

Tos convulsa: características clinicoepidemiológicas de 20 casos confirmados atendidos en el Hospital Pediátrico de la provincia de Misiones

Whooping cough: clinical and epidemiological characteristics of 20 confirmed cases of the Paediatric Hospital of Misiones province

Dra. Martha von Specht^{a,b}, Dra. Sandra Grenon^{a,b}, Dra. Paulina Tagliaferri^{a,b}, Dr. Oscar López^b, Dra. Mabel Regueira^c, Dra. Sofía Fosatti^c, Dra. Gabriela Weltman^c y Dra. Daniela Hozbor^d

RESUMEN

La tos convulsa (coqueluche o pertussis) es una enfermedad respiratoria que ha resurgido en los últimos años en varios países, incluida la Argentina. El objetivo de este trabajo es describir, en forma retrospectiva, las características clínicas y epidemiológicas de 20 pacientes del Hospital Pediátrico de Misiones con diagnóstico confirmado de coqueluche, según criterios establecidos por la OMS y el CDC, atendidos durante 2005 y 2006.

La mediana de edad fue de 4 meses, 13 pacientes eran varones (65%). Catorce (70%) eran menores de 6 meses y 9 (45%) menores de 3 meses. Todos presentaron tos (duración promedio: 7,6 días), 5 (25%) tos paroxística y 1 (5%) apnea y cianosis. Dos niños fallecieron. Dieciséis (80%) no tenían las tres dosis de vacuna cuádruple, 7 niños (35%) menores de 3 meses, no tenía ninguna dosis. La enfermedad continúa siendo un problema para la salud pública y afecta no sólo a niños sino también a adultos. **Palabras clave:** coqueluche, diagnóstico molecular, pediatría, tos convulsa.

SUMMARY

Pertussis or whooping cough is a respiratory disease that has emerged in recent years in several countries including Argentina. The aim is to retrospectively describe clinical and epidemiological characteristics of 20 patients in the Pediatric Hospital of Misiones with confirmed diagnosis of whooping cough, according to criteria set by WHO and CDC, during the years 2005 and 2006. The median age was 4 months, 13 were male (65%). Fourteen patients (70%) were younger than 6 months and 9 (45%) younger than 3 months. All had cough (average duration of 7.6 days), 5 (25%) paroxysmal cough and 1 (5%) apnea and cyanosis. Two children died. Sixteen (80%) had not the three doses of vaccine quadruple, 7 children (35%) were younger

than 3 months and had no dose. The disease remains a public health problem affecting not only children but also adults.

Key words: whooping cough, molecular diagnosis, pediatrics.

RELATO

La tos convulsa (coqueluche o pertussis) es una enfermedad infecciosa aguda de las vías aéreas, altamente contagiosa, cuyo principal agente causal es *Bordetella pertussis*. A pesar del uso masivo de la vacuna contra esta enfermedad, se ha informado mundialmente su resurgencia, aun en poblaciones con alta cobertura de vacunación, con un cambio en el perfil epidemiológico. Al grupo de alto riesgo constituido por menores de 1 año de edad, se han sumado escolares y adolescentes que actuarían como reservorio y agentes de transmisión de la enfermedad.^{1,2}

El objetivo de este trabajo es describir aspectos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos de los casos confirmados de pertussis, en niños de 1 mes a 15 años, atendidos en el Hospital de Pediatría "Dr. Fernando Barreyro" de la Provincia de Misiones (único hospital pediátrico de la provincia y centro de referencia en la región, categorizado con nivel III de complejidad) durante los años 2005 y 2006. Se emplearon las siguientes definiciones:^{3,4}

Caso sospechoso en menores de 6 meses: infección respiratoria aguda, tos, cianosis, eventualmente convulsiones, independientemente del tiempo de evolución.

Caso sospechoso mayores de 6 meses: persona de cualquier edad superior a 6 meses que presenta tos de más de 2 semanas, con alguno de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor inspiratorio, expectoración mucosa y filante, con vómitos posterior al acceso de tos.

Tos asociada a apnea, cianosis y eventualmente convulsiones, en menores de 1 año de cualquier duración.

Tos de cualquier duración y antecedente de contacto con caso sospechoso.

- Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones.
- Hospital Provincial de Pediatría de Misiones "Dr. Fernando Barreyro".
- INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Ciudad de Buenos Aires
- Instituto de Biotecnología y Biología Molecular. CCT-CONICET Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata

Conflicto de intereses:
Nada que declarar.

Correspondencia:
Dra. Martha von Specht: marthatovs@yahoo.com.ar

Recibido: 1-9-08
Aceptado: 22-4-09

Caso confirmado: caso sospechoso con PCR o aislamiento del agente causal en secreción respiratoria o nexa epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio.

Vacunación adecuada para la edad: número de dosis recibidas correspondientes según la edad.

Vacunación inadecuada para la edad: menor número de dosis según la edad.

Vacunación insuficiente: número de dosis menor a tres.

Se trabajó con muestras de aspirado o hisopado nasofaríngeos. Para el diagnóstico microbiológico se inocularon placas de agar Bordet Gengou suplementado con sangre equina desfibrinada, se examinaron a partir de las 48 h y hasta 7-10 días possiembra. Las colonias con morfología compatible con *B. pertussis* fueron tipificadas mediante pruebas bioquímicas.⁵⁻⁷

Para el diagnóstico molecular mediante PCR, se emplearon como moldes a diluciones de las muestras previamente tratadas con proteinasa K y como cebadores (*primers*) a PT1-S y PT2-AS PTp1: 5'CCAACGCGCATGCGTGCAGATTCGTC 3' y PTp2: 5'CCCTCTGCGTTTTGATGGTGCCTATTTTA 3'.⁷⁻⁹ Los productos de las amplificaciones se visualizaron mediante corridas electroforéticas en geles de agarosa.⁷⁻⁹

Para el control de calidad de las técnicas, las muestras fueron remitidas a los centros de referencia: ANLIS Dr. Carlos Malbrán e Instituto de

Biotecnología y Biología Molecular de la Universidad Nacional de La Plata.

Durante el período 2005-2006 se atendieron 54 casos sospechosos; 20 fueron confirmados por laboratorio, 5 en 2005 y 15 en 2006. Trece casos (65%) se confirmaron por PCR y 7 (35%) por PCR y cultivo.

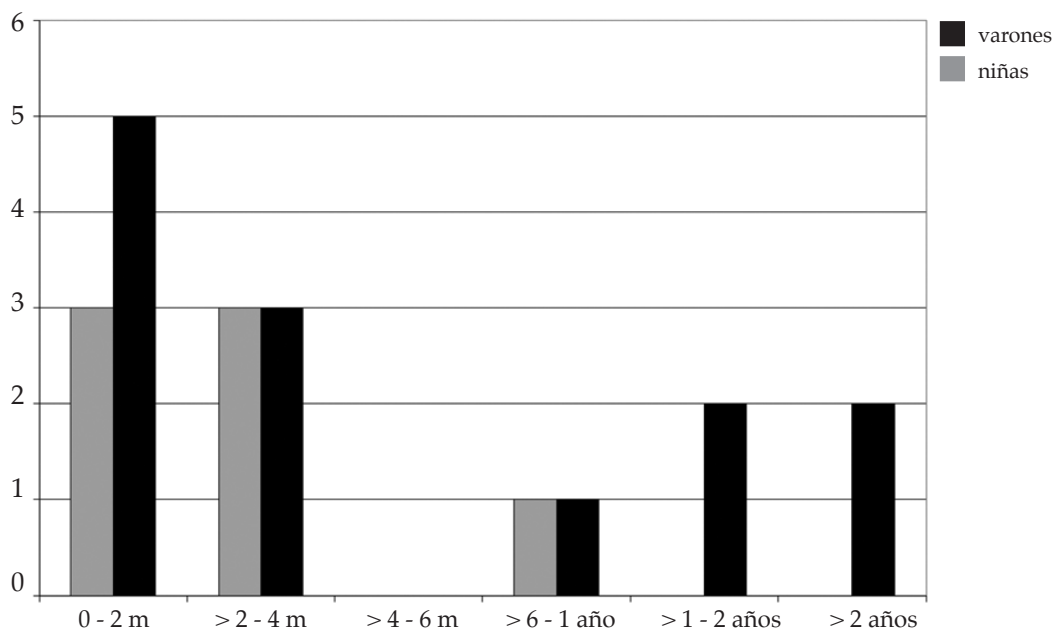
La mediana de edad fue de 4 meses (2 meses-11 años). Se observó un predominio de menores de 1 año, catorce (70%) eran menores de 6 meses y 9 (45%) menores de 3 meses; además, se detectaron niños mayores: un niño de 7 años y otro de 11 años (*Figura 1*). Trece (65%) casos fueron varones.

Dieciséis niños (80%) no tenían las tres dosis de vacuna cuádruple, 7 de ellos (35%) no habían recibido dosis alguna; de estos, 5 eran menores de 3 meses, un niño de 9 meses y otro de 1 año (*Figura 2*).

Para los dos años, el mayor número de casos se registró en septiembre y diciembre.

Diecisiete niños (85%) requirieron internación. Todos presentaron tos con una duración de 7,6 días (promedio) antes de la consulta al médico. Cinco presentaron tos paroxística. Ocho pacientes tuvieron tos de menos de dos semanas previas a la consulta, 7 de ellos eran menores de 6 meses. Ninguno tuvo fiebre. La evolución de 18 de los niños fue favorable y 2 fallecieron: un paciente de 3 meses y otro de 1 año. Ambos sin esquema de vacunación adecuado para la edad. El niño de 3 me-

FIGURA 1. Distribución de 20 casos confirmados de coqueluche según género y grupo etario. Años 2005-2006. Hospital Provincial de Pediatría de Misiones "Dr. Fernando Barreyro"



ses fue un recién nacido pretérmino, que requirió 21 días de asistencia respiratoria mecánica (ARM), tratamiento antibiótico por sepsis neonatal, y presentó retinopatía del prematuro. Falleció a los 15 días del comienzo del cuadro respiratorio y a los 3 días de la sospecha de coqueluche. Durante los 15 días de internación presentó registros normales de saturación y sólo requirió oxígeno durante los accesos de tos. El último día fue trasladado a terapia intensiva (TIP) con un episodio de claudicación respiratoria y sospecha de infección intrahospitalaria, por lo que se agregó imipenem-vancomicina al tratamiento de eritromicina y se lo colocó en ARM. Falleció 20 h después del ingreso a TIP.

El niño de 15 meses, oriundo de una comunidad aborigen, ingresó con el antecedente de 1 semana de tos seca con compromiso del estado general y esquema de vacunación inadecuado para su edad. Desde el ingreso se sospechó coqueluche por las características de la tos, el registro de un episodio convulsivo y por presentar semiología radiológica de neumonía y escaso líquido pleural. Las saturaciones con oxígeno por máscara oscilaban en 95-96%. A las 48 h del ingreso se constató neumotórax izquierdo y marcada dificultad respiratoria, por lo que pasó a TIP, ingresó en ARM y falleció 24 h después.

De 10 niños se pudieron estudiar 12 contactos convivientes. Entre estos, 4 pudieron ser confirmados en el laboratorio, 3 eran madres.

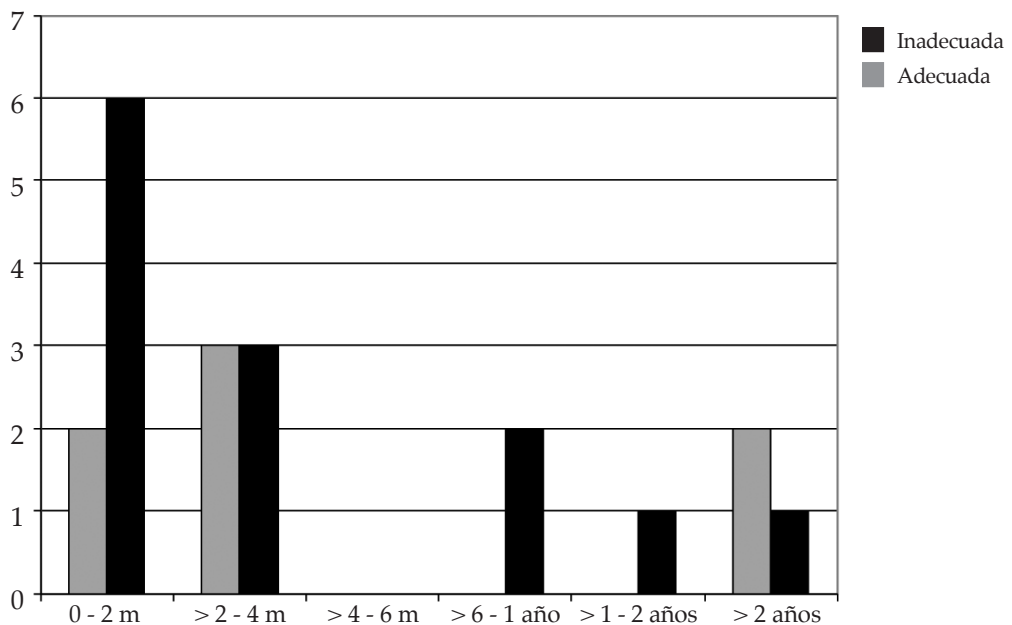
Como medidas preventivas, el Ministerio de Salud Pública efectuó profilaxis con eritromicina y vacunación de bloqueo en todos los contactos.

DISCUSIÓN

Los datos aquí presentados muestran la vigencia de pertussis en la provincia, donde se registran denuncias desde hace varios años. Sólo recientemente, gracias a la mejora en la accesibilidad a las metodologías diagnósticas, varios casos han podido confirmarse. Esta situación epidemiológica parece reflejar la tendencia observada en el país, que desde el año 2002 registra un aumento sostenido de casos de pertussis, con tasas de incidencia por cada 100.000 habitantes de 0,7 para el 2002 y de 1,8; 2,7; 5,7 y 4,4 para los años 2003, 2004, 2005 y 2006, respectivamente.^{4,5} Varios países han comunicado la resurgencia de esta enfermedad, aun en poblaciones con altas coberturas de vacunación. Entre las posibles causas se hallan: coberturas de vacunación sub-óptimas, baja eficacia de la vacuna (se estima alrededor del 70% de eficacia luego de la tercera dosis), nuevas variantes de *B. pertussis* contra las que las vacunas en uso podrían no ser tan eficaces, cuadros clínicos atípicos sin diagnóstico o con diagnóstico tardío, etc.^{3,4}

El signo más característico de los 20 casos fue tos con una duración de al menos 7 días antes de la consulta al médico. Fueron registrados mayor-

FIGURA 2. Estado de vacunación de los 20 pacientes con coqueluche confirmada. Período 2005-2006. Hospital Provincial de Pediatría de Misiones "Dr. Fernando Barreyro"



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 popu-

lation 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/infec/to/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.scielosp.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.

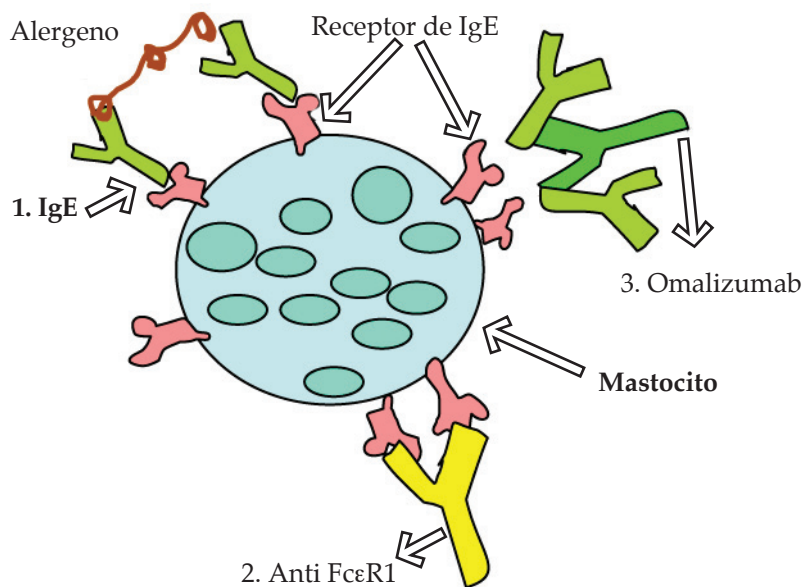
Se efectuaron dietas de exclusión de alimentos, aditivos y colorantes, sin mejoría sintomática.

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 (FceR1) o 2) en la urticaria crónica autoinmunitaria, la presencia de anticuerpos anti FceR. 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: hidroxicina 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 requieran 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

- Zurraw BL. Urticaria and angioedema. En: Leung D, et al. Pediatric allergy and immunology principles and practice. St Louis: Mosby; 2003. Págs.574-583.
- Greaves M, Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-672.
- Spector SL, Tan RA. Antileukotriens in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:572.
- Kaplan A. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175-179.
- Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:190-193.
- 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.
- Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:569-573.
- 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.
- Ferrer M, Nakasawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:169-172.
- 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.
- 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.
- Yasnowsky KM, Dreskin SC, Efav B, et al. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1430-1434.
- 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.
- Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:2689-2695.
- 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-ectoparasiticida.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.

- 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.

INTRODUCCIÓN

La intoxicación por amitraz es una patología emergente que comienza a aparecer en la década pasada.

El amitraz es un compuesto sintético usado mundialmente como insecticida y ectoparasitocida en animales y para el control de plagas en las cosechas.^{4,5}

Su presentación comercial es una suspensión que contiene 12,5% del compuesto diluido en un solvente, llamado xileno, que se emplea en pinturas, limpiadores y pegamentos.^{6,7} Se trata de un hidrocarburo no sustituido cíclico aromático, derivado del petróleo crudo y, en menor grado, del alquitrán de hulla. Es un depresor del sistema nervioso central (SNC).

En los casos publicados de intoxicación por amitraz se describe signosintomatología variada causada por ambos componentes: el amitraz y el xileno.

De los casos comunicados, la mayoría se presenta en niños de entre 10 meses y ocho años; generalmente, es de causa accidental, pero se documentaron casos de intento de suicidio.^{8,9}

No se hallaron en la bibliografía casos de pacientes pediátricos que hayan requerido asistencia respiratoria mecánica (ARM).

El amitraz es un agonista α_2 adrenérgico a nivel del SNC y actúa como agonista sobre receptores α_1 y α_2 en la periferia. También inhibe la actividad de la enzima monoaminoxidasa y la síntesis de prostaglandinas E2.¹⁰⁻¹²

La intoxicación puede ocurrir por vía oral, dérmica o por inhalación.

La dosis tóxica se halla entre 89,2 mg/kg y 163 mg/kg.^{13,14}

El tiempo transcurrido entre la exposición al producto y la aparición de los síntomas varía entre 30 y 120 minutos; tiene una toxicidad limitada y de pocas horas de duración.¹⁵

Entre los signos y síntomas se destacan depresión del SNC, coma, convulsiones, miosis, midriasis, depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipertensión, fiebre, hiperglucemia, poliuria, vómitos, disminución de la motilidad gástrica, distensión abdominal.

CASO CLÍNICO

Presentamos un niño de 2 años previamente sano que ingresó a nuestra unidad de terapia intensiva pediátrica derivado de la guardia de pediatría tras haber ingerido aproximadamente 50 ml de amitraz (520 mg/kg). Inicialmente, se realizó decontaminación cutánea, lavado gástrico,

carbón activado y purgante salino. Al ingreso, el paciente se encontraba hemodinámicamente compensado, con pausas respiratorias, pupilas mióticas y deterioro del sensorio (Escala de coma de Glasgow 8/15), por lo que se decidió la intubación orotraqueal. La radiografía de tórax (frente), ni al ingreso ni durante su evolución, presentó signo alguno compatible con neumonía aspirativa.

Durante su estancia en ARM no se administró sedación continua y pudo comprobarse su recuperación neurológica progresiva. Por presentar bradicardia sintomática (descenso de la frecuencia cardíaca de 120 a 60 latidos por minuto) con evidencia de mala perfusión periférica se indicó atropina, que se administró en dos oportunidades consecutivas y a una dosis de 0,01 mg/kg, luego de las cuales presentó mejoría sin requerir la administración continua del fármaco. Se realiza extubación electiva a las 24 h de su ingreso con buena evolución. No presentó alteración de ningún otro parénquima con valores de laboratorio dentro de lo normal para la edad.

DISCUSIÓN

El amitraz y su solvente xileno son productos utilizados en todo el mundo. Pueden causar intoxicación en animales y seres humanos al ser ingeridos, inhalados o por exposición de la piel.^{1,2,4,9}

En cuanto a las medidas de rescate del tóxico, se debe destacar que tanto el vómito provocado como el lavado gástrico son controvertidos por la posibilidad de provocar neumonía aspirativa por el solvente. En nuestro caso y siguiendo las recomendaciones del centro de toxicología consultado, se realizó el lavado porque la cantidad ingerida (aproximadamente 50 ml) era muy alta. En los controles radiográficos posteriores no se observaron signos compatibles con neumonía aspirativa.

Queremos resaltar que un diagnóstico diferencial de importancia es la intoxicación por compuestos organofosforados, que pueden ser confundidos, pues sus signos y síntomas son similares.⁷ La clonidina, las benzodiazepinas, los barbitúricos y los antidepresivos tricíclicos también compartirían esta sintomatología.^{4,7}

En pacientes intoxicados por amitraz se observó que las concentraciones de urea, creatinina, sodio y potasio generalmente no se modifican; pero se informaron tres casos de hiponatremia.¹⁵ Raramente, se pueden hallar incrementos mínimos de las transaminasas.^{7,15}

En referencia al estudio de los gases en sangre sólo se han comunicado dos casos de alcalosis res-

piratoria, tres de acidosis respiratoria y cinco de acidosis metabólica.¹⁵

En niños, no se han informado casos en los que fuera necesario el ingreso del paciente en ARM.

Como no existe un antídoto específico para este tipo de intoxicación, el tratamiento debe ser sintomático; tampoco existen estrategias terapéuticas concretas que reviertan el cuadro. Por ello, en la mayor parte de la bibliografía y en la experiencia de los centros de intoxicaciones de nuestro país, se indica como tratamiento sólo medidas de sostén.^{5,7,12}

La utilización de atropina es controvertida.^{2,5,6,15}

La atropina es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la bradicardia por estimulación vagal y bloqueos auriculoventriculares, pero no en las producidas por otros mecanismos.^{3,11}

Según estudios realizados en animales, los agonistas α_2 adrenérgicos causan bradicardia por estimulación del núcleo motor dorsal del nervio vago.¹⁰

El uso de atropina es eficaz cuando la bradicardia es sintomática.⁵

Por lo tanto, en pacientes con bradicardia asintomática no se requiere el empleo de atropina.

En nuestro paciente, la función renal y hepática se encontraba dentro de límites normales, al igual que el ionograma; se destaca la presencia de alcalosis respiratoria en dos oportunidades.

Requirió ARM por un período de 24 h, dato que ha llamado nuestra atención pues no se han encontrado en la bibliografía registros de pacientes pediátricos que hayan ingresado en ARM tras una intoxicación por amitraz. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones RD. Xylene/ amitraz: a pharmacologic review and profile. *Vet Hum Toxicol* 1990;32:446-448.
2. Jorens PG, Zandijk E, Belmans L, et al. An unusual poisoning with the unusual pesticide amitraz. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:600-601.
3. Kennel O, Prince C, Garnier R. Four cases of amitraz poisoning in humans. *Vet Hum Toxicol* 1996;38:28-30.
4. Leung VK, Chan Ty, Yeung VT. Amitraz poisoning in humans. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:513-514.
5. Yaramis A, Soker M, Bilici M. Amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol* 2000;19:431-432.
6. Harvey PW, Cockburn A, Davies WW. Commentary on "an unusual poisoning with the unusual pesticide amitraz" with respect to the pharmacology of amitraz. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:191-2.
7. Ulukaya S, Demirag K, Moral AR. Acute amitraz intoxication in human. *Intensive Care Med* 2001;27:930-3.
8. Anon. Pediatric advanced life support. *Resuscitation* 2000;46:343-99.
9. Cullen LK, Reynoldson JA. Central and peripheral alpha-adrenoceptor actions of amitraz in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 1990;213:86-92.
10. Florio JC, Sakate M, Palermo-Neto J. Effects of amitraz on motor function. *Pharmacol Toxicol* 1993;73:109-14.
11. Atabek ME, Aydin K, Erkul I. Different clinical features of amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol* 2002;21:13-16.
12. Doganay Z, Aygun D, Altintop L, et al. Basic toxicological approach has been effective in two poisoned patients with amitraz ingestion: case reports. *Hum Exp Toxicol* 2002;21:55-7.
13. Barkin RM, ed. Appendix A-2: vital signs and ancillary ventilator support. *Pediatric emergency medicine: concepts and clinical practice*. St Louis: Mosby; 1997. Pág.1177.
14. Mase M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonist: Defining the role in clinical anaesthesia. *Anaesthesiology* 1991;74:581-605.
15. Aydin K, Per H, Kurtoglu S, et al. Amitraz poisoning in children. *Eur J Pediatric* 2002;161:349-50.

Satanás es ahora más astuto, y tienta haciendo ricos en lugar de pobres.

Alexander Pope