse alteraciones de la función de neutrófilos y células NK, algunas funciones de los linfocitos T y B, la liberación de IgA salival, la reacción de hipersensibilidad retardada de la piel, la expresión macrofágica del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y otros biomarcadores de la respuesta inmune, los cuales se encuentran alterados por varias horas y días luego de ejercicios de resistencia intensos^{22-27,28}. Estas alteraciones se producen por la adaptación de este sistema a esa particular situación de estrés fisiológico, primeramente por efecto de los cambios vasculares, metabólicos y químicos sufridos por la actividad muscular y, luego, ante la necesidad de orientar esta respuesta hacia los mecanismos reparadores/compensadores de las alteraciones sufridas. Tales cambios son consecuencia de las profundas perturbaciones producidas en los metabolitos, mediadores lipídicos y proteínas, que tienen una influencia directa en la función inmune, disminuyendo la capacidad de las células de ese sistema para incrementar el consumo de oxígeno después de la activación²⁹, motivada por el estímulo (estrés). Todo esto, sumado a factores como la nutrición, condición física previa, condiciones de salud, hidratación y otros, hacen que la capacidad metabólica inmune celular se encuentre disminuida durante la fase de recuperación, debido a las demandas fisiológicas posteriores a ejercicios intensos, resultando en una disfunción inmune transitoria^{29,30}. Esta disfunción justificaría el aumento de infecciones agudas en los días posteriores a estos esfuerzos físicos, en los cuales, al menos, la mitad de estas infecciones son a nivel del tracto respiratorio, aunque también se incluyen infecciones del aparato digestivo, piel y genitourinarias³¹. Los factores de riesgo identificados fueron: el sexo femenino, altos niveles de depresión y ansiedad, participación en períodos de entrenamiento inusualmente intensivos con largas fluctuaciones, viajes internacionales a través de varios husos horarios, participar en eventos competitivos especialmente durante la época invernal, falta de sueño y bajos niveles energéticos de la dieta³¹⁻⁵⁶.

Por lo mencionado, se recomienda para la prevención de infecciones: descanso adecuado, nutrición ajustada a las necesidades individuales, correcta hidratación, hábitos de vida saludable. La suplementación inmunonutritiva, especialmente aumentando la incorporación de carbohidratos y polifenoles, han demostrado que contrarresta el detrimento de la capacidad inmune metabólica celular indu-

cida por ejercicio intenso y/o prolongado^{29,57}. Estas recomendaciones, si bien habitualmente se indican a atletas de alto rendimiento, son de considerar también en personas que, según la tendencia mundial que viene observándose, se vuelcan a la práctica de maratones o ultramaratones y otras modalidades deportivas de resistencia; ello hace necesario indicarles también estas medidas preventivas de alteraciones inmunológicas.

En los casos de atletas de elite o deportistas de alto rendimiento o exigencias, y basándose en las guías internacionales, se sugieren las siguientes recomendaciones generales para la prevención de estos trastornos^{31,58-60}:

Manejo de cargas de entrenamiento y competición

- Desarrollar planes de entrenamiento y competición detallados, que incluyan una suficiente recuperación a través del descanso adecuado, nutrición, hidratación y estrategias psicológicas.
- Utilizar incrementos pequeños cuando se cambia la carga de entrenamiento (usualmente, no superior al 10% semanal).
- Desarrollar el calendario de competiciones en base a la salud del atleta.
- Monitorear los signos y síntomas tempranos de sobreentrenamiento y enfermedades.
- Evitar el entrenamiento intensivo cuando se cursa o se experimentan signos y síntomas de una enfermedad.
- Incorporar a los atletas a un sistema de vigilancia de enfermedades y antecedentes de salud.

Higiene, estilo de vida, nutrición y estrategias de comportamiento

- Minimizar la exposición a patógenos, evitando el contacto cercano con individuos enfermos en espacios cerrados, lugares concurridos y no compartir bebidas o utensilios. Evitar las sesiones de ejercicio en gimnasios o lugares poco ventilados. El equipo médico debe aislar precozmente a los atletas con signos de alguna infección.
- Limitar el contacto mano-boca (por posible autoinoculación) y fomentar el lavado de manos regular y efectivo. El equipo médico debe educar a los atletas en las medidas para minimizar la liberación de patógenos hacia otras personas (estornudar y toser sobre el pliegue del codo, distanciamiento individual, etc).
- Seguir otras conductas de higiene para limitar todas las formas de infección, incluyendo el sexo seguro y el uso de preservativos, utilizar calzados abiertos cuando se utilizan espacios públicos para limitar las infecciones de piel, utilizar repelentes de insectos y utilizar ropas que cubran brazos y piernas en el amanecer y anochecer.

- Tener completo el historial de vacunación del país e incluir vacunas preventivas en los países que se vayan a visitar. Incluir la vacunación antigripal anual.
- Seguir estrategias que faciliten el sueño regular y de alta calidad.
- Evitar el consumo excesivo de alcohol.
- Consumir una dieta bien balanceada, con suficiente energía como para mantener un peso saludable, con especial atención en la incorporación de granos, frutas y vegetales, que provean los suficientes carbohidratos y polifenoles para reducir la inflamación desencadenada por el ejercicio y mejorar la protección contra los virus.

La inmunosenescencia abarca las modificaciones que experimenta el sistema inmune con el paso de los años, y es considerada uno de los mecanismos involucrados en el envejecimiento. Es definida como una inmunodesregulación que sucede con la madurez y que incrementa la susceptibilidad a infecciones, neoplasias, enfermedades metabólicas, osteoporosis y enfermedades neurológicas. Es lógico pensar que la inmunidad puede sufrir un efecto de remodelado con los años, el cual, sumado a los efectos ambientales y características del estilo de vida, condicionarían la formación del estado inmune en la madurez⁶¹⁻⁶³. La historia de interacciones del sistema inmune con patógenos, el microbioma del huésped, factores nutricionales y el ejercicio físico, los niveles de estrés psicológico y otros factores extrínsecos²⁹, además de cuestiones genéticas, son considerados moduladores cruciales del proceso de inmunosenescencia. En los últimos años ha tomado impulso el estudio de los efectos de la AF sobre este fenómeno.

Dentro de los hallazgos comunicados hasta el momento sobre los efectos de la AF sobre la inmunosenescencia, y que estimulan una interesante vía de investigación, pueden destacarse: mejoría de la respuesta inmune a la vacunación (influenza y neumonías), incremento de la capacidad proliferativa de las células T, menor número de células T exhaustas/senescentes, menores niveles de circulación de citoquinas inflamatorias, incremento de la actividad fagocítica neutrofílica y otros hallazgos^{29,63-66}. Además, se ha demostrado: aumento de los linfocitos T CD8+ sin co-estimulación, caída de los linfocitos T CD4+, aumento de IgG anti-CMV, alteración de la barrera epitelial, además a la progresiva sarcopenia. Esto es altamente prevenido o corregido por la realización de ejercicios físicos adecuadamente indicados y controlados¹³².

Por lo tanto, desde el punto de vista inmunológico, para la mayoría de las personas, incluso aquellas con enfermedades crónicas que permitan la práctica de AF de forma segura, la realización de actividades aeróbicas, regulares con una carga horaria de 150 minutos por semana permitiría alcanzar los mayores beneficios². En deportistas de alto

rendimiento o en personas que practican deportes de resistencia, es recomendable seguir las pautas enunciadas más arriba, con el objetivo de preservar la salud y mejorar el rendimiento deportivo.

LA ACTIVIDAD FÍSICA Y LA RINITIS ALÉRGICA

La rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal, es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en la mayor parte del mundo y se estima que afecta a alrededor de 600 millones de personas. Representa un problema global de salud pública, porque los síntomas nasales ocasionan alteración del sueño, absentismo escolar, laboral y gastos en salud. Se asocia frecuentemente con otras comorbilidades como sinusitis, otitis media y especialmente asma⁶⁷, y ocasiona un deterioro importante de la calidad de vida alcanzando peores indicadores que diabetes mellitus, artritis reumatoide o migraña. Sus síntomas característicos son el prurito nasal, los estornudos, la rinorrea y la obstrucción nasal. Estudios epidemiológicos sugieren que la prevalencia de la rinitis alérgica (RA) está aumentando en todo el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo, probablemente relacionada con la contaminación del medioambiente, los cambios climáticos y la adopción de un estilo de vida occidental urbanizado⁶⁸.

La prevalencia de la RA tiene su pico en la segunda a cuarta décadas de la vida y luego disminuye gradualmente⁶⁹. Si bien la prevalencia varía de país a país, globalmente se estima en un 25% de la población⁷⁰. En nuestro país, de acuerdo al estudio ISAAC fase III, el 34,9% de los jóvenes de entre 13 y 14 años se encuentran afectados, estimándose en 800.000 los niños que sufren de esta enfermedad⁷¹. Recientemente, un estudio realizado en Argentina en la población comprendida entre 5 a 44 años indica una prevalencia del 20,5%⁷². En relación a la RA, la sensibilización a alérgenos inhalados está aumentando y actualmente es mayor al 40% en muchas poblaciones de los Estados Unidos y Europa.

En deportistas se han demostrado amplias variaciones en la prevalencia de la RA en esta población, con estimaciones que van desde el 27 al 74%, dependiendo de los métodos de estudio empleados⁷³⁻⁷⁵. Actualmente, se sugiere el estudio de la prevalencia de RA en deportistas en tres subgrupos de acuerdo al ambiente donde desarrollan sus entrenamientos y competencias (tierra, agua o aire frío)⁷³. En términos generales, en deportes de *pista y campo*, la prevalencia no es superior a la de la población general (independientemente de si son deportes de resistencia o de velocidad)⁷⁶. Por el contrario, en deportes en climas fríos, la prevalencia puede ascender al 48,6% de quienes los practican⁷⁷.

La nariz ejerce dos funciones básicas: la olfativa y la respiratoria. Las complicaciones olfatorias de la RA pueden ser beneficiadas o no con la práctica deportiva, mediadas principalmente por los efectos fisiológicos que operan sobre ella durante la AF.

En la funcionalidad del aparato respiratorio, la nariz cumple una función trascendental, ya que lo protege por medio de sus funciones de filtrado, humidificación y calentamiento del aire inspirado. Además, colabora con la regulación de las presiones intraluminales respiratorias y con los mecanismos inmunes. La congestión nasal, la cual se observa frecuentemente en la RA, puede afectar el normal funcionamiento del aparato respiratorio, predisponiéndolo así a distintos riesgos y problemas^{78,79}. Los reflejos autonómicos modifican la permeabilidad de la nariz por medio de la regulación de la secreción glandular, dada por la dilatación y permeabilidad de los vasos sanguíneos nasales, siendo este mecanismo más evidente si existe congestión nasal; algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de los trastornos nasales logran sus efectos a partir de la modificación de estos mecanismos. También así, el ejercicio dinámico estimula los alfa-adrenoreceptores y esto produce contracción vascular, reduciendo la resistencia nasal⁸⁰ para lograr una movilización de un mayor flujo de aire. Este mecanismo explica la mejoría en la oclusión nasal que experimentan los pacientes al realizar actividades físicas principalmente aeróbicas. Por otro lado, los ejercicios isométricos incrementan la resistencia nasal en pacientes con rinitis, pero presenta mínimos efectos en personas sanas. En este sentido, el entrenamiento intensivo puede promover la hegemonía vagal, con prolongación del efecto congestivo en estos deportistas⁸¹.

Desde el punto de vista inmunológico, se ha encontrado que el ejercicio aeróbico puede reducir el nivel de IL-4 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que puede aliviar la infiltración y la activación de las células inflamatorias proporcionando una base teórica para el tratamiento de la rinitis alérgica⁸². Un estudio interesante, cuyo objetivo fue determinar los efectos de los ejercicios exhaustivos y moderados sobre los niveles de citoquinas y los síntomas clínicos en pacientes con rinitis alérgica, demostró que estas modalidades de ejercicios produjeron una mejora significativa en los síntomas de la RA. Se encontró también una relación IL-2/IL-4 significativamente mejorada después de un ejercicio de intensidad moderada. Los autores proponen que este nivel de intensidad sería más efectivo que el ejercicio exhaustivo para mejorar la función inmune de los pacientes con rinitis alérgica⁸³.

El *hatha* yoga es un sistema elaborado de técnicas psicofisiológicas que incluye posturas, gestos psíquicos, llaves energéticas, ejercicios respiratorios y ejercicios de purificación interna. Es uno de los métodos de yoga más difundido en todo el mundo. En un estudio publicado reciente-

mente, los autores demostraron que 8 semanas de entrenamiento de *batha* yoga tuvieron efectos beneficiosos al mejorar la clínica de RA y los perfiles de IL-2⁸⁴.

En el caso de los atletas de alto rendimiento, la RA puede generar un impacto considerable en los resultados deportivos. Más aún, si consideramos que algunos estudios han observado una alta prevalencia de RA, como en el caso de 2060 atletas suizos activos de 68 deportes diferentes en quienes se halló una prevalencia de 16,8% de rinitis polínica; además, la mayoría de ellos (59%) necesitó tratamiento farmacológico durante la temporada polínica. Por otro lado, los atletas con rinitis desencadenada por pólenes tenían significativamente más frecuencia e intensidad de síntomas respiratorios relacionados con el ejercicio⁸⁵. En otro estudio en 214 atletas, el 56% de estos informó síntomas consistentes con rinoconjuntivitis alérgica, demostrando en el 41% respuestas positivas en las pruebas cutáneas a diversos alérgenos. El 29% tenía conjuntivitis alérgica estacional⁸⁶. Hallazgos similares fueron demostrados en 265 atletas que participaron en los Juegos Olímpicos de Sydney, donde se halló una prevalencia de pruebas cutáneas positivas a aeroalérgenos del 32,6%, y donde el 25,3% de estos atletas presentaron rinitis clínica⁸⁷.

Si bien algunos atletas experimentan una mejora de la rinitis con ejercicio a través de un aumento en el tono simpático de la nariz, es importante tener presente que la rinitis puede empeorar bajo ciertas condiciones de exposición a alérgenos (pólenes en deportes al aire libre, ácaros en deportes de interior) e inhalación de irritantes (ozono, dióxido de azufre o partículas, cloro derivados de piscinas). Los atletas también pueden experimentar empeoramiento de la rinitis causada por el clima, las condiciones ambientales, principalmente los ambientes fríos o secos⁸⁸.

Finalmente, existe un tipo especial de rinitis inducida por el ejercicio (RIE), la cual es desencadenada solamente al momento de realizar actividades físicas, estando íntimamente relacionada con la modalidad deportiva practicada y con el medio donde ese realiza. Es más prevalente en deportes al aire libre en lugares fríos (sky nórdico, patín artístico sobre hielo, etc.) y en deportes en piletas de natación. Frecuentemente, es independiente de la existencia de alergia nasal y se presenta frecuentemente con picazón nasal, estornudos, rinorrea y/o descarga nasal posterior y ocasionalmente anosmia desencadenada por el ejercicio^{83,88}. Se requieren estudios estandarizados de provocación con ejercicio para demostrar su existencia y severidad⁸⁹. El documento *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) en colaboración con la *Global Allergy and Asthma European Network* (GA²LEN) recomienda un manejo lógico de la rinitis en deportistas, sugiriendo⁸⁸ (Tabla 1) darle el tratamiento correspondiente, de acuerdo con la severidad de la rinitis basado en las guías actuales y desarrollar un plan de manejo preventivo y de los sín-

Tabla 1.

Reconocimiento y diagnóstico temprano.
Evaluar alergia (test cutáneos)
Reconocer y evaluar la presencia de asma subclínico con estudios de función pulmonar.
Evitar la exposición a los alérgenos y poluentes más relevantes del ambiente deportivo.

tomas. Siempre observando las restricciones que puedan imponer las autoridades sanitarias deportivas en la prevención del *dopaje*⁹⁰.

Podemos concluir en que el deporte puede exacerbar o inducir la aparición de rinitis, pudiendo, afectar la función respiratoria e interfiriendo con el desarrollo de la AF. Aún así, realizando los cuidados necesarios, la práctica deportiva, puede mejorar los síntomas nasales y beneficiar al individuo.

LA ACTIVIDAD FÍSICA EN EL ASMA BRONQUIAL

La relación entre la presencia de enfermedades alérgicas en el tracto respiratorio (rinitis y asma, especialmente) y la práctica de alguna actividad deportiva con cualquier grado de exigencia es tema de discusión frecuente, sobre todo en la población general, aunque también en algunos ámbitos médicos.

Por lo general, el primer desencuentro de posturas al respecto se produce cuando un niño con asma inicia su período escolar.

Los padres del niño que padece de asma muchas veces manifiestan su temor respecto de que su hijo presente síntomas agudos de su patología ante la práctica de ejercicio físico, y así ellos mismos limitan la posibilidad del niño de beneficiarse con la actividad, y de relacionarse con otros niños.

Por otra parte, el cuerpo docente, en especial aquellos del sector de Educación Física, les solicitan a los padres un certificado médico que acredite la condición del niño, para que no practique AF, por temor a que se desencadene una crisis durante la clase, o con posterioridad a ella. Situación similar suele suceder cuando el niño quiere iniciar alguna actividad deportiva en un club.

Cuando todas estas situaciones se suman (temor de los padres, de los docentes, de los directivos y entrenadores de un club), hacen que el niño sea tratado de manera diferencial y no practique aquel deporte que haya elegido, y ni siquiera la AF curricular de su establecimiento educativo, con una afectación de su desarrollo psicosocial y físico que podría llevarlo a sufrir una estigmatización.

Ante cualquiera de estas circunstancias, es donde la educación que debemos ejercer como médicos especialistas en Alergia, se torna imprescindible⁹¹.

La práctica regular de ejercicio físico debe ser indicada

como parte del tratamiento de las patologías respiratorias, en todas las edades⁹². Está ampliamente demostrado que la práctica de AF regulares, programadas, controladas y adaptadas a las posibilidades de cada individuo, conlleva marcados beneficios sobre el aparato respiratorio, el sistema cardiovascular y el muscular⁹³, favoreciendo el desarrollo físico^{91,94} y mejorando el control del asma y la calidad de vida relacionada con la enfermedad; asimismo mejora el estado físico y reduce el riesgo de padecer exacerbaciones, y la severidad de estas⁹⁵.

Estudios publicados demuestran que la intensidad de la AF no debe diferir entre niños y adolescentes con asma respecto de quienes no padecen la patología⁹⁶. Posiblemente; esto se deba a los beneficios que han sido demostrados en sistema inmunológico como: reducción del proceso inflamatorio de la mucosa provocada por alergia y la exposición a alérgenos, disminuyendo la presencia de síntomas y posibilitando una vida social sin restricciones acorde a la edad, ayudando a mejorar la calidad de vida, sin diferencias respecto de la población general^{97,98}.

Todo esto debe ser consensuado entre los médicos, el paciente, los padres, los docentes y los entrenadores, para cada etapa del entrenamiento (antes, durante, y después). Durante la AF, en el paciente asmático e incluso en algunos deportistas en condiciones particulares de entrenamiento (fundamentalmente deportistas de alto rendimiento), se desencadena la aparición de síntomas respiratorios generados por el desarrollo de un cuadro de espasmo bronquial, que tiene características particulares. La fisiopatología de este *broncoespasmo inducido por ejercicio* (BIE) no está aclarada totalmente, pero se han propuesto dos teorías para explicar sus mecanismos de producción: la *teoría osmótica* y la *teoría termal*. La primera de ellas, menciona que el aumento del volumen minuto respiratorio (mayor volumen de aire y mayor frecuencia de respiraciones), durante los primeros minutos del ejercicio, resulta en una deshidratación de las células de la vía aérea, causando un desbalance hidroelectrolítico, principalmente en las células epiteliales de la mucosa, que estimula la liberación de mediadores inflamatorios intracelulares que llevarían a la broncoconstricción⁹⁹⁻¹⁰¹.

La *teoría termal* propone que el descenso en la temperatura de la vía aérea producida por los cambios en el flujo de aire mencionados más arriba generaría una reducción del tono de la vasculatura bronquial desarrollando una aumentada vasodilatación con hiperemia, edema y obstrucción bronquial¹⁰¹, aunque se sugiere que este mecanismo es el menos relevante como causa de BIE¹⁰². Aún así, los mecanismos osmótico y termal son dos vías posibles de desarrollo del fenómeno de broncoobstrucción inducida por la AF, y son considerados estresores que potencialmente pueden incrementar la liberación de distintos mediadores inflamatorios, incluyendo a especies reactivas de oxí-

geno¹⁰³⁻¹⁰⁶, degranulación de células mastocitarias, liberación de histamina y la generación de productos de la lipoperoxidación como leucotrieno D4 (LTD4), liderando la contracción del músculo liso de la vía aérea y la posterior broncoconstricción^{107,108}.

Una condición particular que se desarrolla durante la actividad física es la caída de la función pulmonar transitoria durante los primeros minutos de la actividad, la cual es máxima alrededor de los 5 minutos de comenzado el ejercicio. Posteriormente, se produce una broncodilatación progresiva, la cual es máxima y superior al calibre bronquial previo al inicio del ejercicio luego de los 10 minutos. En personas con asma no adecuadamente controlada o en casos particulares de asma por ejercicio, el efecto broncoconstrictor de los primeros minutos de la AF puede ser más intenso y prolongado (demostrado por la caída de la VEF₁), pudiendo desencadenar una crisis en estos pacientes. Las estrategias de manejo del BIE apuntan a utilizar en provecho del paciente los mecanismos fisiológicos que se desarrollan en sus bronquios, permitiéndole realizar las actividades deportivas sin síntomas.

Considerando lo planteado, y anticipando el mecanismo fisiológico comentado, es posible esbozar dos recomendaciones esenciales para prevenir los síntomas de asma durante la AF:

- Siempre intentar lograr un adecuado control del asma en términos generales, a partir de los tratamientos recomendados de acuerdo a cada paciente y nivel de severidad de la enfermedad.
- Realizar maniobras preventivas del BIE, siempre, en todo paciente asmático.

El paciente (fundamentalmente los niños) debe aprender a reconocer las formas de presentación sintomática que puedan relacionarse con el desmejoramiento y una eventual exacerbación. Para ello es recomendable la utilización de mediciones objetivas de la función pulmonar con la utilización de dispositivos como el medidor de pico flujo, como parte del plan de automanejo del asma y con la intención de objetivar los cambios en la función pulmonar. El rol del alergólogo es central en la educación del paciente y su entorno, además del manejo terapéutico y preventivo del asma.

Respecto de las actividades físicas que puedan desarrollar los pacientes, hay algunas que son consideradas “preferibles”, y son las que implican un esfuerzo físico progresivo y con períodos de descanso. En este sentido, la natación, los deportes de equipo (fútbol, básquet, hockey, etc.)¹⁰⁹, las artes marciales¹¹⁰, entre otras, son las sugeridas. Técnicas como yoga/pranayama han demostrado eficacia en relación al control del asma, cuando se lo compara con un grupo control que no realizó esta actividad, aunque no logró demostrar más efectividad que otras formas de ejercicio¹¹¹.

Esto refuerza los beneficios que aportan las AF como parte del tratamiento del asma¹¹². Siempre se tratará de priorizar las preferencias y las posibilidades de cada individuo. En pacientes con asma, y con la intención de lograr los mayores beneficios que aporta la AF, se recomiendan las dispuestas en la **Tabla 2**.

LA ACTIVIDAD FÍSICA Y SU EFECTO EN LA DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica caracterizada por una disfunción de la barrera cutánea que desencadena un desequilibrio en la homeostasis epidérmica y que se acompaña de diversas alteraciones en las funciones inmunológicas, tanto innatas como adquiridas¹¹⁴.

El patrón inmunológico que se observa en los pacientes con DA se debe tanto a factores genéticos, ambientales, componentes constitucionales, infecciosos como a psicosociales. Existe un desequilibrio inmunológico que conduce a la desregulación de la síntesis de IgE como algo muy característico en la mayoría de los pacientes con DA. El patrón de citocinas expresadas intralesionalmente juega un papel muy importante en la inflamación¹¹⁴.

Los factores que se consideran relevantes en la patogénesis de la DA son la alteraciones de la función de barrera de la piel, anomalías inmunológicas, desregulación de la vía psiconeuroinmunoendocrinológica¹¹⁵, donde la alteración de la función de barrera de la piel es una de las alteraciones más relevantes y su presencia influye directamente en el desarrollo y mantenimiento de la DA¹¹⁶.

En la piel sana de los pacientes con DA se ha observado un aumento de la expresión del ARNm para IL-4, IL-13 e interferón gamma (IFN- γ), diferenciación terminal e infiltración cutánea de células T y mayor respuesta a irritantes que no existe en la piel de los pacientes sanos¹¹⁵.

El perfil Th2 promueve la inflamación, disfunción de la barrera cutánea y el prurito. La función alterada de los TLR-2 y betadefensina en pacientes con DA está asociada con una mayor susceptibilidad para la infección de la piel por *Staphylococcus aureus*, mientras que aquellos pacientes con deficiencias en las betadefensina y catelicidina están más predispuestos a las infecciones por herpes virus¹¹⁴. En pacientes con DA, los factores externos como el ejercicio físico en ciertas condiciones pueden desarrollar desmejoramientos agudos de esta patología. Esto es particularmente observado en pacientes sensibilizados a aeroalérgenos, como en aquellos con alergia alimentaria, la cual tiene un papel patogénico en ciertos enfermos con DA, particularmente niños y contribuye en la gravedad de su afección^{117,118}. La DA demuestra una significativa afectación de la calidad de vida, que influye en una marcada limitación en la realización de AF, por parte de los niños y adultos que la

padecen. Habiéndose demostrado que hasta en el 38% de los pacientes con DA, refirieron afectación en la realización de deportes, siendo pacientes con mayor índice de sedentarismo que el de la población general¹¹⁹. Esto se debe a que el ejercicio físico puede ser, en sí mismo y en el contexto de paciente con la patología cutánea activa y no controlada, un factor desencadenante de brote agudo (calor, acción irritante del sudor, entre otros), debido a vasodilatación y activación de respuesta inflamatoria aguda sobre la piel. La elevación de la temperatura cutánea, el efecto irritante del sudor sobre la piel inflamada, la exposición a variaciones de temperatura y humedad o ambientes secos y fríos, la fricción de las prendas de vestir sobre la piel, y otros factores contribuyen en las manifestaciones clínicas. Las glándulas sudoríparas de la piel participan en la termorregulación natural, son más abundantes a nivel de la frente, las palmas de las manos, las plantas de los pies y las axilas. El sudor posee un pH ácido (entre 4 y 6) y un contenido en cloruro de sodio que causa el efecto de escozor en la piel¹²⁰.

Es importante tomar el ejercicio como un hábito para mejorar tanto el perfil inmunológico como bienestar en los pacientes con DA. Disminuye el nivel de estrés, aumenta la concentración en la escuela, trabajo y/o preocupaciones habituales, tanto si se practica para mejorar su rendimiento o simplemente por placer. En niños y adolescentes el deporte fomenta el espíritu de equipo, ayuda a desarrollar un sentimiento de pertenencia a un grupo y, por tanto, a crear su propia identidad y mejorar su autoestima, siendo que su patología en piel conlleva a una gran afectación en calidad de vida.

Además, la DA severa durante la pequeña infancia puede dar lugar a un retraso estaturponderal y a fisonomías muy delgadas, debido a las alteraciones en el ritmo circadiano de la liberación de hormonas del crecimiento, interrumpido por las constantes alteraciones del sueño, que presentan estos pacientes por el prurito nocturno. El ejercicio físico estimula el desarrollo de los músculos y huesos así como también regula el sueño, lo cual puede reducir estos fenómenos^{120,121}.

Consejos útiles antes de realizar ejercicio físico en paciente con dermatitis atópica

La educación del paciente, su familia y su entorno son piezas fundamentales para el manejo adecuado del paciente con enfermedades crónicas, como la DA. El adecuado cuidado de la piel y una correcta adherencia a los esquemas terapéuticos indicados, sumados a las recomendaciones que vienen a continuación, permitirán que el paciente pueda desarrollar actividades físicas minimizando el riesgo de rebrotes de la enfermedad y la frustración que esto desencadena. Es sabido que factores como la sudoración, y el calor a nivel cutáneo, pueden desencadenar prurito en la piel de los pacientes con DA. Por ello, se recomienda:

TABLA 2:

Medidas generales: se orientan a ajustar de manera apropiada el tratamiento de base del Asma del paciente, el cual puede considerarse insuficiente, si las pruebas de provocación con ejercicio son positivas, pudiendo requerir subir "escalones" en el manejo del tratamiento farmacológico, además del correspondiente ajuste de las medidas no farmacológicas de tratamiento.

Medidas particulares: están destinadas a controlar la aparición y la intensidad del Broncoespasmo Inducido por Ejercicio (BIE), adecuando medidas preventivas del mismo. Éstas deberán adaptarse a cada paciente y condición deportiva en particular. Aunque no se restringen a ellas, son las siguientes:

1. Todo paciente debe poseer un plan escrito y actualizado del manejo del Asma, que incluya el manejo del BIE. Esto debe ser indicado por su médico y conocido por su entrenador y compañeros de entrenamiento.
2. Realizar siempre calentamiento previo a la actividad, de baja a moderada intensidad, de al menos 10 minutos de duración.
3. Realizar siempre trabajos de "vuelta a la calma" de baja intensidad al concluir los ejercicios.
4. Si presenta síntomas de Asma antes del ejercicio físico, utilizar la medicación broncodilatadora de acción rápida y corta (Salbutamol) o de acción rápida y sostenida (Formoterol asociado a Mometasona o Budesonide), 15 a 30 minutos antes de iniciar el ejercicio. No se recomienda realizar la medicación previa a la práctica deportiva de manera rutinaria, por el riesgo de pérdida del efecto broncodilatador demostrado con el salbutamol y otros fármacos similares.
5. Evitar realizar actividades deportivas al aire libre, en las horas o días con alta carga de pólenes en el ambiente, si se es alérgico.
6. Evitar hacer actividades al aire libre, los días de alta polución ambiental o en lugares con alto tráfico vehicular.
7. Disminuir la intensidad de la actividad física, si está atravesando una infección respiratoria viral. Ej.: resfrío común.
8. Evitar las actividades deportivas en exposición al aire frío. Se recomienda cubrir la nariz y la boca con pañuelos o máscaras apropiadas, si estas actividades se realizan en ambiente con bajas temperaturas.
9. Procurar inhalar por la nariz durante el ejercicio.
10. Ser cuidadoso al retomar las actividades deportivas luego de una crisis de Asma. Asegurarse de progresar paulatinamente con la intensidad de los entrenamientos.
11. Si aparecen síntomas de Asma durante el ejercicio, disminuir paulatinamente la intensidad del mismo y aplicar la medicación de rescate que le prescribió el médico. Si no ceden los síntomas con esta medicación, concurrir sin demora a un servicio de urgencias o llamar una ambulancia.

Se recomienda además:

- En zonas polucionadas, se recomienda realizar las actividades deportivas al aire libre en horas tempranas de la mañana, cuando es menor la exposición a material particulado de la combustión de motores. Se ha demostrado el efecto exacerbador de la polución ambiental en asma (113).
- En deportes de piscina, asegurar las condiciones de aseo y ventilación del natatorio, para evitar la exposición aumentada a tricloruro de nitrógeno (NCL3), cloraminas y esporas de hongos.
- Las máscaras con dispositivos intercambiadores de calor/humedad, se recomiendan en los pacientes con Asma que realizan deportes en ambientes fríos y secos.

- En caso de niños y adolescentes es necesario un trabajo multidisciplinario con los padres, profesores de educación física, club y/o escuela para explicar la patología, precauciones que deben tomarse, monitor de deporte y plan de acción en caso de brote o reacción alérgica.
- Adecuada hidratación oral con agua antes, durante y posejercicio físico.
- Antes de realizar AF, se aconseja evaluar el estado de hidratación de la piel e hidratar adecuadamente las zonas que suelen verse más afectadas o expuestas, antes de comenzar AF y durante los descansos.
- Utilizar prendas de algodón de primer contacto con la piel, en lo posible con costuras exteriores, y evitar las prendas ajustadas (elegir una talla más grande) para reducir el roce con la piel. En días fríos, evitar el uso de prendas muy abrigadas para hacer ejercicios, utilizando el concepto de abrigo por varias capas de ropa fina, que permita retirar prendas al momento de sentir calor.
- Evitar prendas de lycra y nylon, ya que aumentan la sudoración y el contacto de la misma con la piel y aumentan la temperatura de la piel, evitando la evaporación del sudor.
- Se recomienda vaporizar la piel con un spray de agua termal o similar, ya que al evaporarse esta, ayudará a bajar la temperatura de la piel.
- Secar el sudor con una toalla, sin frotar, al igual que al momento de salir de una piscina clorada. En ese caso, además se recomienda ducharse rápidamente al salir de la piscina para retirar el agua clorada de la piel.
- Entrenarse de forma progresiva permite al organismo adaptarse y constituye la mejor manera de prevenir los excesos de calor. En período de brote de eccema, es mejor evitar los deportes que requieran un esfuerzo intenso.
- El desodorante es mejor aplicarlo después de hacer ejercicio, y no antes. Los antitranspirantes que contienen sales de aluminio no deben utilizarse bajo ningún concepto. Es mejor optar por desodorantes sin alcohol y sin perfume. Sin embargo, pese a todas estas precauciones, el sudor y el desodorante pueden causar irritaciones.
- También puede emplearse una crema barrera para crear una protección contra el sudor, el agua de la piscina o el mar. En general, estas cremas suelen contener silicona, que aísla la piel de las agresiones externas.

- En caso de utilizar calzado ajustado deportivo (botines, zapatillas danza) en pies con eccema, debe protegerse las zonas más lesionadas que sangren o exuden, poniendo un vendaje si fuera necesario, aplicar una crema barrera y llevar medias de algodón.
- Evitar los esfuerzos muy intensos durante los episodios agudos de DA para no acentuar el desarrollo de las lesiones.
- Ducharse dentro de los 15-20 minutos posterior a la actividad, para evitar el contacto prolongado de la sudoración con la piel.
- Aclararse bien con agua tibia, permanecer bajo la ducha no más de 5-10 minutos y utilizar un gel limpiador sin jabón y sin perfume.
- Secarse la piel con una toalla suave de algodón o microfibra, sin frotar.
- Aplicar crema hidratante o emoliente posterior a la ducha.
- Los corticoides tópicos deben utilizarse mejor por la noche o por la mañana después del ejercicio. La crema debe aplicarse en capa gruesa para cubrir toda la lesión y extenderse efectuando un masaje para ayudar a que se absorba rápidamente.
- Colocar crema solar/protectores físicos que pueda bloquear todos los rayos UV en todas las zonas expuestas al sol (FPS 50), especialmente en la cara, entre 30 a 45 minutos antes de la exposición y en caso de permanecer tiempo prologando volver a aplicar cada 60 minutos de ejercicio. Si es posible, aplicar una crema barrera en las zonas descubiertas.
- En verano evitar exposición solar en franja horaria entre las 10 hrs. a 15 hrs por la mayor radiación y calor.
- En caso de practicar natación o deportes náuticos, es importante la aplicación de una leche o una crema emoliente seguida de una crema barrera, creando así una película hidrolipídica que aísla la piel contra los agentes irritantes.
- En pacientes alérgicos a pólenes, la prevención será un aspecto crucial, por ello es necesario que el paciente sepa a qué está sensibilizado (tipo de polen o graminéa) para identificarla correctamente y poder planificar recorrido o circuito aeróbico acorde a la posible exposición.
- Si practica ejercicio al aire libre pese a altas concentraciones de polen, es aconsejable que lleves el teléfono móvil, por posibles urgencias¹²².

URTICARIA INDUCIDA POR EJERCICIO FÍSICO

En la urticaria, la lesión elemental es el habón, que presenta un halo eritematoso, son evanescentes, casi siempre pruriginosos y afectan a la capas superficiales de la dermis.

La liberación de mediadores como histamina, leucotrienos y prostaglandinas (PG) aumentan el flujo sanguíneo, la vasodilatación y promueven la permeabilidad vascular. Cuando el edema se extiende hasta las capas más profundas de la dermis y/o subcutáneas se produce angioedema. Estos mediadores son secretados por mastocitos y basófilos, que pueden ser activados por diferentes alérgenos¹²³. Existen diversas formas de clasificar las urticarias. Se las puede agrupar de acuerdo a su tiempo de evolución (agudas, crónicas), de acuerdo a su mecanismos de producción, etiología (conocida o no), etc.¹²³. Algunas de estas pueden tener o no relación con el ejercicio físico.

Las denominadas urticarias físicas, la urticaria inducida por frío y la urticaria colinérgica presentan consideraciones importantes en el contexto del ejercicio físico.

Clásicamente, la urticaria colinérgica demuestra la aparición de lesiones típicas, minutos después de la elevación de la temperatura corporal, desencadenada de forma activa (ejercicio) o pasiva (ducha de agua caliente) y puede, en el nivel de afectación, hasta incluir angioedema, afección respiratoria (broncoespasmo) e hipotensión y esta situación corresponde a la anafilaxia, una urgencia médica¹²⁰. Inversamente, la urticaria desencadenada por frío (*a frigore*) se produce al exponer la piel a bajas temperaturas, pudiendo relacionarse o no con el ejercicio físico. La inmersión en aguas frías o la exposición a muy bajas temperaturas puede desencadenar cuadros cutáneos extendidos y hasta situaciones de anafilaxia. Las medidas preventivas se orientan a reconocer el problema, diagnosticar apropiadamente la afección e indicar las medidas preventivas; pudiendo utilizar antihistamínicos de forma preventiva u otros tratamientos.

La **urticaria inducida por ejercicio asociada a los alimentos** es una forma infrecuente de reacción urticariana aguda, desarrollada durante o inmediatamente después de la realización de ejercicios físicos. El ejercicio acelera la absorción de alimentos ingeridos recientemente pero no digeridos completamente. Principalmente de proteínas alimentarias (incluyendo alérgenos), que pasan rápidamente a la circulación, desde donde migran hacia los tejidos perivasculares y espacios tisulares donde se encuentran los mastocitos armados con IgE específica para alérgenos¹²¹. La mayor absorción de gliadina (derivada de los alérgenos del trigo), ocurre experimentalmente con el ejercicio o ingestión de aspirina. También existen casos de urticaria desencadenada por ejercicio sin alergia alimentaria, donde la patogénesis aún es poco clara¹¹⁷.

ANAFILAXIA INDUCIDA POR EJERCICIO

Como hemos visto, el ejercicio físico es un desencadenante frecuente de diferentes eventos de hipersensibilidad (asma, rinitis, anafilaxia, eccema y urticaria) que pue-

den deteriorar el rendimiento. Aunque es poco frecuente, la anafilaxia inducida por ejercicio (AIE) es una forma extrema de hipersensibilidad y de eventual muerte súbita en atletas¹²³.

Algunos casos de AIE ocurren solo con el ejercicio como factor desencadenante, y en otros casos existe la relación entre la ingesta de alimentos y el posterior desarrollo de la anafilaxia. También es necesario diferenciar en los casos de anafilaxia desarrollados durante el ejercicio, de reacción a picaduras de himenópteros o enfermedad subyacente como la mastocitosis sistémica con mutaciones activadoras de *kit* tirosina quinasa que aumenta el riesgo de anafilaxia en general. Algunos de los casos de AIE se desarrollan en atletas con antecedentes de urticaria colinérgica donde se eleva la temperatura corporal durante la práctica deportiva, o con urticaria inducida por el frío en quienes hacen ejercicio en condiciones de clima frío, o con urticaria crónica que tienen autoanticuerpos del receptor IgG, anti-IgE y que se exacerban casualmente durante el ejercicio. En otros casos de AIE sin cofactores identificados, la urticaria puede ocurrir de manera idiopática¹²⁴.

Los factores contribuyentes pueden incluir el uso de aspirina o AINE, exposición a altos niveles de polen, picaduras de insectos, extremos de temperatura y humedad o incluso estrés o menstruación¹²⁵⁻¹²⁷.

Consejos útiles antes de realizar ejercicio físico en paciente con urticaria y anafilaxia inducida por ejercicio

- La principal indicación para evitar aparición de formas agudas de urticaria o de anafilaxia es reconocer y evitar la o las causas productoras o desencadenantes.
- Alérgenos alimentarios conocidos deben ser evitados 6 hs antes del ejercicio físico.
- En caso de niños y adolescentes es necesario un trabajo multidisciplinario con los padres, profesores de educación física, club y/o escuela para explicar la patología, las precauciones que deben tomarse, elegir el tipo de deporte a realizar y contar con un plan de acción en caso de emergencia.
- Antes de comenzar a realizar ejercicio físico, se aconseja evaluar el estado de la piel y evitar realizar actividades físicas en caso de estar en brote agudo de urticaria, ya que puede desmejorar con el sudor y el calor.
- La sudoración empeora el prurito, por lo tanto no es aconsejable sobreabrigarse. Se puede vaporizar la piel con un spray de agua para disminuir la temperatura de la piel.
- Entrenarse de forma progresiva permite una mejor adaptación fisiológica y térmica al ejercicio, y constituye la mejor manera de prevenir los excesos de calor.
- En verano evitar exposición solar en franja horaria entre las 10 hrs. a 15 hrs por la mayor radiación y calor.

- Evitar uso de betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueadores de los receptores de angiotensina y bloqueantes de los canales de calcio.
- Evitar consumo de aspirina y AINE, que aumentan la permeabilidad gastrointestinal.
- En caso de requerir estos medicamentos, analizar con su alergólogo cada situación en particular.
- Uso de antihistamínicos H1 y H2 previo práctica deportiva o de forma continua pueden atenuar la urticaria inducida por ejercicio.
- Formular plan de emergencia personalizado, cómo llevar una alerta médica de identificación en un dispositivo y hacer ejercicio con un compañero entrenado en el manejo de la anafilaxia. Es aconsejable incluir esta información de salud en los dispositivos móviles e información médica de cada paciente.
- Los pacientes deben aprender a reconocer sus primeros síntomas y signos de AIE, e inmediatamente suspender el ejercicio. En muchos casos se anticipan síntomas prodrómicos a la manifestación clínica, como: embotamiento, visión de luces centellantes (escotomas), visión borrosa, mareos, etc.
- Ante la aparición de síntomas, el paciente debe adoptar la posición de Trendelenburg para facilitar la perfusión de órganos vitales. Esto debe ser enseñado al paciente y su familia.
- Tanto el paciente como su entorno deben ser entrenados en el uso de epinefrina autoinyectable, la cual debe ser utilizada mediante la aplicación por vía intramuscular en la cara lateral de uno de los muslos. La intención es evitar la hipotensión severa que comprometa la oxigenación de órganos vitales, hasta que el personal médico de emergencia lo asista y luego proceda al manejo de acuerdo con las pautas internacionales.
- Nunca minimizar un cuadro de anafilaxia, debiéndose procurar una rápida evaluación médica de urgencia.

EFFECTOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA SOBRE LA PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA

La necesaria conexión que debe realizarse entre los diferentes sistemas que componen el cuerpo humano, como la psiquiatría, neurología, inmunología y endocrinología, de cara a la curación de patologías y mejora de la salud es objeto de estudio de la ciencia a través del modelo integrador e interdisciplinar de la psiconeuroinmunoendocrinología (PNI) desde hace ya muchos años. El estudio de esta ciencia ha provisto últimamente evidencia concluyente acerca de la “prevención” y el “bienestar” como una estrategia de salud, reconociendo que el mantenimiento de una buena salud física, mental y emocional es la mejor manera de prevenir enfermedades¹²⁷.

Diferentes tipos de estímulos y neurotransmisores que actúan a través de distintas vías generan grandes tensiones y están altamente involucrados en las alteraciones del eje PNI, lo cual tiene importantes implicancias clínicas asociándose su desequilibrio a una gran cantidad de patologías¹²⁸. La evidencia acumulada sugiere que, luego de su activación, el sistema inmune (SI) se comunica con el sistema nervioso central (SNC) y puede modificar la función del sistema neuroendocrino mediada principalmente por neuropéptidos y citoquinas sintetizadas por células del SI, que actuarían en el hipotálamo y la glándula pituitaria¹²⁹. Las emociones, el medioambiente y el estilo de vida son los principales factores que interfieren en el equilibrio¹³⁰. Es conocido que el estrés impacta sobre el equilibrio eje PNI modulando la respuesta inmune. El eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) a través de la liberación de cortisol y catecolaminas (noradrenalina y hormona epinefrina), e IFN- γ por parte de linfocitos Th1, incrementa los niveles de citoquinas proinflamatorias como IFN- γ , desencadenando una respuesta inmune rápida aunque a la vez dañina. A su vez, el cortisol y las catecolaminas disminuyen la producción de TNF- α por las células presentadoras de antígeno y promueven respuestas Th2 a través de la liberación de interleuquina 10 (IL-10), IL-13 e IL-4. El proceso permite que el sistema inmunitario detenga la respuesta aguda pero también predispone a las enfermedades alérgicas¹³⁰.

Considerado como un factor influyente en el estilo de vida de los individuos, el ejercicio físico supone la participación de múltiples órganos y sistemas del cuerpo humano. La respuesta de adaptación de los sistemas neuroendocrino e inmunológico varía con la duración, la intensidad y la cronicidad con que se lleva a cabo la AF^{129,130}.

Posterior al inicio del ejercicio físico, la activación del sistema nervioso simpático estimula la secreción de catecolaminas y de glucocorticoides que se unen a receptores expresados por los leucocitos sensibles al ejercicio. Por otra parte se estimula la actividad del eje HPA, provocando la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y cortisol¹²⁹. En suma, los aumentos sustanciales en la hemodinamia, como aumentos en el gasto cardíaco, vasodilatación vascular y flujo sanguíneo, acompañan la movilización y salida al lecho vascular y de reservorios pulmonar, hepático y/o esplénico, siendo responsables también de la redistribución de los leucocitos al compartimiento sanguíneo provocando una leucocitosis transitoria, observada principalmente en deportes de alta exigencia.

Como se ha comentado anteriormente, muchos de los cambios inmunes que ocurren durante la AF, son fuertemente influenciados por la interacción del sistema nervioso simpático y activación del eje HPA donde, además, el

cortisol actúa como mediador antiinflamatorio y la adrenalina regula en baja la producción de las citoquinas inflamatorias, como se ha demostrado con la IL-1 β y el TNF- α . También puede promover el cambio de isotipo de los macrófagos al tipo antiinflamatorio (M2) y reducir así la infiltración en el tejido adiposo, lo que resulta en una reducción en la producción de citoquinas inflamatorias¹³⁰.

La mayor parte de la literatura publicada actualmente sugiere que la exposición al ejercicio agudo o crónico es “inmunoestimulante” y se ha utilizado para aumentar la efectividad de las respuestas a vacunas en pacientes “en riesgo”. Esto puede obedecer a reducciones en la inflamación, mantenimiento de la masa tímica, alteraciones en la composición de las células inmunes “más viejas” y “más jóvenes”, inmunovigilancia mejorada y/o la mejora del estrés psicológico¹³¹, aunque las relaciones dosis-respuesta y la modalidad óptima de ejercicio a emplear para esta indicación merecen más estudio⁶².

Si bien la respuesta adaptativa de los sistemas neuroendocrino e inmunológico varía con la duración, la intensidad y la cronicidad con que se lleva a cabo la AF, comprender cómo el ejercicio puede moderar el efecto negativo del estrés y mantener la función del SI hacia un perfil Th1, es probable que estos efectos se acumulen con el tiempo y formen adaptaciones inmunológicas ante la práctica del ejercicio regular y de moderada intensidad.

En efecto, el ejercicio es una poderosa herramienta de intervención terapéutica conductual que tiene el potencial de mejorar la inmunidad y plantea la necesidad de implementar estrategias de intervención basadas en el estilo de vida de las personas

CONCLUSIONES

Se presentan aquí evidencias reafirmando que la AF regular y regulada presenta efectos de beneficio en todos los niveles orgánicos, tales como el metabólico, el inmunológico y el psicológico.

Las enfermedades alérgicas involucran desequilibrios inmunes, sobre los que la AF puede interferir de manera positiva, con lo cual necesita ser considerada por el alergólogo al momento de consensuar con el paciente su tratamiento. La educación en estas medidas deben extenderse al entorno del paciente, sobre todo en circunstancias de mayor gravedad como en los casos de asma y de anafilaxia. La alergología representa un adecuado exponente de la Medicina Personalizada, dentro de la cual debe evaluarse el tipo de afectación y la condición de gravedad en cada paciente. Es entonces que el alergólogo instruirá al paciente sobre el beneficio de la actividad física, y lo orientará respecto del tipo, condiciones y medidas para su práctica habitual.

BIBLIOGRAFÍA:

1. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es>
2. https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/
3. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body defense system. *J Sport Health Sci*2019;8:201-217
4. Larrabee RC. Leukocytosis after violent exercise. *J Med Res (NS)*1902;7:76-82.
5. Sim YJ, Yu S, Yoon KJ, et al. Chronic exercise reduces illness severity, decrease viral load, and results in greater anti-inflammatory affects than acute exercise during influenza infection. *J Infect Dis*1009;200:1432-42.
6. Warren KJ, Olson MM, Thompson NJ, et al. Exercise improve host response to influenza viral infection in obese and non-obese mice through different mechanisms. *PLoS One* 2015;10: e0129712. doi:10.1371/journal.pone.0129713.
7. StravinskisDurigon T, MacKenzie B, Carneiro Oliveira-Junior M, et al. Aerobic exercise protects from *Pseudomonas aeruginosa*-induced pneumonia in elderly mice. *J InnateImm*2018;10:279-90.
8. Olivo CR, Miyaji EN, Oliveira ML, et al. Aerobic exercise attenuates pulmonary inflammation induced by *Streptococcus pneumoniae*. *J Appl Physiol* (1985) 2014;117:998-1007).
9. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body defense system. *J Sport Health Sci*. 2019;8:201-217.
10. Karstoft JP, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol*2016;94:146-50.
11. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*2017;47:600-11.
12. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol*2014;35:262-9.
13. Valacchi G, Virgili F, Cervellati C, et al. OxInflammation: from subclinical condition to pathological biomarker. *Front Physiol*2018;9:858. doi:10.3389/fphys.2018.00858.
14. Mackinnon LT. Changes in some cellular immune parameters following exercise training. *Med Sci Sports Exerc*1986;18:596-7.
15. Mackinnon LT, Chick TW, van As A, et al. The effect of exercise on secretory and natural immunity. *Adv Exp Med Biol* 1987;216A:869-76.
16. Hoffman-Goetz L, Thorne RJ, Houston ME. Splenic immune responses following treadmill exercise in mice. *Can J PhysiolPharmacol*1988;66:1415-9.
17. Pedersen BK, Tvede N, Hansen FR, et al. Modulation of natural killer cell activity in peripheral blood by physical exercise. *Scand J Immunol* 1988, 27:673-8.
18. Tvede N, Pedersen BK, Hanen FR, et al. Effect of physical exercise on blood mononuclear cell subpopulation and in vitro proliferative responses. *Scan J Immunol*1989;29:383-9.
19. Northoff H, Berg A. Immunologic mediators as a parameter of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1991;12(Suppl.1):S9-15.
20. Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *JApplPhysiol* (1985)1997;82:1385-94.
21. Nieman DC, Henson DA, Austin MD, et al. Immune response to a 30-minute walk. *Med Sci Sports Exerc*2005;37:57-62.
22. Peake JM, Della Gatta P, Suzuki K, et al. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc Immunol Rev*2015;21:8-25.
23. Peake JM, Neubauer O, Della Gatta PA, et al. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *J Appl Physiol* (1985)2017;122:559-70.
24. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, et al. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol* (1985)2017;122:1077-87.
25. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the regulation of the immune functions. *Prog Mol Biol Transl Sci*2015;135:355-80.
26. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev*2000;80:1055-81.
27. Siedlik JA, Benediet SH, Landes EJ, Weir JP, Vardiman JP, Gallagher PM. Acute bouts of exercise induce a suppressive effect on lymphocyte proliferation in human subjects: a meta-analysis. *Brain BehavImmun*2016;56:343-51.
28. Campbell JP, Tuner JE. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. *Front Immunol*2018;9:648.
29. Nieman DC, Gillitt ND, Sha W, et al. Metabolic recovery from heavy exertion following banana compared to sugar beverage or water only ingestion. *Metabolomics*2018;14:147.
30. Nieman DC, Lila MA, Gillitt ND. Immunometabolism: a multi-omics approach to interpreting the influence of exercise and diet on the immune system. *Ann Rev Food Sci Tech*2019;29:908-20.
31. Schwellmus M, Soligard T, Alonso JM, et al. How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. *Br J Sports Med*2016;50:1043-52.
32. Nieman DC. Exercise immunology: practical applications. *Int J Sports Med* 1997;18(Suppl. 1):S91-100.
33. Heath GW, Ford ES, Craven TE, et al. Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exerc*1991;23:152-7.
34. König D, Grathwohl D, Weintock C, et al. Upper respiratory tract infections in athletes: influence of lifestyle, type of sports, training effort and immunostimulant intake. *Exerc Immunol Rev*2000;6:102-20.
35. Spence L, Brown WJ, Pyne DB, et al. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc*2007;39:577-86.
36. Gleeson M, Bishop N, Oliveira M, et al. Influence of training load on upper respiratory tract infection incidence and antigen-stimulated cytokine production. *Scand J Med Sports*2013;23:451-7.
37. Rama L, Teixeira AM, Matos A, et al. Changes in natural killer cells subpopulations over a winter training season in elite swimmer. *Eur J Appl Physiol*2013;113:859-68.
38. Hellard P, Avalos M, Guimaraes F, et al. Training-related risk of common illnesses in elite swimmers over a 4-yr period. *Med Sci Sports Exerc*2015;47:698-707.
39. Svendsen IS, Gleeson M, Haugen TA, et al. Effect of an intense period of competition on race performance and self-reported illness in elite cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports*2015;25:846-53.
40. Svendsen IS, Taylor IM, Tonnessen E, et al. Training related and competition-related risk factors for respiratory tract and gastrointestinal infections in elite cross-country skiers. *Br J Sports Med*2016;50:809-15.
41. Raysmith BP, Drew MK. Performance success or failure is influenced by weeks lost to injury and illness in elite Australian track and field athletes: a 5-year prospective study. *J Sci Med Sport*2016;19:778-83.
42. Drew M, Vlahovich N, Hughes D, et al. Prevalence of illness, poor mental health and sleep quality and low energy availability prior to the 2016 Summer Olympic Games. *Br J Sports Med*2018;52:47-53.
43. Prien A, Mountjoy M, Miller J, et al. Injury and illness in aquatic sport: how high is the risk? A comparison of results from three FINA World Championships. *Br J Sports Med*2017;51:277-82.
44. Timpka T, Jacobsson J, Bargoria V, et al. Preparticipation predictors for championship injury and illness: cohort study at the Beijing 2015 International Association of Athletics Federations World Championships. *Br J Sports Med*2017;51:271-6.
45. Engebretsen L, Steffen K, Alonso JM, et al. Sports injuries and illnesses during the Winter Olympic Games 2010. *Br J Sports Med*2010;44:772-80.
46. Engebretsen L, Soligard T, Steffen K, et al. Sports injuries and illnesses during the London Summer Olympic Games 2012. *Br J Sports Med* 2013;47:407-14.

47. Palmer-Green D, Elliott N. Sports injury and illness epidemiology: Great Britain Olympic Team (TeamGB) surveillance during the Sochi 2014 Winter Olympic Games. *Br J Sports Med* 2015;49:25–9.
48. Soligard T, Steffen K, Palmer-Green D, et al. Sports injuries and illnesses in the Sochi 2014 Olympic Winter Games. *Br J Sports Med* 2015;49:441–7.
49. Soligard T, Steffen K, Palmer D, et al. Sports injury and illness incidence in the Rio de Janeiro 2016 Olympic Summer Games: a prospective study of 11274 athletes from 207 countries. *Br J Sports Med* 2017;51:1265–71.
50. Mountjoy M, Junge A, Alonso JM, et al. Sports injuries and illnesses in the 2009 FINA World Championships (Aquatics). *Br J Sports Med* 2010;44:522–7.
51. Mountjoy M, Junge A, Benjamin S, et al. Competing with injuries: injuries prior to and during the 15th FINA World Championships 2013 (aquatics). *Br J Sports Med* 2015;49:37–43.
52. Alonso JM, Tscholl PM, Engebretsen L, et al. Occurrence of injuries and illnesses during the 2009 IAAF World Athletics Championships. *Br J Sports Med* 2010;44:1100–5.
53. Alonso JM, Edouard P, Fischetto G, et al. Determination of future prevention strategies in elite track and field: analysis of Daegu 2011 IAAF Championships injuries and illnesses surveillance. *Br J Sports Med* 2012;46:505–14.
54. Wentz LM, Ward MD, Potter C, et al. Increased risk of upper respiratory infection in military recruits who report sleeping less than 6 hour per night. *Mil Med* 2018;183:e699–704.
55. Drew MK, Vlahovich N, Hughes D, et al. A multifactorial evaluation of illness risk factors in athletes preparing for the Summer Olympic Games. *J Sci Med Sport* 2017;20:745–50.
56. Van Tonder A, Schweltnus M, Swaneveldt S, et al. A prospective cohort study of 7031 distance runners shows that 1 in 13 report systemic symptoms of an acute illness in the 8-12 day period before a race, increasing their risk of not finishing the race 1.9 times for those runners who started the race: SAFER study IV. *Br J Sports Med* 2016;50:939–45.
57. Nieman DC, Lila MA, Gillitt ND. Immunometabolism: a multiomics approach to interpreting the influence of exercise and diet on the immune system. *Ann Rev Food Sci Tech* 2019;29:908-20.
58. Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, et al. Position statement. Part two: maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev* 2011;17:64-113.
59. Bermon S, Castells LM, Calder PC, et al. Consensus statement immunonutrition and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2017;23:8-50.
60. Nieman DC. Is infection risk linked to exercise workload? *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(Suppl. 7):S406-11.
61. Müller L, Pawelec G. Aging and immunity-impact of behavioral intervention. *Brain Behav Immunol* 2014;39:8-22.
62. Pascoe AR, Fiatarone Singh MA, Edwards KM. The effects of exercise on vaccination responses: a review of chronic and acute exercise interventions in humans. *Brain Behav Immunol* 2014;39:33-41.
63. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, et al. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev* 2012;11:404-20.
64. Nieman DC, Henson DA. Role of endurance exercise in immune senescence. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:172-81.
65. Turner JE, Brum PC. Does regular counter T cell immunosenescence reducing the risk of developing cancer and promoting successful treatment of malignancies. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:4234765. Doi:10.1155/2017/4234765.
66. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the regulation of immune functions. *Prog Mol Biol Transl* 2015;135:355-80.
67. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Education Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Sep;126(3):466-76. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
68. Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Zaky Helal M, et al. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015; 8(1): 10.
69. Wheatley L and Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *Engl J Med* 2015 Jan 29;372:456-63.
70. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60(3):350-3
71. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
72. Vázquez D1, Medina I, Logusso G, et al. Cross-sectional survey about the prevalence of allergic rhinitis in Argentina: Study PARA. *Rev Alerg Mex*. 2019 Jan-Mar;66(1):55-64. doi: 10.29262/ram.v66i1.543.
73. Surda P, Walker A, Putala M, et al. Prevalence of Rhinitis in Athletes: Systematic Review. *Int J Otolaryngol* 2017;2017:8098426.
74. Kurowski M, Jurczyk J, Krystofiak et al. Exercise-induced respiratory symptoms and allergy in elite athletes: A llergy and A sthma in Polish O lympic A thletes (A²POLO) project within GA²LEN initiative. *Clin Resp J*. 2014;10(2):231-8.
75. Bougault V, Turmel J and Boulet LP. Effect of intense swimming training on rhinitis in high-level competitive swimmers. *Clin Exp Allergy* 2010;40(8):1238-46.
76. Katelaris CH, Carozzi F, Burke T, et al. Patterns of allergic reactivity and disease in olympic athletes. *Clin J Sport Med* 2006;16(5):401-5.
77. Bonadonna P, Senna G, Zanon P, et al. Cold-induced rhinitis in skiers-Clinical aspects and treatment with ipratropium bromide nasal spray: A randomised controlled trial. *Am J Rhinol Sep-Oct* 2001;15(5):297-301.
78. Patel R. Nasal Anatomy and Function. *Facial Plastic Surgery* 2017;33(01)003-008. doi:10.1055/s-0036-1597950.
79. Passali D, Damiani V, Passali GC, et al. Alterations in rhinosinusal homeostasis in sportive population: our experience with 106 athletes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261:502-506.
80. Fonseca MT, Machado JA, Pereira SA, et al. Effects of physical exercise in nasal volumen. *Rev Bras Otorrinolaringol(Engl Ed)* 2006;72:256-260.
81. Triposkiadis F, Ghiokas S, Skoularigis I, et al. Cardiac adaptation to intensive training in prepuberal swimmers. *Eur J Invest* 2002;32:16-23.
82. Fu H and Yu P. The effect of aerobic exercise on serum IL-4 and TNF-alpha of patients with allergic rhinitis. *Randomized Controlled Trial* 2013 Dec;27(23):1321-3.
83. Tongtako W, Klaewsongkram J, Jaronsukwimal N, et al. The effect of acute exhaustive and moderate intensity exercises on nasal cytokine secretion and clinical symptoms in allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012 Sep;30(3):185-92.
84. Chanta A, Klaewsongkram J, Mickleborough TD, et al. Effect of Hatha yoga training on rhinitis symptoms and cytokines in allergic rhinitis patients- *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019 Aug 18. doi: 10.12932/AP-260419-0547.
85. Gleeson M, Pyne DP. Respiratory inflammation and infections in high-performance athletes. *Review Immunol Cell Biol* 2016 Feb;94(2):124-31. doi: 10.1038/icb.2015.100.
86. Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV, et al. A spring time Olympics demands special consideration for allergic athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000 Aug;106(2):260-6. doi: 10.1067/mai.2000.108603.
87. Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, et al. Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015 Apr;15(2):184-92. doi: 10.1097/ACI.0000000000000149.
88. Bonini S, Bonini M, Bousquet J, et al. Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. *Allergy* 2006;61:681-692.
89. Schwartz, LB, Delgado, L, Craig, T, et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008, 63: 953-961. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01802.x
90. World Anti-Doping Agency. http://www.wada-ama.org/en/http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2008_List_En.pdf.

91. Winn C, Mackintosh K, Eddolls W, et al. Perceptions of Asthma and Exercise in Adolescents With and Without Asthma. *J Asthma* 2018 Aug;55(8):868-876. PMID: 28853952 - DOI: 10.1080/02770903.2017.1369992.
92. Bacon S, Lemiere C, Moullec G, et al. Association Between Patterns of Leisure Time Physical Activity and Asthma Control in Adult Patients. *BMJ Open Respir Res.* 2015 Jul 24;2(1):e000083. PMID: 26244098 - PMCID: PMC4521535 - DOI: 10.1136/bmjresp-2015-000083.
93. Sanz-Santiago V, Díez-Vega I, Santana-Sosa E, et al. Effect of a Combined Exercise Program on Physical Fitness, Lung Function, and Quality of Life in Patients With Controlled Asthma and Exercise Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *PediatrPulmonol.* 2020 Jul;55(7):1608-1616. PMID: 32353218 - DOI: 10.1002/ppul.24798.
94. Lang J. The Impact of Exercise on Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019 Apr;19(2):118-125. PMID: 30601152 - DOI: 10.1097/ACI.0000000000000510.
95. Côté A, Turmel J, Boulet L. Exercise and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2018 Feb;39(1):19-28. PMID: 29427982 - DOI: 10.1055/s-0037-1606215.
96. Cassim R, Koplin J, Dharmage S, et al. The Difference in Amount of Physical Activity Performed by Children With and Without Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Asthma* 2016 Nov;53(9):882-92. PMID: 27144654 - DOI: 10.1080/02770903.2016.1175474.
97. França-Pinto A, Mendes F, de Carvalho-Pinto R, et al. Aerobic Training Decreases Bronchial Hyperresponsiveness and Systemic Inflammation in Patients With Moderate or Severe Asthma: A Randomised Controlled Trial. *Thorax* 2015 Aug;70(8):732-9. PMID: 26063507 - DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206070.
98. Fernandes P, de Mendonça Oliveira L, Brüggemann T, et al. Physical Exercise Induces Immunoregulation of TREG, M2, and pDCs in a Lung Allergic Inflammation Model. *Front Immunol* 2019 May 16;10:854. PMID: 31156611 - PMCID: PMC6532549 - DOI: 10.3389/fimmu.2019.00854.
99. Carlsen K.-H., Carlsen K. C. L. Exercise-induced asthma. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2002;3(2):154-160.
100. Randolph C. An update on exercise-induced bronchoconstriction with and without asthma. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2009;9(6):433-438.
101. Wanrooij VH, Willeboordse M, Dompeling E, et al. Exercise training in children with asthma: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine.* 2014;48(13):1024-1031.
102. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, et al. Exercise-induced bronchoconstriction update V2016. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138:1292Y5.
103. Sun W, Wang Z, Cao J, et al. Cold stress increases reactive oxygen species formation via TRPA1 activation in A549 cells. *Cell Stress and Chaperones.* 2016;21(2):367-372.
104. Brocker C, Thompson DC, Vasilou V. The role of hyperosmotic stress in inflammation and disease. *Biomolecular Concepts.* 2012;3(4):345-364.
105. Krafczyk MA, Asplund CA. Exercise-induced bronchoconstriction: diagnosis and management. *American Family Physician.* 2011;84(4):427-434.
106. Balenger K, Ameredes B, Boldogh A, et al. The Potential Role of 8-Oxoguanine DNA Glycosylase-Driven DNA Base Excision Repair in Exercise-Induced Asthma. *Mediators Inflamm* 2016; 2016:3762561.
107. Krafczyk MA, Asplund CA. Exercise-induced bronchoconstriction: diagnosis and management. *American Family Physician.* 2011;84(4):427-434.
108. Hallstrand TS, Altemeier WA, Aitken ML, et al. Role of cells and mediators in exercise-induced bronchoconstriction. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2013;33(3):313-328. doi: 10.1016/j.iac.2013.02.003.
109. Carew C, Cox D. Laps or Lengths? The Effects of Different Exercise Programs on Asthma Control in Children. *J Asthma* 2018 Aug;55(8):877-881. PMID: 28872938 - DOI: 10.1080/02770903.2017.1373806.
110. Pei-Chun L, Han-Hong L, Bor-Luen C, et al. Exercise Improves Lung Function and Asthma Control Through Immune Regulation in Childhood Asthma. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019 Oct 23;2019:9146827. PMID: 31772603 - PMCID: PMC6854913 - DOI: 10.1155/2019/9146827.
111. Field T. Yoga Research Review. *Complement Ther Clin Pract* 2016 Aug;24:145-61. PMID: 27502816 - DOI: 10.1016/j.ctcp.2016.06.005.
112. Rashmi Ranjan Das, Jhuma Sankar, Sushil Kumar Kabra. Role of Breathing Exercises and Yoga/Pranayama in Childhood Asthma: A Systematic Review. *Curr Pediatr Rev* 2019;15(3):175-183. PMID: 30663571 - DOI: 10.2174/1573396315666190121122452.
113. Fisher J, Loft S, Ulrik C, et al. Physical Activity, Air Pollution, and the Risk of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016 Oct 1;194(7):855-865. PMID: 27653737 - DOI: 10.1164/rccm.201510-2036OC.
114. Peláez Hernández A, Dávila González IJ. *Tratado de Alergología.* Tomo II. 2007; 1073:1098. ERGON.
115. Carroll CL, Balkrishnan R, et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Impact on the Patient, Family, and Society. *Pediatric Dermatology* 2005; 22(3): 192-199
116. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jul;118(1):226-232.
117. Torrelo A, Ortiz de Frutos J, Alomar A, et al. Atopic dermatitis: impact on quality of life and patients' attitudes toward its management. *Eur J Dermatol* 2012; 22(1): 97-105.
118. Schwartz L, Delgado L, Craig T, et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008(63):8:953-961.
119. Giachetti A, Greco MF, Scacchi MF, et al. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013 SAP (Sociedad Argentina de Pediatría). <http://doi.org/10.5546/aap.2014.e195>.
120. Levy ML. Atopic dermatitis: understanding the disease and its management. *Current Medical Research and Opinion* 2007 Dec(23);12:3091-3103.
121. Park CO, Noh S, Jin S, Lee YS, et al. Insight into newly discovered innate immune modulation in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2013;22:6-9.
122. Simpson RJ. Chapter Fifteen - Exercise and the Regulation of Immune Functions
123. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.08.001>
124. Peláez Hernández A, Dávila González IJ. *Tratado de Alergología.* Tomo II, 1031-1054. ERGON. 2007
125. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 2007;47:109-117. 40. Romano A, Di FM, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-272.
126. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-397.
127. John L Stump (2004). *Psiconeuroinmunología en el Deportista.* PubliCE [Internet]. Vol. 0 del año 2004. Disponible en: <https://g-se.com/psiconeuroinmunologia-en-el-deporte-499-sa-857cfb27150f26>.
128. Marsiglia G Italo. La psiconeuroinmunología: Nueva visión sobre la salud y la enfermedad. *Gac Méd Caracas.* [Internet]. 2009 Sep; 117 (3 : 148-151. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622009000300002&lng=es.
129. Aguilar Londoño C, Zuluaga Zapata N, Patiño Grajales PJ et al. Ejercicio y sistema inmune: Exercise and the immune system. *Iatreia* 2006 June 19(2):189-198. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932006000200007&lng=en.

130. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Elizondo-Villarreal B, et al. Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organ J* **10**, 19 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>
131. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev.* 2010;16:105–118.
132. Simpson R, Kunz H, Agha N, et al. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Progress in molecular biology and translational Science* Dec. 2015.135:355-380.
133. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging. As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol* 10 January 2018 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960>

REGLAMENTO Y NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

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

El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos, así como de proponer modificaciones cuando lo estime necesario. El artículo enviado a AAIC para su publicación será sometido a la evaluación por la Secretaría de Redacción y de dos o más jueces que serán designados por el Editor, juntamente con el Consejo Editorial, que serán idóneos en el tema del artículo. Los árbitros se expedirán en un plazo menor de 45 días y la Secretaría de Redacción informará su dictamen de forma anónima a los autores del artículo, así como de su aceptación o rechazo. La publicación de un artículo no implica que la Revista comparta las expresiones vertidas en él.

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

A. Normativa común a todos los tipos de manuscritos

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

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

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

Referencias. Se numeran consecutivamente según su orden de aparición en el texto. En el texto deben figurar como números arábigos entre paréntesis. El formato debe respetarse según la National Library of Medicine de Washington. Las abreviaturas de las publicaciones deberán realizarse según las utilizadas por el Index Medicus. La lista puede hallarse en <http://www.nlm.nih.gov/>

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

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

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

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

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

zan más de dos barras en un mismo gráfico, utilizar rellenos con líneas para un contraste adecuado. Si no se cuenta con originales generados por computadora, se puede enviar un juego de fotografías digitales.

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

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

B. Artículos originales

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

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

Página de Resumen (Abstract) y Palabras clave (Keywords). Tendrá una extensión máxima de 250 palabras. Se evitarán las abreviaturas a menos que sean de uso extendido en la especialidad (p. ej.: ICAM-1, IgE). Dada la importancia que tienen los resúmenes de los trabajos para su difusión nacional e internacional, los mismos se presentarán de manera estructurada que contendrá:

Los fundamentos o antecedentes (en inglés, background), son una puesta al día del estado actual del problema o sea, cuál es el problema que lleva al estudio. El objetivo (en inglés, objective), define cuál es el propósito del estudio. El lugar de aplicación o marco de referencia (en inglés, setting), delimita el entorno de realización. El diseño (en in-

glés, design), es el tipo de estudio realizado. La población (pacientes o participantes) (en inglés, population), conforma el material. El método (en inglés, methods), es la forma en que se realizó el estudio. Los resultados (en inglés, results), deben incluir los hallazgos más importantes. Las conclusiones (en inglés, conclusion), deben estar avaladas por los resultados. Se debe hacer hincapié en aspectos u observaciones nuevas.

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

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

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

Texto.

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

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

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

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

Resultados. Se cuantificarán y presentarán con indicado-

res apropiados de error (ej.: intervalos de confianza). No depender sólo de p. Se debe seguir una secuencia lógica de los resultados obtenidos. No repetir en el texto los datos de cuadros ni ilustraciones. Limitar su número a las estrictamente necesarias. Solo destacar o resumir las observaciones importantes. Evitar el uso no técnico de términos estadísticos (ej.: muestra, azar, normal, significativo, etc.).

Discusión. Hacer hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos o pertinentes para la investigación futura. No repetir lo expresado en otras secciones. Establecer nexos entre objetivos y resultados. Relacionar con los resultados de otros trabajos si se considera necesario. Explicitar las debilidades del trabajo.

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

C. Comunicaciones rápidas

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

D. Comunicaciones breves y reportes de casos

Casos interesantes por su rareza o comunicaciones científicas breves serán considerados para esta sección. Estos artículos deben contar con un título corto en español e inglés, no exceder las tres páginas y una tabla o figura. No deberán contar con más de 10 referencias que sean relevantes. No requiere resumen o abstract.

E. Cartas al Editor

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

Si la carta es aceptada, en todos los casos el Consejo Editorial enviará copia de la carta al autor del artículo referido, dando oportunidad en el mismo número de edición de la carta, de contestar o comentar la consulta y/u opinión del autor de la carta, con las mismas limitaciones de extensión.

F. Artículos de revisión

Se aceptarán los artículos de revisión de temas concernientes a Alergia e Inmunología o a cualquier tema relacionado con la especialidad. Estos serán solicitados por el Consejo Editorial a autores específicos. Se otorgará prioridad a las revisiones relacionadas con aspectos controvertidos o relacionados con programas de Educación Médica Continua. Deben contar con menos de 20 carillas y con el número de referencias adecuadas para la importancia del tema. Se debe aclarar la metodología para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos.

El formato será similar a la de los artículos originales, excepto que no contará con Material y Métodos ni Resultados. Se pueden utilizar subtítulos para lograr una mejor presentación didáctica.

G. Artículos de opinión

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

H. Cesión de derechos

Modelo de Transferencia de derechos de autor

El/los autor/es transfieren la propiedad intelectual del artículo a *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* en el caso de que el manuscrito sea publicado. El/los abajo firmante/s declaran que el artículo es original, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra publicación y que no ha sido previamente publicado. El/los autor/es confirman que han revisado y aprobado la versión final del artículo.

I. Lista de control

- Carta de solicitud de presentación con la transferencia de los derechos
- Carta en caso de existir Conflicto de Intereses
- Manuscrito en formato Word
- Números de página en extremo superior derecho
- Doble espacio
- Nombre completo de los autores y sus grados académicos
- Afiliaciones institucionales y recursos de fondos (sponsorización)
- Dirección del Autor encargado de la Correspondencia (incluyendo e-mail)
- Titulillo (frase de menos de 40 caracteres que resuma al título)
- Resumen y Abstract (no más de 250 palabras)
- Lista de palabras clave y de Keywords
- Lista de abreviaturas y acrónimos
- Secciones iniciadas en páginas separadas

- Referencias a doble espacio en página separada, respetando formato
- Epígrafes a doble espacio en páginas separadas
- Figuras y fotos en formato digital compatible
- Tablas a doble espacio
- Nota de copyright

J. Declaración de privacidad

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