

mente en menores de 1 año con esquema de vacunación inadecuado o insuficiente para conferir protección contra la enfermedad. Este dato marca, al menos en parte, la clara necesidad de mejorar y completar coberturas de vacunación para esta enfermedad, que requiere la aplicación de varias dosis para alcanzar una protección aceptable. Tal como señalan otros autores, los casos más graves se observaron en los más pequeños,¹⁰⁻¹³ en donde incluso se registraron óbitos como consecuencia de la hipertensión pulmonar.

La dificultad diagnóstica en adolescentes y adultos, debida a la presentación clínica atípica, potencia la diseminación de la enfermedad y contribuye al subregistro.¹⁰

Varios países registraron un aumento de la incidencia de la enfermedad en adolescentes y adultos, que se han tornado susceptibles como consecuencia de haber perdido la inmunidad conferida por la vacunación.^{11,12,14,15}

Este tipo de trabajo constituye un aporte al conocimiento de la epidemiología de esta enfermedad, pero se requieren más datos para una evaluación concluyente que permita delinear estrategias más eficaces contra esta enfermedad, que continúa siendo un problema para la salud pública.

Agradecimientos

A los bioquímicos Margarita Laczeski por su participación en la elaboración artesanal del agar Bordet Gengou y en el procesamiento de muestras y a Gustavo Domínguez por la recopilación de parte de los datos del año 2006 y carga del programa Epi Info. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Mooi FR, Hallander H, Wirsing von Köning CH, et al. Epidemiological typing of *Bordetella pertussis* isolates: recommendations for a standard methodology. *Eur Clin Infect Dis J* 2000;19:174-181.
2. de Melke HE, Schellekens JFP, Neppelenbroek SE, et al. Reemergence of *pertussis* in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000;6:348-57.
3. Comité Nacional de Infectología. *Bordetella Pertussis*. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2000. Págs. 556-562.
4. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. Coqueluche, tos convulsa o *pertussis*. 2008. [Acceso: 29-4-09] En: <http://www.sap.org.ar/staticfiles/organizacion/comitesnacionales/infecto/coqueluche.pdf>.
5. Fingerhann M, Fernández J, Sisti F, et al. Bases epidemiológicas y moleculares para la reformulación de una vacuna del calendario nacional de vacunación. *Boletines Fármacos* 6 [Acceso: 29-4-09]. Disponible en <http://www.boletinfarmacos.org/112003/investigaciones092002A.htm>.
6. Fingerhann M, Fernández J, Sisti Llanos C, et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Bordetella pertussis* clinical isolates obtained in Argentina. En: American Society for Microbiology eds. *Pertussis: Genome, pathogenesis and immunity*; 2000. Pág. 30.
7. Muller FM, Hoppe J, Von König CH. Laboratory diagnosis of *pertussis*: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol* 1997;35:2435-43.
8. Grimprel E, Begue P, Anjak I, et al. Comparison of polymerase chain reaction, culture and western immunoblot serology for diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. *J Clin Microbiol* 1993;31:2745-2750.
9. Hozbor D, Fouque F, Guiso N. Detection of *Bordetella bronchiseptica* by the polymerase chain reaction. *Res Microbiol* 1999;150:333-341.
10. Riva Posse CA, Miceli INP. Evolución de la coqueluche en la Argentina a finales del siglo XX. *Medicina (B. Aires)*. 2005;65(1):7-16.
11. Romano F, Quintana ML, de Dhaer C, et al. Brote de coqueluche en Esquel. *Arch Argent Pediatr* 2002;100:11-18.
12. González Morán F, Moreno Civantos A, Amela Heras C. A study of a whooping cough epidemic outbreak in Castellon, Spain. *Rev Esp Salud Pública* 2002;76(4):311-319. [Acceso: 6-1-09]. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272002000400006&lng=en&nrm=iso>ISSN 1135-5727.
13. Donoso FA, Wegner AA, Leon BJ, et al. Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 2001;72(4):334-339.
14. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica: Boletines de Vigilancia Epidemiológica. Dirección Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud y Acción Social. Años 2003-2006. [Acceso: 20-6-07]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.anm.edu.ar/pdf>.
15. Silberg S, Njamkepo E, Parent du Chatelet I, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* 2002;186:415-8.

Urticaria crónica autoinmunitaria: tratamiento con omalizumab

Chronic autoimmune urticaria: treatment with omalizumab

Dr. Jorge F. Máspero^{a,c}, Dr. Claudio A. Parisi^{b,c}, Dra. Mónica De Gennaro^c, Dr. Osvaldo Benhabib^c
y Dra. Marta Lampert^c

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña con diagnóstico de urticaria autoinmunitaria y su evolución terapéutica con omalizumab.

Caso clínico. Paciente de sexo femenino de 12 años de edad con un cuadro de urticaria crónica grave y angioedema de 14 meses de evolución, escasa respuesta a dosis máximas de 3

antihistamínicos combinados, antileucotrienos y corticoides, y gran afectación de su calidad de vida. Se realizó una prueba de suero autólogo, que fue positiva hasta la dilución 1:100, llegándose al diagnóstico de urticaria crónica autoinmunitaria. La falta de respuesta al tratamiento lleva a indicar terapia con omalizumab, con una reducción notable de los síntomas hacia la tercera dosis y ausencia de ellos tras 12 meses de tratamiento.

Conclusión. El omalizumab podría ser una opción terapéutica para pacientes con urticaria autoinmunitaria que no responden a otros tratamientos.

Palabras clave: urticaria, autoinmunitaria, omalizumab, niños.

SUMMARY

We report the case of a child with diagnosis of chronic urticaria / angioedema and its evolution upon omalizumab treatment.

Case report. Our patient is a 12-years-old female who suffered for 14 months severe chronic urticaria / angioedema. She had a poor response to the highest doses of combined therapy with 3 antihistamines, steroids and anti-leukotrienes and great impairment of her quality of life. An autologous serum skin test was positive until 1:100 dilutions, leading to the diagnosis of chronic autoimmune urticaria.

Due to the lack of response to treatment, therapy with omalizumab was administered. A notable reduction in symptoms toward the third dose was observed. After 12 months of this treatment, the patient is asymptomatic and has a negative autologous serum test.

Conclusion. Omalizumab could be a therapeutic option for patients with autoimmune urticaria unresponsive to other treatments.

Key words: urticaria, autoimmune, omalizumab, children.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de la información publicada sobre los cuadros crónicos de urticaria / angioedema se basa en observaciones hechas en pacientes adultos, ya que este trastorno es mucho menos frecuente en niños.

Se denomina urticaria / angioedema crónica a aquel cuadro de urticaria / angioedema cuya duración es mayor a 6 semanas.¹

Aproximadamente, el 45% de los pacientes adultos con urticaria crónica tiene una base au-

toinmunitaria;² la asociación más frecuente es la presencia de autoanticuerpos IgG dirigidos contra la subunidad α del receptor para IgE. Este anticuerpo es capaz de entrecruzar las subunidades α de dos receptores en la superficie de mastocitos y basófilos activándolos y precipitando la liberación de histamina y otros mediadores. Cuando se detecta un mecanismo autoinmunitario, la patología se denomina urticaria crónica autoinmunitaria.

La prueba de suero autólogo, que evalúa la aparición de pápulas urticarianas por la inyección de suero del propio paciente, permite detectar anticuerpos u otros elementos capaces de activar a los mastocitos cutáneos.

El tratamiento de la urticaria crónica, fundamentalmente sintomático, se basa en la utilización de antihistamínicos (anti-H1 y anti-H2) y antileucotrienos.³ En muchos casos de urticaria intratable puede ser necesario emplear corticoides por tiempo prolongado o inmunosupresores, como la ciclosporina, para alcanzar el control sintomático.⁴

El omalizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal anti-IgE que se ha desarrollado, y está aprobado, para ser empleado en el asma atópica de difícil control.

Este anticuerpo se une a la molécula de IgE, en la misma región que se une al receptor;⁵ una vez administrado, forma complejos pequeños y biológicamente inertes con la IgE circulante, mecanismo por el cual previene la unión de ésta con los receptores (Fc ϵ 1) de alta afinidad sobre las células efectoras, mastocitos y basófilos. Ver *Gráfico 1*.

En los últimos dos años se han publicado algunos casos de urticaria crónica autoinmunitaria que no responden a los tratamientos habituales; en ellos el omalizumab aparece como una alternativa terapéutica eficaz en pacientes adultos.^{6,7}

Presentamos el caso de una paciente de 12 años de edad con urticaria crónica autoinmunitaria resistente al tratamiento sintomático, tratada con omalizumab.

CASO CLÍNICO

Niña de 12 años de edad, sin antecedentes de patología alérgica, que presentaba un cuadro de urticaria y angioedema intratable de 14 meses de evolución.

Pese a utilizarse dosis máximas de varios antihistamínicos combinados, antileucotrienos y esteroides orales no se observó respuesta al tratamiento (*Foto 1*).

El cuadro repercutía sobremanera en la calidad de vida de la niña, tanto por el prurito intenso y continuo como por las múltiples lesiones

-
- a. Fundación CIDEA. Alergia Infantil, Hospital Alemán.
 - b. Sección Alergia Pediátrica, Hospital Italiano. Unidad de Investigación, Clínica, Fundación CIDEA.
 - c. Unidad de Investigación, Clínica, Fundación CIDEA.

Correspondencia:

Dr. Claudio Parisi: claudio.parisi@hospitalitaliano.org.ar

Conflicto de intereses:

El fármaco fue suministrado por la obra social del paciente, luego de la aprobación de la solicitud de tratamiento. No existe ninguna relación comercial entre los autores y el laboratorio proveedor. No se recibió ningún aporte financiero ni de otra índole para realizar el trabajo.

Recibido: 6-10-08

Aceptado: 15-5-09

por placa y angioedema claramente visibles, que afectan el sueño, la escolaridad y la relación interpersonal.

El laboratorio presentaba, como datos positivos: PCR, 21; factor reumatoideo, 24 UI/ml (normal hasta 20). Se descartaron posibles causas infecciosas (*Cuadro 1*).

Una biopsia de piel no reveló signos de vasculitis.

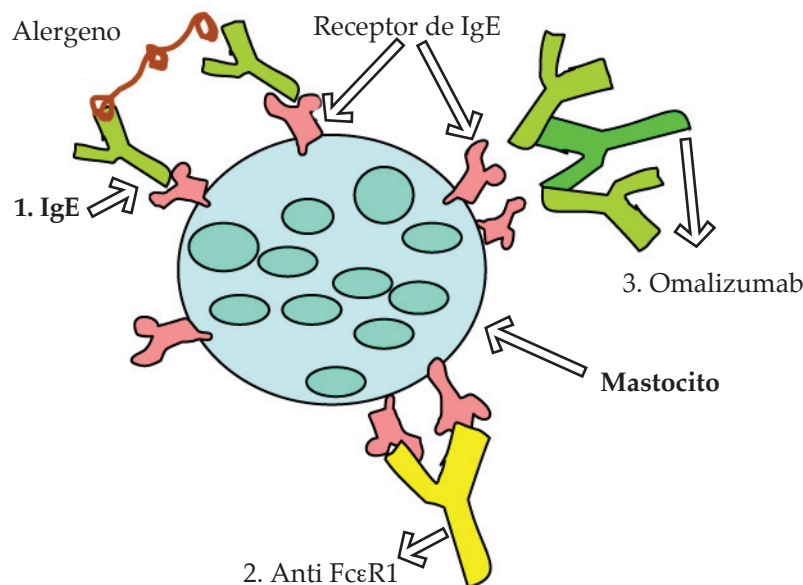
Se efectuaron dietas de exclusión de alimentos, aditivos y colorantes, sin mejoría sintomática.

Se realizó una prueba de suero autólogo, que

fue positiva hasta una dilución 1:100, por lo cual se estableció el diagnóstico de urticaria crónica autoinmunitaria.

Previamente a la administración de omalizumab se evaluaron los beneficios y riesgos de otros tratamientos, como ciclosporina o gammaglobulina intravenosa, y dadas las potenciales y mayores complicaciones y riesgos de estos tratamientos, se decidió iniciar omalizumab en una dosis calculada de acuerdo al valor de IgE total y del peso corporal, según la dosificación aprobada para asma bronquial (150 mg subcutáneos mensuales).

GRÁFICO 1. Mecanismos involucrados en la activación del mastocito y acción del omalizumab



El mastocito puede activarse y de esta manera producir la liberación del contenido de los gránulos citoplasmáticos a través de diferentes estímulos, como, por ejemplo: 1) en las reacciones alérgicas, el alérgeno capaz de unirse a dos moléculas de IgE que se encuentran a su vez unidas al mastocito a través del receptor para IgE de alta afinidad (FcεR1) o 2) en la urticaria crónica autoinmunitaria, la presencia de anticuerpos anti FcεR. 3) El omalizumab forma complejos inertes con la IgE circulante y previene la unión de este anticuerpo con los receptores de alta afinidad sobre las células efectoras, mastocitos y basófilos.

FOTOGRAFÍA 1. Sintomatología inicial



La paciente se encontraba recibiendo tratamiento con: hidroxizina 100 mg, desloratadina 20 mg, montelukast 10 mg, ranitidina 300 mg, meprednisona 32 mg.

Luego de la primera dosis recrudecieron los síntomas por 3 días y, posteriormente, la urticaria permaneció activa, pero estable. Luego de la segunda dosis se repite el patrón, pero posteriormente comienza a disminuir la intensidad de las pápulas y del angioedema; esta mejoría que se torna más notable después de la tercera dosis, al cuarto mes (cuarta dosis) llega a una aparente remisión, hecho que permite suspender en forma sucesiva el montelukast y la ranitidina, y reducir a la mitad la dosis de hidroxicina sin signos de recaída.

Hacia el quinto mes, la paciente se encontraba por completo asintomática, por lo que se suspenden los antihistamínicos remanentes.

Al sexto mes, se repite la prueba del suero autólogo, que es negativa; se verifica normalización de la PCR y del factor reumatoideo. Posteriormente se completan 12 meses de tratamiento con omalizumab.

Seis meses después de la suspensión del tratamiento, la paciente continuó asintomática y sin alteraciones del laboratorio.

DISCUSIÓN

La fisiopatogenia de la urticaria crónica autoinmunitaria es compleja y, en muchos casos, se han detectado anticuerpos anti-IgE o anti-receptor de IgE, siendo estos últimos los más frecuentes.² Ambos tipos de anticuerpos estimulan la liberación de histamina tanto de mastocitos como de basófilos. La prueba del suero autólogo pone en manifiesto el efecto de este tipo de anticuerpos precipitando la liberación de histamina, hecho

observado en más de un 30% de los pacientes con urticaria crónica. Esta prueba es considerada diagnóstico de urticaria autoinmunitaria.⁸⁻¹⁰

Otras pruebas *in vitro*, como la de la liberación de histamina o la de la expresión del marcador de activación del basófilo CD203C por citometría de flujo, son también útiles para la determinación de autoanticuerpos.¹¹

En informes de casos que comenzaron a publicarse en los últimos años, el omalizumab aparece como una alternativa eficaz para tratar las patologías resistentes a los tratamientos convencionales.⁶ Ninguno de ellos describe el tratamiento en niños.

Nuestra paciente cumple con los criterios de urticaria crónica autoinmunitaria, habiéndose descartado otras etiologías (*Cuadro 1*).

El mecanismo de acción del omalizumab en la urticaria crónica autoinmunitaria no está completamente dilucidado; se cree que disminuiría los niveles de IgE circulante y, secundariamente, reduciría la expresión de receptores de IgE en la superficie de mastocitos y basófilos, con lo cual prevendría la activación por autoanticuerpos al desaparecer o reducirse su blanco.^{12,13} Este mecanismo de acción es dependiente del valor de IgE, pero con dosis de omalizumab apropiadas se han observado respuestas favorables, tanto en pacientes con IgE basal elevada como en pacientes con valores normales.⁵⁻⁷

En un estudio reciente, publicado por Kaplan y col,⁷ se evaluaron 12 pacientes adultos con diagnóstico de urticaria crónica autoinmunitaria; se logró una disminución del puntaje de síntomas, de la necesidad de medicación de rescate y una mejoría notable en la calidad de vida, sin episodios adversos. Este estudio, sin embargo, no utilizó grupos control y placebo. Por otra parte, la casuística es pequeña.

Con respecto a la dosis utilizada, se empleó la estandarizada para el tratamiento del asma grave, ya que actualmente no se han establecido dosis específicas para otras patologías, como la urticaria.

Los niveles de autoanticuerpos se normalizaron con la terapia de acuerdo a la prueba de suero autólogo, realizada después de la sexta dosis, lo cual refleja la respuesta al tratamiento.

En general, el omalizumab es una medicación segura, pero en algunos pacientes asmáticos se han descripto reacciones anafilácticas luego de su administración en, aproximadamente, un 0,2% de los casos.^{14,15}

Por otra parte, la terapéutica tiene un costo económico elevado. En este punto, cabe asimis-

CUADRO 1. Resultados de laboratorio en la valoración inicial

- Prueba de suero autólogo positivo (hasta dilución 1:100).
- Factor reumatoideo elevado 24 UI (normal < 20).
- FAN negativo.
- TSH normal.
- Anticuerpos antitiroideos negativos.
- Complemento normal.
- Proteína C-reactiva elevada (21).
- Serología para VH A-B-C, EBV, CMV, *Helicobacter pylori* negativas.
- RAST para alimentos, negativos.
- Parasitológicos y micológicos negativos.
- Biopsia sin signos de vasculitis.

mo considerar, que los pacientes con urticaria crónica autoinmunitaria experimentan un deterioro importante de su calidad de vida y requieren múltiples esquemas de medicación y dosis sensiblemente mayores a las habituales. Estos tratamientos son también costosos y tienen importantes efectos colaterales, por lo que la ecuación costo/riesgo/beneficio del tratamiento con omalizumab aparece plenamente favorable.

En conclusión, el omalizumab podría ser una alternativa útil para el tratamiento de la urticaria crónica autoinmunitaria en niños, pero aún se ignora cuál es la duración adecuada del tratamiento, la tasa de remisiones definitivas y la de recaídas que siguen a la suspensión de la medicación.

Por último, se requieren estudios controlados para caracterizar los mecanismos de acción, las dosis y la seguridad del tratamiento en el largo plazo. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Zurraw BL. Urticaria and angioedema. En: Leung D, et al. Pediatric allergy and immunology principles and practice. St Louis: Mosby; 2003. Págs.574-583.
2. Greaves M, Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-672.
3. Spector SL, Tan RA. Antileukotriens in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:572.
4. Kaplan A. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175-179.
5. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:190-193.
6. Dreyfus DH. Observations on the mechanisms of omalizumab as a steroid-sparing agent in autoimmune chronic idiopathic urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(6):624-625.
7. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:569-573.
8. Hide M, Francis D, Grattan C, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-1604.
9. Ferrer M, Nakasawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:169-172.
10. Grattan C, Boom A, Eady R, et al. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late phase reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1990;93:198-204.
11. Sabroe R, Grattan C, Francis D, et al. The autologous serum skin test: a screening of autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatology* 1999;140:446-452.
12. Yasnowsky KM, Dreskin SC, Efaw B, et al. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1430-1434.
13. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, et al. Omalizumab induced reactions on mast cells Fc epsilon R1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:527-530.
14. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:2689-2695.
15. Dreyfus DH, Randolph CC. Characterization of an anaphylactoid reaction to omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(4):624-7.

Intoxicación por amitraz

Amitraz poisoning

Dr. C. Gustavo Caprotta^a, Dr. Marcelo Martínez^a, Dr. Martín Tiszler^a y Dra. Verónica Guerra^a

RESUMEN

En nuestro medio, la intoxicación por amitraz y su solvente xileno es una patología poco frecuente, pero puede observarse un aumento en zonas rurales, donde se lo emplea como insecticida-ectoparasitocida.¹⁻³ Por tal razón, se cuenta con escasa bibliografía que oriente su manejo en niños. Presentamos el caso

de un paciente de 2 años de edad, con ingestión accidental de amitraz, internado en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y que requirió ventilación mecánica. Creemos que comunicar este caso puede ser útil para alertar sobre esta intoxicación, poco frecuente en nuestro medio.

Palabras clave: intoxicación, amitraz, xileno.

- a. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital de Trauma y Emergencias "Dr. Federico Abete".
Municipalidad de Malvinas Argentinas.
provincia de Buenos Aires.

Conflicto de intereses: Nada que declarar.

Correspondencia: Dr. C. Gustavo Caprotta: gcapro@gmail.com

Recibido: 14-7-08

Aceptado: 29-5-09

SUMMARY

Poisoning due to amitraz together with its solvent xilene, is an unusual condition although may be increasing in rural areas where it is used as insecticide-ectoparasiticide.¹⁻³ At present, there is scarce references to orient physicians concerning its handling in childhood. We present the case of a 2-year-old boy who suffered an accidental intake of amitraz and was admitted into our Pediatric Intensive Care Unit requiring mechanical ventilation. We consider the usefulness of informing the medical community about this case so as to be aware of this rare kind of poisoning in our community.

Key words: poisoning, amitraz, xilene.