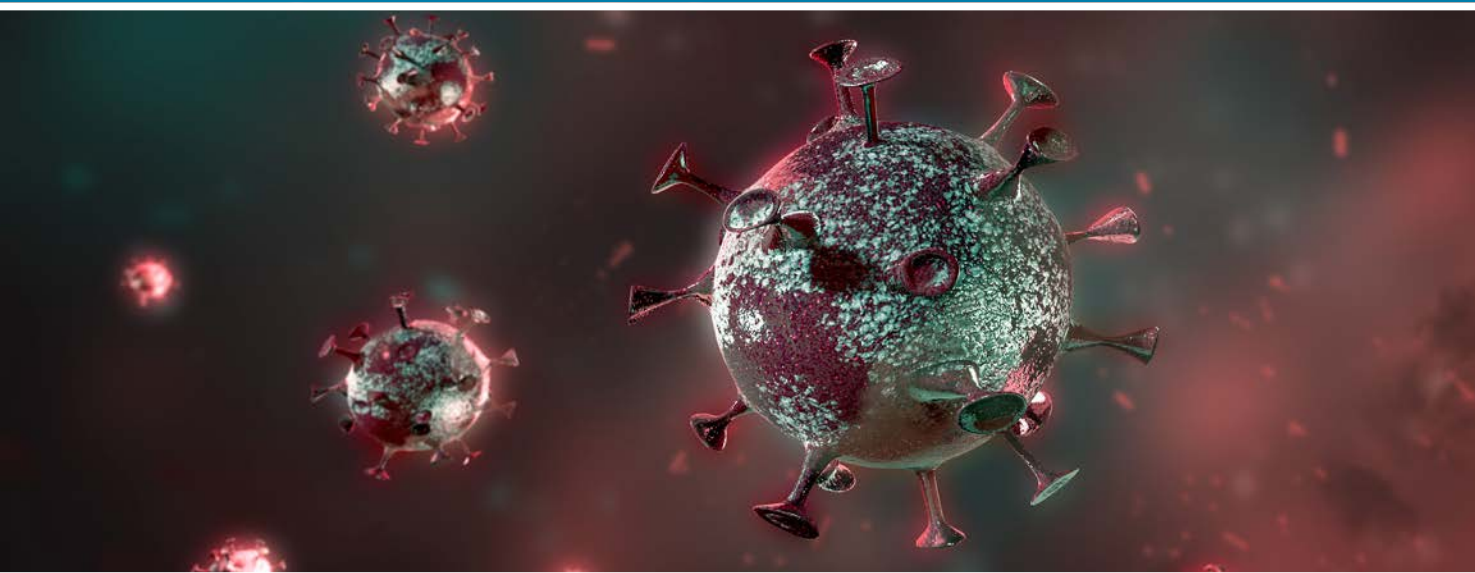


# Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 52 - Número 1 - Año 2021



## EDITORIAL

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Vacunación COVID en mujeres gestantes: lecciones del pasado

Generalidades de la dermatitis atópica y su vinculación con la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo

## ARTÍCULO ORIGINAL

Comparación del conteo de pólenes durante los años 2019- 2020, estaciones de Bariloche, Buenos Aires y Mendoza

### CARTA AL EDITOR

Farmacovigilancia y vacunación anti-COVID en el sur de Honduras

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\*

Afiliada 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](mailto:info@publat.com.ar) | <http://www.publat.com.ar>

# SUMARIO

## Summary

---

### EDITORIAL | EDITORIAL

#### EDITORIAL

Editorial

Juan Carlos Muiño

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN |

#### REVIEW ARTICLES

#### VACUNACIÓN COVID EN MUJERES GESTANTES: LECCIONES DEL PASADO

COVID vaccination in pregnant women:  
lessons from the past

Yleina Smalbach, María Navarro, Stevan Anichiarico,  
Marlon Múnera

#### GENERALIDADES DE LA DERMATITIS ATÓPICA Y SU VINCULACIÓN CON LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y EL ESTRÉS OXIDATIVO

Overview of atopic dermatitis and its  
relationship with the inflammatory response  
and oxidative stress

Yanaysis Stable-García, Zullyt Zamora-Rodríguez

### ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

006

#### COMPARACIÓN DEL CONTEO DE PÓLENES DURANTE LOS AÑOS 2019- 2020, ESTACIONES DE BARILOCHE, BUENOS AIRES Y MENDOZA

Comparison of pollen count during the years  
2019-2020, in Bariloche, Buenos Aires and  
Mendoza station

L.Villa, L. Barrionuevo, A. Guerci, L. Farina, C. Ibáñez,  
M.S. Reyes, M.V. Ocampos, C. Onetti

007

#### CARTA A LOS EDITORES | LETTER TO THE EDITORS

013

#### FARMACOVIGILANCIA Y VACUNACIÓN ANTI-COVID EN EL SUR DE HONDURAS

Pharmacovigilance and vaccination against  
COVID in Southern Honduras

Nery E. Linárez Ochoa, Gustavo A. Avelar Aguilar,  
Gustavo A. Castro, María A. Castro Mendoza, Céleo  
Ramírez, Sandra Gómez Ventura, Edwin F. Herrera Paz,  
Reyna M. Durón

#### REGLAMENTO DE PUBLICACIONES | RULES OF PUBLICATIONS

019

025

027

# SUMARIO ANALÍTICO

## Analytical summary

### EDITORIAL

#### EDITORIAL EDITORIAL

La dermatitis atópica constituye la enfermedad inflamatoria crónica más común de la piel. La predisposición genética, la alteración de la barrera epidérmica y la desregulación del sistema inmunológico son algunos de los componentes críticos de la dermatitis atópica.

**Juan Carlos Muiño**

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

#### VACUNACIÓN COVID EN MUJERES GESTANTES: LECCIONES DEL PASADO

**Antecedentes.** La inmunización materna brinda la protección necesaria contra infecciones prevenibles por medio de la vacunación tanto para la madre, el feto en desarrollo y el recién nacido. **Objetivo.** Generar un estado del arte sobre el impacto de las vacunas COVID-19 en mujeres gestantes.

**Conclusiones.** La vacunación contra el SARS-CoV-2 en gestantes es una propuesta atractiva, teniendo en cuenta que no se está administrando agentes vivos sino vivos atenuados en las vacunas que están disponibles y certificadas para las gestantes en Colombia, además de tener un doble beneficio, para ella y para su lactante, suministrando inmunoglobulinas mediante la lactancia materna.

**Yleina Smalbach, María Navarro, Stevan Anichiarico, Marlon Múnera**

#### GENERALIDADES DE LA DERMATITIS ATÓPICA Y SU VINCULACIÓN CON LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y EL ESTRÉS OXIDATIVO

La dermatitis atópica constituye la enfermedad inflamatoria crónica más común de la piel. La predisposición genética, la alteración de la barrera epidérmica y la desregulación del sistema inmunológico son algunos de los componentes críticos de la dermatitis atópica. Una barrera cutánea deteriorada puede ser el paso inicial en el desarrollo de la marcha atópica, así como la inflamación de la piel mediada por el incremento de citocinas Th2, como la IL-4, IL-5 e IL-13, contribuyen al desarrollo de la dermatitis atópica. Por otro lado, se ha demostrado que el estrés oxidativo juega un papel primordial en la fisiopatología de esta enfermedad. En este sentido el objetivo de este trabajo de revisión es demostrar la relación que existe entre la dermatitis atópica vinculada con la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo. Para ello se recopiló toda la información publicada que se encontró disponible en la base de datos de PubMed. Se realizó una descripción sobre la patogenia de la dermatitis atópica y su relación con el estrés oxidativo. Se concluye que la dermatitis atópica, como proceso inflamatorio, desencadena mecanismos fisiopatológicos que involucran un estrés oxidativo.

**Yanaysis Stable-García, Zullyt Zamora-Rodríguez**

### ARTÍCULO ORIGINAL

#### COMPARACIÓN DEL CONTEO DE PÓLENES DURANTE LOS AÑOS 2019-2020, ESTACIONES DE BARILOCHE, BUENOS AIRES Y MENDOZA

**Introducción.** Los estudios sobre la relación entre la exposición al polen y el desarrollo de síntomas han proporcionado una mejor comprensión de la cantidad de polen que se necesita para causar síntomas.

**Objetivo.** Comparar el conteo de pólenes durante los años 2019-2020 para evaluar si existió un aumento en la cantidad de estos que explique el aumento de los casos de polinosis, como sugieren diversos estudios epidemiológicos.

**Resultados.** El promedio anual de conteos de pólenes para la Estación de Bariloche es de 57,17 granos/m<sup>3</sup> de aire para el año 2019 y 96,3 granos/m<sup>3</sup> de aire para el año 2020. Sin diferencia estadísticamente significativa por la amplia variación de los conteos. Para la Estación Buenos Aires el promedio anual se observa un conteo de 10,05 granos/m<sup>3</sup> de aire para 2019 y 10,75 granos/m<sup>3</sup> de aire para el año 2020. En la Estación Mendoza como resultado se obtuvo que estadísticamente existe diferencia de medias, donde se presenta una media anual de 57,84 granos/m<sup>3</sup> conteos de polen el año 2019 y de 10,72 granos/m<sup>3</sup> de aire en promedio para el año 2020.

**Discusión.** La hipótesis del aumento de pólenes no se objetivó, no se tuvieron en cuenta variaciones climáticas que influyen en el conteo (temperatura, humedad, precipitaciones, vientos, etc.). Se necesitan estudios a largo plazo contemplando las variables del clima para correlacionar mejor los datos.

**L. Villa, L. Barrionuevo, A. Guerci, L. Farina, C. Ibáñez, M.S. Reyes, M.V. Ocampos, C. Onetti**

#### FARMACOVIGILANCIA Y VACUNACIÓN ANTI-COVID EN EL SUR DE HONDURAS

En Honduras se administraron las primeras vacunas contra el SARS-CoV-2 en febrero de 2021 gracias a donaciones del gobierno de Israel y del sistema COVAX. El primer día los medios reportaron desmayos posvacuna en personal de salud del sur de Honduras, generando controversia y temor. El personal de uno de los hospitales de la zona participó en un monitoreo posvacuna (n=366). El número promedio de eventos adversos por persona fue 2,31 para Moderna y 1,74 para AstraZeneca. Los efectos adversos no severos ocurrieron en 54,21% y 70,32% respectivamente. Ocurrió shock anafiláctico en 1,20% con Moderna y en 0,7% con AstraZeneca. Se necesitan estudios más grandes y establecer una farmacovigilancia para mejor manejo de eventos adversos y para generar información al público que reduzca la vacilación vacunal en Honduras.

**Nery E. Linárez Ochoa, Gustavo A. Avelar Aguilar, Gustavo A. Castro, María A. Castro Mendoza, Céleo Ramírez, Sandra Gómez Ventura, Edwin F. Herrera Paz, Reyna M. Durón**

Este número de la publicación dirige la mirada a la importante pandemia de SARS coronavirus (COVID 19). Se presentan dos trabajos sobre la prevención del SARS-CoV-2 (COVID 19). El primero de ellos es sobre el efecto de la vacunación en mujeres embarazadas luego del primer trimestre de embarazo. Este trabajo realizado en Colombia, donde no se utilizaron virus vivos pero sí atenuados o virus muertos, ha permitido desarrollar una inmunidad humoral activa, la cual pasa la placenta por medio de IgG específica. Esta inmunoglobulina tiene la capacidad de transmitir esta inmunidad pasiva al feto vía placentaria en los primeros meses de vida, sin que el resultado sea de infección fetal. Esto se corrobora al comprobar que el recién nacido no presenta IgM e IgA anti-SARS COVID 19 (+), indicadores de padecimiento infeccioso agudo por dicho virus.

Otro de los temas presentados en la revista son los efectos adversos de las diversas vacunas COVID 19 en la República de Honduras.

Estos dos trabajos ponen en consideración los múltiples aspectos que genera el coronavirus y la prevención para detener su progresión en el mundo.

Por otra parte, también en esta publicación no se abandona la línea de la investigación en alergología e inmunología de la IgE. Para ello se incluyen dos trabajos, a saber:

El primero trata la importancia del estrés oxidativo que acompaña a las enfermedades alérgicas tales como el asma. También se incluyen dermatitis atópica, que presenta variados aspectos en su fisiopatogenia: la mutación de la filagrina, el valor del epitelio, la producción de IgE, la inmunidad de los linfocitos innatos clase 2, la autoinmunidad para las formas crónicas y el estrés oxidativo representado por la activación de eosinófilos, macrófagos, neutrófilos que producen especies reactivas de oxígeno, las cuales amplifican la respuesta inflamatoria de varias enfermedades alérgicas. El eccema atópico en un ejemplo del problema planteado, él presenta al prurito como un síntoma cardinal, secundario a vasodilatación, resultado de la producción péptidos neurogénicos y escape de histamina, prostaglandinas E2. Por las evidencias que tenemos hasta ahora, el estrés oxidativo crónico facilita la expresión de enfermedades alérgicas, entre las que se incluye la dermatitis atópica. Así es que se conoce que existe una intensa comunicación entre mediadores neuroendocrinos, fibras nerviosas y la respuesta de las células inmunológicas en enfermedades alérgicas, entre ellas la dermatitis atópica. Este perfil es analizado en este trabajo proveniente de Cuba.

El segundo estudia otro aspecto muy importante, que es la polinosis, base de los primeros trabajos de la alergia respiratoria realizados por los padres de la Alergología a fines del siglo 19 y comienzo del siglo 20. Ellos establecieron un nexo entre estos elementos naturales proveniente de plantas y la expresión en las manifestaciones clínicas de la rinitis y el asma alérgica. La mayoría tiene alto contenido de proteínas y por lo tanto potencial antigénico. El que un polen específico produzca un síntoma depende de varios factores. Aquellos que siempre producen enfermedad dependen de cuatro criterios: 1. Granos de polen que se producen en grandes cantidades, por planta de alta prevalencia local. 2. Que dependen del viento para su dispersión. 3. Son de diámetro pequeño, entre 2 y 60 micras. 4. Pueden estimular la respuesta IgE dependiente. Postulados de Thommen. Otro aspecto es tener la idea de que muchos pólenes son gruesos y grandes (pesados), no tienen suspensión en el aire y la transferencia se hace por insectos. El trabajo aquí presentado lleva el perfil de diversas regiones de Argentina, y tiene la virtud de poner en consideración una de las más importantes causas de alergia e inhalatoria nasal y bronquial, estableciendo un perfil de nuestro país y el seguimiento de la polinosis por niveles diversos de los mismos según año, vientos, humedad, insolación. Esperamos que sirva como guía para la práctica de los alergólogos.

Confiamos que este número de Archivos de Alergia e Inmunología Clínica sirva para la práctica de Alergia e Inmunología Clínica así como la Medicina en general, frente a esta pandemia COVID 19

**Dr. Juan Carlos Muíño**

*Editor de AAeIC*

# VACUNACIÓN COVID EN MUJERES GESTANTES: LECCIONES DEL PASADO

## COVID vaccination in pregnant women: lessons from the past

Yleina Smalbach<sup>1</sup>, María Navarro<sup>1,2</sup>, Stevan Anichiarico<sup>1</sup>, Marlon Múnera<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes.** La inmunización materna brinda la protección necesaria contra infecciones que son prevenibles por medio de la vacunación tanto para la madre, el feto en desarrollo y el recién nacido. Ante la actual pandemia, implementar la vacunación contra la COVID-19 en esta población se ha convertido en una necesidad para la protección de esta.

**Objetivo.** Generar un estado del arte sobre el impacto de las vacunas COVID-19 en mujeres gestantes.

**Conclusiones.** La vacunación contra el SARS-CoV-2 en gestantes es una propuesta atractiva, teniendo en cuenta que no se está administrando agentes vivos sino vivos atenuados en las vacunas que están disponibles y certificadas para las gestantes en Colombia, además de tener un doble beneficio, para ella y para su lactante, suministrando inmunoglobulinas mediante la lactancia materna.

**Palabras claves:** embarazo, SARS-CoV-2, COVID-19, vacunas, inmunidad, efectos adversos.

### ABSTRACT

**Background.** Maternal immunization provides the necessary protection against vaccine-preventable infections for the mother, the developing fetus and the newborn; in the face of the current pandemic, the implementation of vaccination against COVID-19 in this population has become a necessity for their protection.

**Aim.** To generate a state of the art on the impact of COVID-19 vaccines on pregnant women.

**Methodology.** A narrative review was carried out in several databases such as pubmed, science direct, scielo; with a selection of articles in journals indexed in first and second language, using the following keywords: pregnancy, SARS-CoV-2, COVID-19, vaccines, immunity, adverse effects.

**Conclusion.** Vaccination against SARS-CoV-2 in pregnant women is an attractive proposal, taking into account that it is not administering live agents but live attenuated agents in the vaccines that are available and certified for pregnant women in Colombia, in addition to having a double benefit, for her and for her infant by supplying immunoglobulins through breastfeeding.

**Keywords:** Pregnancy, SARS-CoV-2, COVID-19, vaccines, immunity, adverse effects.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(1):7-12

## INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad zoonótica que fue declarada pandemia a nivel mundial en el año 2020<sup>1</sup>. Las mujeres en gestación son más susceptibles a infección en el tracto respiratorio y neumonía, debido a los cambios fisiológicos adaptativos y la condición inmunosupresora durante la gestación, que las hace más susceptibles a desarrollar COVID-19<sup>2</sup>. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE.UU., hasta la fecha ha habido alrededor de 49.000 casos de mujeres embarazadas con COVID-19 en ese país<sup>3</sup>.

El objetivo de esta investigación es generar un estado del arte sobre el impacto de las vacunas COVID-19 en mujeres gestantes, dada la importancia del cuidado de esta po-

blación, con el fin de crear una respuesta inmunológica capaz de proteger a la madre y al feto en desarrollo.

## DISCUSIÓN

La inmunización en mujeres gestantes brinda la protección necesaria contra infecciones que son prevenibles por medio de la vacunación para la gestante, el feto que está en desarrollo y el recién nacido<sup>4</sup>. Cuando la madre es vacunada, forma anticuerpos de clase IgG que atraviesan la placenta hasta el feto con el fin de proteger los orificios de la infección. La eficacia que la vacunación brinda supera el 90%<sup>5</sup>, se estima que un 40% de las muertes infantiles a nivel mundial ocurren en el periodo neonatal y muchas de esas muertes pueden prevenirse mediante la inmunización materna tanto para existentes como futuras<sup>6</sup>. La vacunación en mujeres en etapa reproductiva abarca 3 fases, la primera antes de que el embarazo se produzca, la segunda en el periodo de gestación, y la tercera en el posparto y la lactancia<sup>7</sup>.

En la actualidad existen 17 enfermedades que son prevenibles por medio de la vacunación y están cubiertas por 14 vacunas que se administran de rutina, entre las cuales podemos destacar la vacuna de poliomielitis, sarampión, fiebre amarilla, rubéola. En el embarazo existen dos vacunas recomendadas para la administración: (a) la Influenza inactivada y (b) toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (TDAP)<sup>8</sup>. En 1997, el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP)

1. Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.

2. Grupo de investigación GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Prof. Marlon Múnera. Grupo de Investigación Médica (GINUMED), Corporación Universitaria Rafael Núñez, Claustro 2. San Francisco, Cartagena, Colombia. Tel.: +57 300 529 5164. marmunera@gmail.com.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 14/06/2021 | Aceptado: 28/06/2021



**TABLA 1.** Efectos adversos descritos para vacunas usadas en mujeres embarazadas.

	Riesgo para el feto	Comentario	Ref.
<b>Vacunas en mujeres embarazadas</b>			
Influenza	Ninguno descrito	Administrar después de la semana 14	7
TDAP	Ninguno descrito	Administrar entre la semana 27 y 36	8
<b>Vacunas en situaciones especiales</b>			
SARS-CoV-2	Ninguno reportado hasta la fecha	Administrar después de la semana 12 y 40 días posparto	15
Hepatitis A	Ninguno descrito	Indicación y administración a usuarias que utilicen drogas por vía parenteral, mujeres en gestación que han ido de viaje a zonas endémicas, o que estén expuestas a riesgo profesional.	16
Hepatitis B	Ninguno descrito	está indicada en embarazadas seronegativas con riesgo de exposición al virus	16
Rabia	No se han descrito efectos adversos	Se recomienda la administración preexposición en gestantes que viajen a zonas de riesgo en países afectados por la rabia o con riesgo de contacto con animales potencialmente infectados.	16
Polio Salk	Ninguno encontrado	Indicación y administración se recomienda en madres gestantes que tengan riesgo de exposición al virus debido a viajes a zonas endémicas	16
<b>Vacunas contraindicadas</b>			
Triple vírica	Ninguno confirmado	La vacunación de la mujer susceptible debe ser rutinaria en el período posparto	7
Varicela	Ninguno confirmado	Su administración debería ser parte de la rutina de los cuidados posparto	7

de los CDC recomendó la vacunación anual contra la influenza en todas las mujeres embarazadas durante la temporada de influenza<sup>8</sup>.

## VACUNAS QUE SE APLICAN

### INFLUENZA

En el siglo XVI la influenza se reconoció como una condición de inicio agudo caracterizada por síntomas como fiebre, cefalea, tos y mialgia, con complicaciones poco comunes que incluyen neumonía y resultados fatales en mujeres embarazadas y sus fetos. Las complicaciones relacionadas de la influenza en embarazadas incluyen cambios en el sistema cardíaco, que producen aumento de la frecuencia cardíaca, volumen sistólico y consumo de oxígeno; en el sistema respiratorio, que originan capacidad pulmonar reducida, lo que aumenta el riesgo de sufrir hipoxia; y en el sistema inmunológico, que junto con las hormonas, citocinas y células inmunitarias, pueden llevar el curso de la enfermedad y agravarse. Y en relación con los bebés, la enfermedad produce pérdida fetal, partos prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional, bajo peso al nacer y muerte<sup>9,10</sup>. Con una sola dosis suministrada de esta vacuna en la población gestante se logra mitigación de la enfermedad, seroconversión y seroprotección maternas suficientes y disminución del riesgo de malos resultados obstétricos. Los beneficios neonatales y fetales de esta vacuna incluyen un menor riesgo de aborto espontáneo, disminución de muerte fetal intrauterina, muerte neonatal, parto prematuro y bajo peso al nacer<sup>8</sup>. Diferentes estudios han demostrado la efectividad de la vacuna en mujeres gestantes, entre los que podemos resaltar un estudio de cohorte sueco donde 18.000 pacientes fueron vacunadas contra la influenza y como resultado se logró una disminución en las muertes intrauterinas durante la pandemia de H1N1 de 2009<sup>8,11</sup>.

### TDAP

La TDAP se aprobó en mujeres gestantes en el año 2011 para ser usada en estado de embarazo o posparto. En el año 2012, el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización de los EE.UU. (ACIP) recomendó que toda mujer en gestación, sin importar el historial de vacunas, debe ser vacunada<sup>12</sup>. La vacuna se aplica entre las 27 y 36 semanas de gestación para maximizar la respuesta de anticuerpos y su transferencia al feto<sup>12</sup>. Una de las enfermedades mejor prevenibles por medio de la vacunación es el tétanos. Si este ocurre en el embarazo o en seis semanas posparto se denomina tétanos materno, mientras el que se produce en los primeros 28 días de vida del bebé se denomina tétanos neonatal. El tétanos neonatal se previene inmunizando a mujeres en edad reproductiva<sup>8</sup>. Asimismo, la tos ferina acelular, una infección bacteriana grave del tracto respiratorio causada principalmente por *Bordetella pertussis*<sup>13</sup>, es una enfermedad altamente contagiosa todavía endémica en todo el mundo<sup>4</sup>. El objetivo de esta vacuna es conferir anticuerpos antitosferínicos maternos a lactantes demasiado pequeños para ser inmunizados para dicha infección<sup>14</sup>, y la vacunación ha mostrado alta eficacia y seguridad en las mujeres embarazadas.

## EFFECTOS ADVERSOS DE VACUNAS EN EMBARAZO

En la **Tabla 1**, se hace una revisión breve de los efectos adversos de las vacunas rutinariamente usadas en mujeres embarazadas.

## VACUNAS COVID-19 Y GESTANTES

No está claro si las embarazadas son más susceptibles a la infección por el SARS-CoV-2 que las no embarazadas. Una gran proporción de embarazadas infectadas por el

SARS-CoV-2 son asintomáticas (entre el 44% y el 86% en estudios de cohortes con poblaciones de embarazadas sometidas a pruebas universales)<sup>17</sup>.

La COVID-19 causa una morbilidad y mortalidad significativas, con una enfermedad respiratoria que requiere hospitalización hasta en el 6% de las mujeres embarazadas infectadas por el SARS-CoV-2. Al conocer la importante práctica de la vacunación en el embarazo, el uso de otras vacunas durante el mismo, la eficacia y seguridad de las vacunas de ARNm de COVID-19 en poblaciones no embarazadas y su mecanismo de inducción de una respuesta inmunitaria, se puede llegar a la conclusión sobre la necesidad de la implementación de estas contra la COVID-19 en esta importante población<sup>18</sup>.

Son escasos los datos existentes sobre la respuesta inmunológica en mujeres embarazadas ante las vacunas contra la enfermedad por COVID-19, e igualmente sobre la cinética de la transferencia transplacentaria de anticuerpos<sup>19</sup>.

## ¿QUÉ EXPERIENCIA HAY?

Aunque las plataformas de ARNm de las vacunas COVID-19 disponibles son distintas de las vacunas contra la gripe y la TDAP que se utilizan actualmente durante el embarazo, las plataformas de ARNm han estado desarrollándose durante la última década. Se han utilizado vacunas de ARNm similares en ensayos clínicos dirigidos a otras infecciones como el Zika; como plataforma inmunogénica pero no infecciosa y no integradora, las vacunas de ARNm tienen ventajas potenciales sobre las vacunas de virus vivos atenuados, las vacunas inactivadas o de subunidades y las vacunas basadas en el ADN<sup>18</sup>.

En un estudio realizado en 27 mujeres embarazadas que dieron a luz entre enero de 2021 y marzo de 2021 en el Prentice Women's Hospital de Chicago, IL, que habían sido vacunadas contra COVID-19 con vacunas basadas en ARNm, la de Pfizer (Nueva York, NY) y la de Moderna (Cambridge, MA), se tomaron muestras tanto de plasma materno como de sangre del cordón umbilical<sup>19</sup>. En cuanto a los resultados de este estudio, aproximadamente el 50% de las madres y ningún lactante tuvieron una prueba de IgM positiva. La proporción media de transferencia de IgG entre la madre y el bebé fue de  $1,0 \pm 0,6$ ; sin embargo, una mayor latencia desde la vacunación hasta el parto (semanas) se asoció con una mayor proporción de transferencia. En consecuencia, haber recibido la segunda dosis de vacuna antes del parto se asoció significativamente con un aumento de los niveles de IgG en el lactante. Del mismo modo, la latencia desde la vacunación hasta el parto se asoció con un aumento de los niveles de IgG del lactante<sup>19</sup>.

## VACUNAS LICENCIADAS

Las vacunas utilizadas en esta población son las de ARNm, incluyendo Pfizer/BioNTech (Mainz, Germany) y Moderna (Cambridge, MA), ambas vacunas usan ARNm para administrar el antígeno pico del SARS-CoV-2 al sistema inmunológico.

Las reacciones adversas leves o moderadas, de corta duración, son comunes después de la vacunación con dos de las vacunas contra el SARS-CoV-2 analizadas; para las vacunas de ARNm (Pfizer/BioNTech, Moderna/NIH) las reacciones adversas más comunes fueron reacciones en el lugar de la inyección, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, dolor articular y fiebre<sup>17</sup>.

Las mujeres embarazadas con infección grave o crítica por coronavirus 2019 (COVID-19) tienen un mayor riesgo de parto prematuro y pérdida del embarazo. El riesgo de parto prematuro (tanto iatrogénico como espontáneo) ha oscilado entre el 10% y el 25%, con tasas de hasta el 60% entre las mujeres con enfermedad crítica<sup>17</sup> al igual que de presentar hemorragia posparto y complicaciones que requieren un parto por cesárea<sup>19</sup>. En un metaanálisis reciente, Dubey et al. encontraron que el 27% de las mujeres embarazadas con COVID-19 tuvieron eventos adversos del embarazo como parto prematuro, mala perfusión vascular fetal y ruptura prematura de la membrana fetal<sup>20</sup>.

Algunas de estas complicaciones del embarazo observadas pueden atribuirse a la patología extrapulmonar de COVID-19. El embarazo aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas debido al aumento de los niveles de factores de coagulación en la sangre. El aumento de la concentración de dímero D en pacientes con COVID-19, que indica la degradación de un coágulo de sangre, se correlaciona con peores resultados<sup>20</sup>.

La preeclampsia es un problema de salud pública y una de las principales causas de muerte materna. Tiene varias características superpuestas con COVID-19, que incluyen presión arterial alta, trombocitopenia (es decir, bajo recuento de plaquetas) y desregulación inmunitaria<sup>20</sup>. Los mecanismos subyacentes a la asociación entre COVID-19 y preeclampsia no están claros, pero los investigadores han demostrado que el SARS-CoV-2 puede provocar disfunción del sistema renina-angiotensina y vasoconstricción al unirse a los receptores de la enzima 2 convertidora de angiotensina. La preeclampsia se destaca por una disfunción endotelial sistémica, que puede compararse con la enfermedad por COVID-19 a medida que se conocen los efectos vasculares que pueden ser causados por esta<sup>21</sup>.

Se deben tener en cuenta las embarazadas que desarrollan el COVID-19 en entornos de bajos recursos, donde los re-



sultados del embarazo ya son peores debido a las comorbilidades prevalentes, las coinfecciones y las desigualdades socioeconómicas y del sistema sanitario, y que además suelen carecer de acceso a medicamentos eficaces y a altos niveles de cuidados de apoyo<sup>17</sup>.

## TÍTULOS DE ANTICUERPOS

Los títulos de *spike* aumentaron más rápidamente que los títulos de RBD después de la primera y segunda dosis de la vacuna, pero la magnitud de la respuesta no difirió entre las mujeres embarazadas o lactantes. A diferencia de las respuestas de IgG, las respuestas de IgM e IgA se indujeron con fuerza tras el cebado y fueron poco inducidas tras el refuerzo, en todos los grupos<sup>22</sup>.

Los títulos de anticuerpos maternos inducidos por la vacuna en los sueros no difirieron según el trimestre de vacunación. Se observaron niveles sorprendentemente más altos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en todas las mujeres vacunadas en comparación con las mujeres embarazadas con infección natural de 4 a 12 semanas antes, lo que pone de manifiesto las sólidas respuestas inmunitarias humorales inducidas por la vacunación con ARNm<sup>22</sup>. El tiempo transcurrido desde la vacunación puede ser un determinante importante de las tasas de transferencia de subpoblaciones específicas de IgG tras la inmunización en el embarazo<sup>19</sup>.

La IgG materna también es capaz de atravesar la placenta para conferir inmunidad al neonato. Las IgG específicas de la espiga y de la RBD fueron detectables en cada uno de los 10 cordones umbilicales después de la vacunación materna<sup>22</sup>.

## RECIÉN NACIDOS CON ANTICUERPOS ANTI-COVID

La protección de las vacunas COVID-19 en neonatos se da mediante la lactancia materna. Los estudios indican que la leche materna de mujeres que recibieron vacunas de ARNm es rica en anticuerpos neutralizantes de SARS-CoV-2<sup>23,24</sup>. Los estudios también muestran que los anticuerpos inducidos por las vacunas se transfieren vía placentaria durante el embarazo<sup>23,24</sup>, recordando, además, que estos anticuerpos que se transfieren al feto y al neonato son de clase IgG capaces de traspasar la placenta. También se debe tener en cuenta que la protección que está brindando la vacuna a través de la inmunización de la madre es pasiva, lo que significa que a diferencia de alguien vacunado su circulación y vida media es baja<sup>24</sup>. Esto es importante tenerlo en cuenta, ya que las madres y los padres deberán considerar la vacunación para sus hijos una vez se pueda realizar.

Es bien sabido que la presencia de infecciones en neonatos por COVID-19 son raras, pero sigue sin saberse si la respuesta inmunitaria materna a la infección protege al feto<sup>18</sup>. A pesar de estudios que informan la presencia de IgG del

SARS-Cov-2 en neonatos que obtuvieron IgM negativa y además resultados negativos para la reacción de cadena de la polimerasa, los anticuerpos contra SARS-CoV-2 parecen tener una transferencia ineficaz a través de la placenta, tras la infección materna en el tercer trimestre<sup>18</sup>.

La edad gestacional influye en el nivel de anticuerpos contra SARS-CoV-2 encontrados en muestras de sangre tomadas del cordón umbilical, lo cual nos indica que puede existir un momento ideal en el que la vacunación puede tener un mejor efecto antes del parto para optimizar la protección fetal<sup>18</sup>. La mayoría de las mujeres embarazadas que recibieron la vacuna COVID-19 mRNA durante el tercer trimestre tuvieron transferencia transplacentaria de IgG al bebé. La proporción media de transferencia de IgG observada demostró que los niveles de anticuerpos del lactante son aproximadamente iguales a los niveles maternos<sup>19</sup>.

En cuanto a si la inmunización materna contra el SARS-CoV-2 da lugar a la transferencia de anticuerpos específicos a los lactantes, un estudio de 20 parejas de madres y lactantes demostró una transferencia transplacentaria eficaz de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en espiga tras la vacunación prenatal con la vacuna de Pfizer/BioNTech, y otro mostró la presencia de anticuerpos IgA derivados de la vacuna en la leche materna 3-4 semanas después de la vacunación con las vacunas de Pfizer/BioNTech (n=14) y Moderna (n=9). En este último estudio, los títulos de anticuerpos IgA en la leche materna eran similares a los de los participantes que habían sufrido una infección natural por el SARS-CoV-2<sup>19</sup>.

En un estudio de cohorte llamado *Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women* realizado en estados unidos, la vacunación con ARNm dio lugar a la inducción de anticuerpos en la circulación de las mujeres vacunadas. Se observó un aumento de los niveles de IgG en la leche materna de forma concomitante con el aumento observado a nivel sistémico/suero materno. La IgG1 RBD aumentó significativamente en la leche materna antes de la vacunación y después de la segunda dosis, pero no mucho con una sola dosis aplicada; y no hubo un aumento significativo de IgA o IgM anti-RBD en la leche materna después de cualquiera de las dos dosis. Los resultados de este estudio sugieren que el refuerzo puede impulsar una mayor transferencia de IgG a la leche materna<sup>22</sup>.

## INFECCIÓN NATURAL Y EMBARAZADAS:

Las gestantes no parecen tener mayor susceptibilidad a sufrir complicaciones a raíz de la infección por la COVID-19 en comparación con la población en general; sin embargo, se deben destacar los cambios fisiológicos que predisponen a las gestantes a cuadros respiratorios, que si bien los asociamos a los cambios en la inmu-

nidad materna por el estado de embarazo estos son factores que van a determinar la evolución de la infección por la COVID-19. Como ya se mencionó anteriormente, el embarazo es considerado como un estado inmunológico único, ya que durante este período el cuerpo de la gestante se enfrenta a múltiples cambios debido al feto que está creciendo dentro de ella; a causa de estos cambios que son atribuidos a la producción hormonal y demás cambios fisiológicos por el embarazo, el sistema respiratorio superior de la gestante suele encontrarse edematoso y esto lo podemos asociar a la expansión pulmonar restringida, lo cual la hace más susceptible a patógenos respiratorios<sup>25</sup>.

La inmunización materna es una estrategia eficaz y decidida para prevenir o reducir la gravedad de las infecciones en las mujeres embarazadas y sus recién nacidos. Al mantener la integridad y la salud de la madre y el niño, la prevención de enfermedades durante el embarazo tiene un doble impacto en el sistema de salud. Por ejemplo, las mujeres embarazadas que se vacunan contra la influenza parecen estar embarazadas por más tiempo y tienen recién nacidos más grandes. Debido a los cambios fisiológicos congénitos, el embarazo aumentará la susceptibilidad de las mujeres a esta enfermedad. La siguiente temporada de influenza mostró que, en comparación con el público en general, la tasa de hospitalización, compli-

caciones cardiopulmonares y mortalidad de las mujeres embarazadas infectadas fue mayor<sup>26</sup>.

Los CDC han recomendado que todas las mujeres embarazadas se vacunen contra la influenza durante la temporada de influenza. Las epidemias de influenza estacional generalmente causan enfermedades más leves, pero la tasa de hospitalización de mujeres embarazadas es aún mayor. Durante la pandemia de influenza H1N1, las mujeres infectadas experimentaron una variedad de complicaciones fetales, incluidas tasas más altas de aborto espontáneo, muerte fetal, muerte neonatal, parto prematuro y bajo peso al nacer<sup>26</sup>.

## CONCLUSIÓN

La vacunación contra el SARS-CoV-2 en gestantes es una propuesta atractiva, teniendo en cuenta que no se está administrando agentes vivos sino vivos atenuados en las vacunas que están disponibles y certificadas para las gestantes en Colombia, protegiendo así a las gestantes de sufrir manifestaciones graves de la enfermedad. Debe considerarse también que las madres lactantes que se exponen a la vacunación tendrán un doble beneficio, para ellas y para su bebé, ya que minimizan los riesgos de padecer la enfermedad y le aporta inmunoglobulinas al lactante mediante la leche materna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Figueiro-Filho E, Yudin M, Farine D. COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries. *J Perinat Med* 2020;48(9):900-911. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0364>.
2. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021;193(16):E540-E548. doi:10.1503/cmaj.202604 Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-318. doi:10.1152/physrev.00024.2020.
3. Razzaghi H, Meghani M, Pingali C, et al. COVID-19 Vaccination Coverage Among Pregnant Women During Pregnancy - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-May 8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(24):895-899. Published 2021 Jun 18. doi:10.15585/mmwr.mm7024e2.
4. Vojtek I, Dieussaert I, Doherty TM, et al. Maternal immunization: where are we now and how to move forward?. *Ann Med* 2018;50(3):193-208. doi:10.1080/07853890.2017.1421320.
5. Michèle S. Impfungen in der Schwangerschaft. University of Zurich. *Impfungen in der Schwangerschaft*. Praxis, 108(13):859-862. DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003312>.
6. Lamya P, Del Valle M, Blocha M, Gentile A, Inmunización materna ¿Por qué vacunar a las embarazadas?. *Rev Hosp Niños (B. Aires)* 2018;60(268):63-70.
7. Barbera P, Vacunas y embarazo (I): vacunas indicadas en las mujeres embarazadas. *Aten Primaria* 2004;33(1):38-43.
8. Fortner KB, Nieuwoudt C, Reeder CF, Swamy GK. Infections in Pregnancy and the Role of Vaccines. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(2):369-388. doi:10.1016/j.ogc.2018.01.006
9. Buchy P, Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. *Int J Infect Dis*. 2020;93:375-387. doi:10.1016/j.ijid.2020.02.040
10. Källén B, Olausson P. Vaccination against H1N1 influenza with Pandemrix® during pregnancy and delivery outcome: a Swedish register study: H1N1 influenza vaccination during pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2012;119(13):1583-90.
11. Macías AE, Precioso AR, Falsey AR; Global Influenza Initiative. The Global Influenza Initiative recommendations for the vaccination of pregnant women against seasonal influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9 Suppl 1(Suppl 1):31-37. doi:10.1111/irv.12320.
12. Kriss JL, Albert AP, Carter VM, et al. Disparities in Tdap Vaccination and Vaccine Information Needs Among Pregnant Women in the United States. *Matern Child Health J*. 2019;23(2):201-211. doi:10.1007/s10995-018-2633-8.
13. Mazzilli S, Tavoschi L, Lopalco PL. Tdap vaccination during pregnancy to protect newborns from pertussis infection. *Ann Ig*. 2018;30(4):346-363. doi:10.7416/ai.2018.2226.
14. Organización Panamericana de la Salud. Guía de campo sobre la inmunización materna y neonatal para Latinoamérica y el Caribe. Washington, D.C.: OPS; 2017.

15. Aplicación Diaria Nacional Vacunas COVID-19 [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social. 2021 [citado 12 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/default.aspx>.
16. Vilajeliu A, García-Basteiro AL, Goncé A, Bayas JM. Vacunación integral en la embarazada. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. febrero de 2014;57(2):88-96.
17. Wang EW, Parchem JG, Atmar RL, Clark EH. SARS-CoV-2 Vaccination During Pregnancy: A Complex Decision. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(5):ofab180. Published 2021 Apr 10. doi:10.1093/ofid/ofab180.
18. Adhikari EH, Spong CY. Vacunación COVID-19 en mujeres embarazadas y lactantes. *JAMA* 2021;325(11):1039-40. doi: 10.1001/jama.2021.1658.
19. Mithal LB, Otero S, Shanes ED, Goldstein JA, Miller ES. Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy *Am J Obstet Gynecol*. 2021;S0002-9378(21)00215-5. doi:10.1016/j.ajog.2021.03.035.
20. Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun* enero de 2021;538:180-6.
21. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 19 de abril de 2021;193(16):E540-8.
22. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Respuesta a la vacuna contra la enfermedad por coronavirus 2019 en mujeres embarazadas y lactantes: un estudio de cohorte. *Soy J Obstet Gynecol* 2021; S0002-9378 (21) 00187-3. doi: 10.1016 / j.ajog.2021.03.023
23. Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest* 2021;131(13).
24. Lefvert AK. Maternal Antibodies. In: Delves PJ, editor. *Encyclopedia of Immunology 2: ELSEVIER*; 1998. p. 1671-7.
25. Kimberly B. Fortner, Claudia Nieuwoudt, Callie F. Reeder, Geeta K. Swamy, *Infections in Pregnancy and the Role of Vaccines, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, Volume 45, Issue 2, 2018, Pages 369-388, ISSN 0889-8545, ISBN 9780323584074, https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.006. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854518300068).*
26. Källén B, Olausson P. Vaccination against H1N1 influenza with Pandemrix ® during pregnancy and delivery outcome: a Swedish register study: H1N1 influenza vaccination during pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. diciembre de 2012;119(13):1583-90.

# GENERALIDADES DE LA DERMATITIS ATÓPICA Y SU VINCULACIÓN CON LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y EL ESTRÉS OXIDATIVO

## Overview of atopic dermatitis and its relationship with the inflammatory response and oxidative stress

Yanaysis Stable-García<sup>1</sup>, Zullyt Zamora-Rodríguez<sup>2</sup>

### RESUMEN

La dermatitis atópica constituye la enfermedad inflamatoria crónica más común de la piel. La predisposición genética, la alteración de la barrera epidérmica y la desregulación del sistema inmunológico son algunos de los componentes críticos de la dermatitis atópica. Una barrera cutánea deteriorada puede ser el paso inicial en el desarrollo de la marcha atópica, así como la inflamación de la piel mediada por el incremento de citocinas Th2, como la IL-4, IL-5 e IL-13, contribuyen al desarrollo de la dermatitis atópica. Por otro lado, se ha demostrado que el estrés oxidativo juega un papel primordial en la fisiopatología de esta enfermedad. En este sentido el objetivo de este trabajo de revisión es demostrar la relación que existe entre la dermatitis atópica vinculada con la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo. Para ello se recopiló toda la información publicada que se encontró disponible en la base de datos de PubMed. Se realizó una descripción sobre la patogenia de la dermatitis atópica y su relación con el estrés oxidativo. Se concluye que la dermatitis atópica, como proceso inflamatorio, desencadena mecanismos fisiopatológicos que involucran un estrés oxidativo.

**Palabras claves:** dermatitis atópica, estrés oxidativo, inflamación.

### ABSTRACT

Atopic dermatitis is most common chronic inflammatory disease of the skin. Genetic predisposition, alteration of epidermal barrier, and dysregulation of the immune system are some of the critical components of atopic dermatitis. A deteriorated skin barrier can be the initial step in development of atopic march, as well as atopic dermatitis, leading to increased skin inflammation and allergic sensitization. Type 2 cytokines, such as IL-4, IL-5, and IL-13 that are suitable for skin barrier dysfunction and development of atopic dermatitis. On other hand, oxidative stress has been shown to play a key role in pathophysiology of atopic dermatitis. In this sense, the objective of this review work is to demonstrate the relationship between atopic dermatitis and oxidative stress. For this, all the published information that was available in the PubMed database was collected. For this, a description was made of the pathogenesis of atopic dermatitis and its relationship with oxidative stress. It is concluded that atopic dermatitis as an inflammatory process triggers pathophysiological mechanisms that affect oxidative stress.

**Key words:** atopic dermatitis, oxidative stress, inflammation.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(1):13-18

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) se caracteriza por anomalías en la barrera cutánea, disfunción inmunológica y alteraciones en la microbiota cutánea. Como resultado de estos déficits, la DA se asocia a una gran

variedad de comorbilidades, incluidas las de etiología genética, infecciosa<sup>2</sup>.

La DA constituye una de las patologías infantiles que más importancia está adquiriendo en los últimos años en los países desarrollados, junto con otras enfermedades de tipo alérgico, debido al espectacular incremento de su incidencia<sup>3</sup>. La prevalencia de DA en EE.UU. es del 11,3 al 12,7% en niños y del 6,9 al 7,6% en adultos<sup>4</sup>. Esta dermatosis afecta a hombres y mujeres aproximadamente a la misma velocidad. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, comienza más a menudo en la infancia y la niñez<sup>5</sup>.

En la DA, el proceso de inflamación está dado por la activación de los mecanismos inmunitarios frente a la presencia de alérgenos, agentes irritantes o bacterias. Si bien, la respuesta inmunitaria está orientada a la polarización de Th2 en fase aguda, en fase de cronicidad se manifiesta la respuesta Th1. Esta respuesta inmune anormal contribuye al estrés oxidativo y condiciona las patogenias de enfermedades autoinmunes como la alopecia y las dermatopatías<sup>6,7</sup>. Frente a lo expuesto, el objetivo de este trabajo de revisión es demostrar la relación que existe entre la dermatitis atópica vinculada con la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo.

1. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas, Especialista en Farmacología. Unidad de Productos Ozonizados, Departamento de Estudios Biológicos. Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), La Habana, Cuba

2. Doctora en Medicina Veterinaria, Doctora en Ciencias de la Salud. Unidad de Productos Naturales, Departamento de Farmacología Experimental. Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), La Habana, Cuba

Correspondencia: Lic. Yanaysis Stable-García. Grupo de Farmacología, Unidad de Productos Ozonizados, Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Cubanacán, Playa. Tel.: 72086537. yanaysis.stable@cnic.cu

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 18/12/2020 | Aceptado: 22/01/2021

## FISIOPATOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA ASOCIADA AL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA INFLAMACIÓN.

La etiología de la dermatitis atópica (DA) es muy compleja y está asociada a factores genéticos, inmunológicos, físicos y ambientales que causan anomalías en la barrera cutánea y disfunciones inmunitarias, consideradas cruciales para la patogenia de la DA<sup>8,9</sup>.

Existe una estrecha relación entre las mutaciones genéticas y la aparición de la DA. Los principales contribuyentes a la patogenia son las anomalías de la barrera cutánea, basadas en las modificaciones del perfil proteómico que incluyen niveles disminuidos de filagrina, transglutaminasa-3, corneodesmosina, desmogleína-1, desmocolina-14<sup>10</sup>. A su vez, el origen de estos desórdenes cutáneos está asociado con los niveles deteriorados de ceramidas y péptidos antimicrobianos e incrementos de la serina proteasa (SP), vinculados con la disminución de inhibidores de SP, desórdenes en las proteínas de uniones estrechas (claudina 1) y polimorfismos de un solo nucleótido en el inhibidor de SP, específicamente en inhibidor de SP kazal 5 (*SPINK5*) y en el gen de la peptidasa relacionada con la calicreína (*KLK7*) de la SP<sup>11,12</sup>.

Esta disfunción inmune implica en la DA un incremento de los niveles séricos de inmunoglobulina E (IgE), sensibilización a alérgenos, con predominio de citocinas de células T helper-2 (Th2), aumento de células T que expresan antígeno cutáneo asociado a linfocitos, aumento de expresión de FcεRI en células dendríticas epidérmicas e inflamatorias y células de Langerhans, incluyendo una mayor expresión de linfopoyetina del estroma tímico (TSLP). En términos de respuestas inmunológicas, hay mutaciones en el receptor de IgE FcεRb, los genes relacionados con la inmunidad innata *NOD-1*, *NOD-2*, *TLR2*, *TLR-4*, *TLR-9* y mutaciones en los genes relacionados con la inmunidad adquirida interleucina (IL) *IL-4*, *IL-5*, *IL-13*, *IL-31* y TSLP<sup>11,12</sup>.

Considerando la defectuosa defensa genética antimicrobiana de la epidermis, que facilita la entrada de los microorganismos a través de la piel dañada, existen bacterias como el *Staphylococcus aureus* que son saprofitas de la piel y en la DA, como consecuencia de la disfunción de la barrera epidérmica, penetran a través de la piel.<sup>2,13</sup> Esto condiciona el inicio de la respuesta inflamatoria a partir de la sensibilización del estrato córneo frente al agente externo, relacionado a su vez, con la sobreexpresión de células dendríticas. Posteriormente son activadas las células Th2 que intervienen en la producción de *IL-4*, *IL-5* e *IL-13*, activación de células B que propicia el incremento de IgE y activación de mastocitos que estimula la liberación de mediadores de mastocitos (aminas y enzimas preformadas,

especialmente histamina), lo cual produce prurito, rasgado y ardor<sup>13</sup>. Las citocinas liberadas por las células T activadas y los mastocitos atraen en la piel a los granulocitos, especialmente eosinófilos, que contribuyen al daño celular<sup>12</sup>. A su vez, el proceso de inflamación está dado por la respuesta de las células inflamatorias ante la presencia del microorganismo, lo cual genera diferentes reacciones de oxidación intracelular, a partir de la incorporación de un electrón a la molécula de oxígeno (O<sub>2</sub>) que origina el radical anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), el cual posee un electrón desapareado. Vale resaltar que, al mismo tiempo, esta molécula O<sub>2</sub><sup>-</sup> puede ser sintetizada a través de enzimas como la NADPH oxidasa, que se encuentra en la membrana celular. Posteriormente, la reacción de adición de un electrón y dos protones a la molécula O<sub>2</sub><sup>-</sup>, conlleva la producción de otra especie reactiva superior, o sea, peróxido de hidrógeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Finalmente, a través de la enzima mieloperoxidasa reaccionan las moléculas H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y Cl que dan lugar al ácido hipocloroso (HClO)<sup>14</sup>, condición que genera estrés oxidativo (EO) (**Figura 1**).

Al mismo tiempo, estas reacciones oxidantes también se pueden desarrollar en el estrato córneo de la piel como fuente más propensa, ya que es la capa más externa de la piel. Ante la presencia de estos agentes oxidantes, los lípidos del estrato córneo experimentan una peroxidación lipídica, que conlleva el incremento de los radicales de peróxidos lipídicos, los cuales atacan a los ácidos grasos adyacentes y generan una reacción en cadena que propicia la síntesis de otros peróxidos lipídicos para dar lugar a un ambiente de EO<sup>15</sup>.

El EO se define como la formación de sustancias oxidantes (especies reactivas del oxígeno [ERO] y especies de oxígeno nitrogenado [EON])<sup>14</sup> que superan la capacidad antioxidante (superóxido dismutasa [SOD], la catalasa [CAT], el glutatión peroxidasa [GPx], las peroxirredoxinas)<sup>7,14</sup>.

El EO forma parte de la patogénesis de la DA y específicamente el desequilibrio redox puede agravar la enfermedad a través del intenso prurito, descamación y formación de costras. Entre los genes involucrados en el equilibrio oxidoreductor se encuentran: el glutatión S-transferasa Mu 1 (*GSTM1*), glutatión S-transferasa theta 1 (*GSTT1*) y glutatión S-transferasa P 1 (*GSTP1*)<sup>16</sup>. Por otro lado, existen alteraciones en los biomarcadores oxidativos que incluyen: niveles de mieloperoxidasa (MDA), 8-hidroxi-desoxiguanosina (8-OHdG), peróxidos lipídicos, 4-hidroxinonenal (4-HNE), proteína catiónica de eosinófilos (PCE), mieloperoxidasa (MPO), nitrito/nitrato y grupos tiol<sup>16-18</sup>. A su vez, en la DA ocurre un deterioro en los mecanismos de defensa antioxidante como: niveles de alfa tocoferol, betacaroteno, retinol, vitaminas A y E, hierro, zinc y actividad de la SOD, CAT y GPx que favorecen al desarrollo de la enfermedad<sup>16</sup>. Por otro lado, existen modificaciones en el comportamiento de marcadores de capaci-



dad antioxidante que incluyen: capacidad antioxidante reductora cúprica (CUPRAC), capacidad reductora férrica del plasma (FRAP), paraoxonasa-1 (PON-1) y capacidad antioxidante equivalente de Trolox (TEAC)<sup>19</sup>. El origen de estos desórdenes está dado por los cambios adaptativos que ocurren en la célula de la piel dañada, a través de la generación basal de radicales libres y el incremento en la resistencia a la peroxidación del sustrato y en la actividad de defensa antirradical antioxidante que se manifiesta en las modificaciones histológicas.<sup>16</sup>

El EO está involucrado en la regulación de las respuestas inflamatorias, a través de la activación de la vía del factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) que induce la expresión de citoquinas proinflamatorias, como IL-6, IL-8, IL-9 e IL-33. Al mismo tiempo, el NF- $\kappa$ B aumenta el infiltrado inflamatorio dérmico y facilita la liberación de histamina en la piel afectada, lo cual contribuye a la inflamación y el prurito<sup>20</sup>. Los cambios histológicos en la DA se caracterizan por engrosamiento de la epidermis acompañado de células escamosas (edema/espongiosis), hiperqueratosis y paraqueratosis, y en la dermis presencia de infiltrado inflamatorio<sup>21</sup>.

## SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos clásicos de la DA son el eritema y la formación de vesículas con cambios secundarios como erosiones, alteraciones pigmentarias y aumento del grosor cuadriculado normal de la piel (liquenificación) producto del rascado continuo. El prurito constituye un síntoma cardinal en la DA e impacta sustancialmente en la calidad de vida del paciente y de la familia.<sup>4</sup>

El fenotipo clínico de DA varía con la edad y puede diferir durante el curso de la enfermedad. Las lesiones eccematosas constituyen el sello habitual de la DA y pueden presentarse de forma aguda, subaguda y crónica. Las agudas se caracterizan por la formación de vesículas o pápulas pruriginosas exudativas, placas eritematosas, supuración y costras erosionadas. La subaguda se basa en la formación de placas gruesas y excoriadas con discreto eritema, descamación y leve engrosamiento de la piel. Las crónicas se distinguen principalmente por la presencia de pápulas excoriadas, erosionadas o placas liquenificadas y lesiones residuales hipo- o hiperpigmentadas. Esta última, además, con xerosis y un umbral bajo de prurito<sup>22,23</sup>.

Por otro lado, la DA posee diferentes presentaciones clínicas según la edad del paciente, por ejemplo, en la fase de lactantes (3 meses a 3 años de edad) las lesiones se localizan en mejillas, cuello, superficies de extensión de los miembros y tronco, y son más exudativas que en los niños mayores. En la fase infantil (3 a 10 años de edad) por lo general emergen con eczema, pápulas y vesículas. Además, se observan lesiones parchadas en las mejillas por la persistente picazón que influye en la calidad del sueño. Esta fase

tiene una localización característica en las zonas de flexión y pliegues (principalmente cuello, pliegues antecubitales, huecos poplíteos). Debido a la capacidad de rascado y al tiempo de evolución de las lesiones, pueden evidenciarse erosiones y signos de liquenificación. Por otro lado, es común la presencia de “caspa de leche” o “corteza de leche” que se basa en la aparición de costras amarillentas en el cuero cabelludo. Este último estado clínico es bastante similar a la dermatitis seborreica. En la fase adolescente afecta particularmente el dorso de las manos, párpados y zonas de flexión. En los adultos afecta fundamentalmente áreas flexurales, cabeza (frente periorbital y región perioral) y el cuello involucrado típicamente con placas principalmente liquenificadas<sup>22,24,25</sup>.

## TRATAMIENTOS

Debido a la fisiopatología compleja de la DA y el impacto del prurito en la calidad de vida, la prevención y el tratamiento efectivo de la patología requieren un enfoque multifacético que involucre el mantenimiento de la integridad de la barrera cutánea, el control de la inflamación de la piel, la nutrición, la identificación y el manejo de desencadenantes alérgicos y microbianos, y que incorpore estrategias para reducir el estrés oxidativo en el manejo de esta patología.

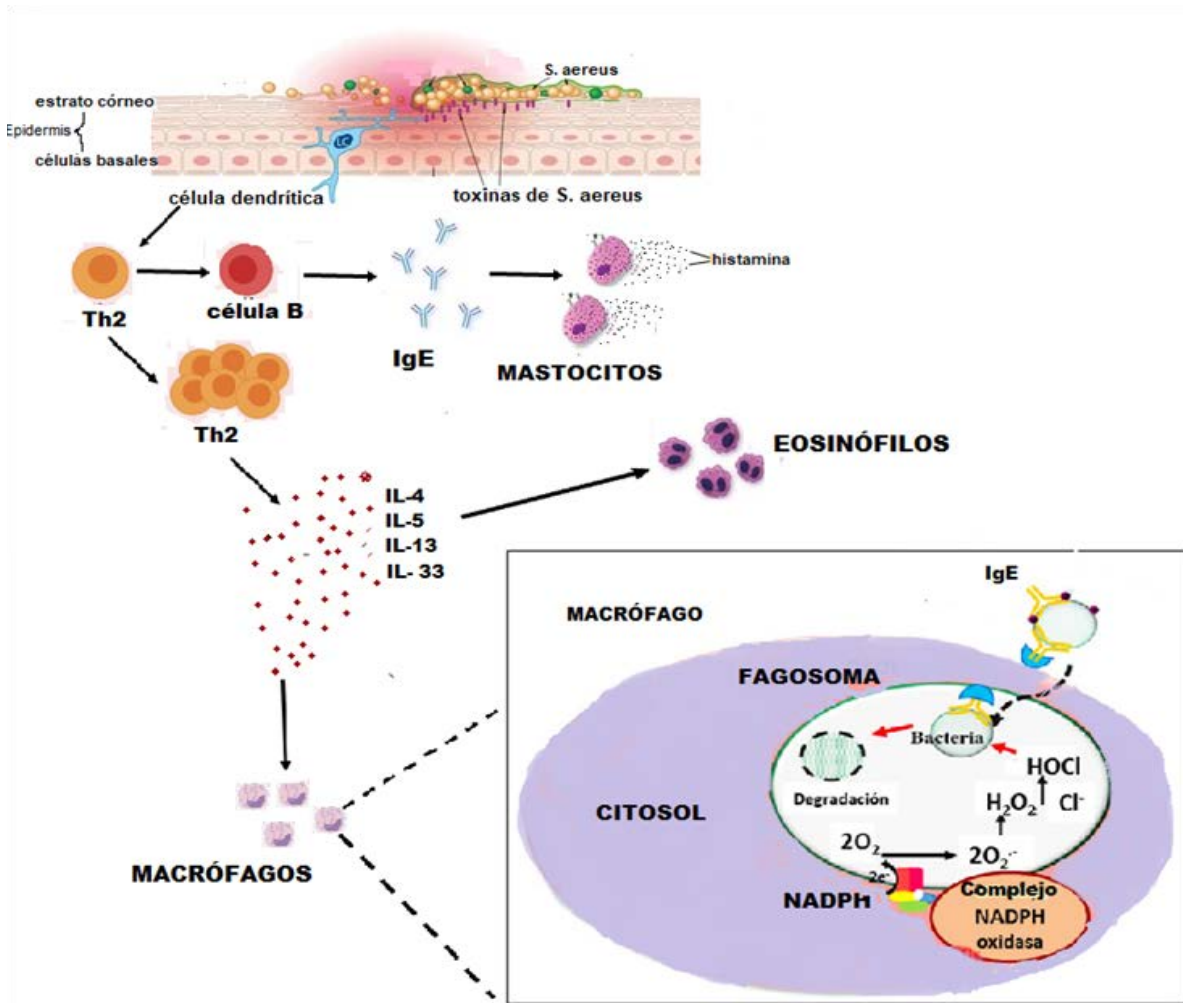
### TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En la DA, los tratamientos no farmacológicos están enfocados en evitar los factores desencadenantes, restablecer la función barrera de la piel y mejorar la sintomatología durante los brotes mediante: 1) limpieza, hidratación y humectación de la piel con cremas espesas de baja contenido de agua (vaselina)<sup>25</sup>, 2) baños higiénicos que hidraten y refresquen la piel reduciendo el prurito<sup>26</sup>, 3) terapia psicológica enfocada en la reversión de hábitos y entrenamientos de métodos de relajación y terapia cognitivo-conductual<sup>27,28</sup>.

### TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Los corticosteroides tópicos (CT) constituyen el tratamiento de primera línea en la DA durante la fase aguda o brote ya que actúan por medio de su acción antiinflamatoria, antiproliferativa, inmunosupresora y vasoconstrictora. Los CT se consideran el tratamiento estándar con el que se comparan otras terapias antiinflamatorias tópicas dado su potencial debido a que disminuye los signos agudos y crónicos de la DA (prurito)<sup>29,30</sup>. Actúan sobre una variedad de células inmunes, incluidas células T, monocitos, macrófagos y células dendríticas, lo que interfiere con el procesamiento del antígeno y suprime la liberación de citoquinas proinflamatorias. Por lo general, se introducen en el régimen de tratamiento después de que las lesiones





**Figura 1.** Mecanismo fisiopatológico de la dermatitis atópica asociada al desarrollo de la respuesta inflamatoria y al estrés oxidativo.

no responden frente al buen cuidado de la piel y al uso regular de humectantes<sup>22,29,30</sup>.

Los inhibidores tópicos de la calcineurina (IC), como tacrolimus y pimecrolimus, poseen efecto terapéutico a través de su unión a proteínas en el citoplasma, formando un complejo que inhibe la actividad de la enzima fosfatasa de calcineurina, lo cual bloquea la activación de las células T dependientes de la calcineurina, a través de la inhibición en la producción de citoquinas proinflamatorias y de mediadores de inflamación en la DA. También se ha demostrado que afectan la activación de los mastocitos, y particularmente el tacrolimus disminuye tanto el número como la capacidad coestimuladora de las células dendríticas epidérmicas<sup>30,31</sup>. Los IC, en contraste con los CT, no inducen atrofia cutánea ya que presentan poco efecto negativo sobre la síntesis de colágeno y el grosor de la piel. Esto favorece su uso en regiones delicadas como párpados, área perioral, genital, axilar, inguinal, así como en la aplicación prolongada de estas medicaciones, y en cierto sentido reduce el uso de esteroides<sup>22,31</sup>.

Los bloqueadores del receptor de histamina H1 (antihistamínicos) forman parte del tratamiento complementario de la DA y se emplean comúnmente para tratar o aliviar el prurito intenso<sup>32</sup>. Los antihistamínicos actúan como antagonistas competitivos de la histamina y se unen al receptor histamínico 1 (H1R) sin activarlo e impiden así que la histamina se una a su receptor y lo active. La histamina, a su vez, incrementa el calcio en un subconjunto de neuronas sensoriales específicas de la piel mediante la activación de los receptores de histamina H1R y H4R, así como la inhibición de H3R. La disminución del umbral en respuesta al antagonismo de H3R activa H1R y H4R en las neuronas sensoriales, lo que a su vez provoca la excitación de aferentes sensibles a la histamina y, por lo tanto, provoca la sensación de picor<sup>22,33</sup>.

#### TRATAMIENTO CON PRODUCTOS NATURALES

El mentol como producto natural se utiliza como tratamiento de las dermatopatías, ya que es un alcohol terpénico cíclico de origen vegetal que produce una sensación re-

frescante cuando se aplica sobre la piel como agente anti-pruriginoso<sup>34</sup>. El mentol actúa sobre el canal del receptor del canal catiónico 8 (TRPM8), que es un receptor térmicamente sensible al frío inofensivo. El mecanismo antipruriginoso del mentol no está claro, pero las teorías incluyen la activación del receptor transitorio potencial del canal catiónico subfamilia melastatina 8 (TRPM8) en las fibras C, la estimulación directa de las fibras A-delta y la activación de los receptores opioides<sup>34,35</sup>.

Por otro lado, existen formulaciones a base de productos naturales derivadas de la medicina china en las que se emplean tradicionalmente mezclas de plantas medicinales chinas (Hochu-ekki), donde pueden estar actuando un sinnúmero de compuestos sinérgicamente. Diversos productos naturales han mostrado efecto positivo en la DA mediante la disminución de signos de la enfermedad como picazón, eritema, conciliación del sueño<sup>36</sup>.

#### TRATAMIENTO CON ANTIOXIDANTES

La melatonina es una indolamina producida principalmente por la glándula pineal, localizada en el centro del cerebro<sup>37</sup>. Dicha hormona posee efecto antiinflamatorio y antioxidante dado que contribuye a la eliminación de radicales libres endógenos, estimula la liberación de SOD, GPx y glutatión reductasa, y preserva a las membranas celulares de la peroxidación lipídica. Además, la melatonina puede tener importantes acciones neuroinmunológicas y efectos inmunomoduladores en enfermedades alérgicas<sup>38</sup>.

La vitamina A constituye otro antioxidante muy empleado en el tratamiento de la DA. La vitamina A forma parte de un grupo de sustancias químicas con la misma estructura bioactiva básica. El empleo de la vitamina A en esta patología se basa en los efectos que provoca sobre la oxidación de los lípidos y por tanto para la salud de la piel, ya que los lípidos son extremadamente importantes para mantener la función de barrera de la epidermis.<sup>39</sup>

#### FOTOTERAPIA

La fototerapia es una terapia que se emplea especialmente en presencia de DA generalizada. El tratamiento con fototerapia es mediante las diferentes longitudes de onda, que incluye: ultravioleta B (UVB), ultravioleta A (UVA), ultravioleta A1 (UVA1), UVA/UVB combinada y psoraleno más UVA (PUVA). La acción farmacológica se basa en la reducción de las fibras nerviosas en la epidermis que influyen en el prurito. Además, el tratamiento con UVA1 en dosis altas disminuye la unión de IgE y el número de mastocitos en la dermis e inhibe la migración de células de Langerhans hacia la epidermis<sup>22,35</sup>.

#### CONCLUSIONES

La dermatitis atópica como proceso inflamatorio desencadena mecanismos fisiopatológicos que involucran un estrés oxidativo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Wallach D, Taieb A. Atopic dermatitis/atopic eczema. *Chem Immunol Allergy* 2014;100:81-96.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet* 2015;387(10023).
- Shaw T, Currie G, Koudelka C. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 national survey of children's health. *J Invest Dermatol* 2011;131:67.
- Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2017;35:283-9.
- Guo Y, Li P, Tang J, et al. Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children aged 1–7 ys. *Scientific Reports* 2020;6 (29751).
- Sullivan M, Silverberg N. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clin Dermatol* 2017;35:349-53.
- Ji H, Li X. Oxidative stress in atopic dermatitis. *Oxidative Med Cell Longev* 2016;27:21469.
- Yang G, Seok J, Kang H, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2020;21(8).
- Wright J, Cohen T. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(1):23-9.
- Thyssen J. Atopic dermatitis, filaggrin mutations and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2013;168(2):233-4.
- Zaniboni M, Samorano L, Orfali R, et al. Skin barrier in atopic dermatitis: Beyond filaggrin. *An Bras Dermatol* 2016;91:472-8.
- Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3):566-74.
- Kim J, Kim B, Ahn K, et al. Interactions between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11(5):593-603.
- Collin F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20:2407.
- Van S, Bouwstra J. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Teledermatol* 2016;49:8-26.
- Ivancevich JC. Estrés oxidativo y dermatitis atópica - Noticias SLA-AI agosto 2020. <http://slaai.blogspot.com/2020/08/>
- Karacan G, Ercan N, Bostanci I, et al. A novel oxidative stress marker of atopic dermatitis in infants: thiol–disulfide balance. *Archives of Dermatological Research* 2020;1(3).
- Omata N, Tsukahara H, Ito S, et al. Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. *Life Sciences* 2001; 69(2): 223-8.
- Almela R, Rubio P, Cerón J, et al. Selected serum oxidative stress biomarkers in dogs with non-food-induced and food-induced atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2018;29:229–e82.
- Ibaraki H, Kanazawa T, Takashima Y, et al. Transdermal anti-nuclear kappa B RNA therapy for atopic dermatitis using a combination of two kinds of functional oligopeptide. *Int J Pharm* 2018; 542(1-2):213-20.

21. Okayama Y. Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases. *Inflammation and Allergy* 2005;4(4):517-9.
22. Máspero J, Cabrera H, Arduoso L, et al. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Dermatitis Atópica - Sociedad Argentina de Dermatología, Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* 2020;(001):0001-6.
23. Spuls P, Gerbens L, Simpson E. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a coreinstrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. *Br J Dermatol* 2017;176:979.
24. López Carrera YI, Hammadi A, Huang Y, et al. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Atopic Dermatitis in the Developing Countries of Asia, Africa, Latin America, and the Middle East: A Review. *Dermatology and Therapy* 2019;9:685-705.
25. Van Z, Fedorowicz Z, Christensen R. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012119.
26. Cardona ID, Kempe E, Hatzeneubler JR. Bathing Frequency Recommendations for Children with Atopic Dermatitis: Results of Three Observational Pilot Surveys. *Pediatr Dermatol* 2015;32:e194.
27. Schut C, Mollanazar NK, Kupfer J. Psychological Interventions in the Treatment of Chronic Itch. *Acta Derm Venereol* 2016;96:157.
28. Weston WL, Howe WD (2020). Treatment of atopic dermatitis (eczema). UpToDate.
29. Williams H. New treatments for atopic dermatitis. *BMJ* 2002;324:1533-4.
30. Atherton D. Topical corticosteroids in atopic dermatitis. *BMJ* 2003; 327(7421):942-3.
31. Gómez M. Inhibidores de calcineurina. Nueva opción terapéutica en el manejo tópico de dermatosis inflamatoria. *Dermatología CMQ* 2003;1(2):89.
32. Akiyama T, Tominaga M, Takamori K, et al. Roles of glutamate, substance P, and gastrin-releasing peptide as spinal neurotransmitters of histaminergic and nonhistaminergic itch. *Pain* 2014;155:80-92.
33. Rossbach K, Nassenstein C, Gschwandtner M, et al. Histamine H1, H3 and H4 receptors are involved in pruritus. *Neuroscience* 2011;190:89-102.
34. Patel T, Ishiui Y, Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:873-8.
35. Hong J, Buddenkotte J, Berger T, et al. Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(2):71-86.
36. Shi, Z, Tie S, Xie J, et al. The Traditional Chinese Medicine and Relevant Treatment for the Efficacy and Safety of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2017;6026434.
37. Acuña C, Escames G, Venegas C, et al. Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 2014;71:2997-3025.
38. Marseglia L, Angelo G, Manti S. Melatonin and Atopy: Role in Atopic Dermatitis and Asthma. *International Journal of Molecular Sciences* 2014;15(8):13482-13493.
39. Ndiaye M, Nihal M, Wood G, et al. Skin, reactive oxygen species, and circadian clocks. *Antioxidants and Redox Signaling* 2014;20(18):2982-2996.

# COMPARACIÓN DEL CONTEO DE PÓLENES DURANTE LOS AÑOS 2019- 2020, ESTACIONES DE BARILOCHE, BUENOS AIRES Y MENDOZA

Comparison of pollen count during the years 2019-2020, in Bariloche, Buenos Aires and Mendoza station

L. Villa<sup>1</sup>, L. Barrionuevo<sup>2</sup>, A. Guerci<sup>3</sup>, L. Farina<sup>4</sup>, C. Ibáñez<sup>5</sup>, M.S. Reyes<sup>6</sup>, M.V. Ocampos<sup>7</sup>, C. Onetti<sup>8</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Los estudios sobre la relación entre la exposición al polen y el desarrollo de síntomas han proporcionado una mejor comprensión de la cantidad de polen que se necesita para causar síntomas.

**Objetivo.** Comparar el conteo de pólenes durante los años 2019-2020 para evaluar si existió un aumento en la cantidad de estos que explique el aumento de los casos de polinosis, como sugieren diversos estudios epidemiológicos. **Material y métodos.** Estudio longitudinal retrospectivo observacional. Se comparó el conteo de pólenes de las estaciones aerobiológicas de Bariloche, Buenos Aires y Mendoza durante los años 2019-2020.

**Resultados.** El promedio anual de conteos de pólenes para la Estación de Bariloche es de 57,17 granos/m<sup>3</sup> de aire para el año 2019 y 96,3 granos/m<sup>3</sup> de aire para el año 2020. Sin diferencia estadísticamente significativa por la amplia variación de los conteos. Para la Estación Buenos Aires el promedio anual se observa un conteo de 10,05 granos/m<sup>3</sup> de aire para 2019 y 10,75 granos/m<sup>3</sup> de aire para el año 2020. En la Estación Mendoza como resultado se obtuvo que estadísticamente existe diferencia de medias, donde se presenta una media anual de 57,84 granos/m<sup>3</sup> conteos de polen el año 2019 y de 10,72 granos/m<sup>3</sup> de aire en promedio para el año 2020.

**Discusión.** La hipótesis del aumento de pólenes no se objetivó, no se tuvieron en cuenta variaciones climáticas que influyen en el conteo (temperatura, humedad, precipitaciones, vientos, etc.). Se necesitan estudios a largo plazo contemplando las variables del clima para correlacionar mejor los datos.

**Palabras claves:** polen, hierbas, árboles, gramíneas, Buenos Aires, Mendoza, Bariloche.

## ABSTRACT

**Background:** Studies on the relationship between pollen exposure and the development of symptoms have provided a better understanding of the amount of pollen it takes to cause symptoms.

**Objective:** to compare the pollen count during the years 2019-2020 to assess whether there was an increase in the amount of pollen that explains the increase in pollinosis cases as suggested by various epidemiological studies.

**Methods:** Retrospective observational longitudinal study. The pollen count of the aerobiological stations of Bariloche, Buenos Aires and Mendoza during the years 2019-2020 was compared.

**Results:** The annual average of pollen counts for Bariloche Station was 57.17 grains / m<sup>3</sup> of air for the year 2019 and 96.3 grains / m<sup>3</sup> of air for the year 2020. There was no statistically significant difference due to wide variation in counts for the Buenos Aires Station, the annual average, of count was 10.05 grains / m<sup>3</sup> of air for 2019 and 10.75 grains / m<sup>3</sup> of air for the year 2020. In Mendoza Station, it was obtained that statistically there is a difference in means, where an annual average of 57.84 grains / m<sup>3</sup> pollen counts is presented in 2019 and 10.72 grains / m<sup>3</sup> of air on average for the year 2020.

**Discussion:** the hypothesis of the increase in pollens was not objectified; climatic variations that influence the count (temperature, humidity, rainfall, winds, etc.) were not taken into account. Long-term studies looking at climate variables are needed to better correlate the data.

**Keywords:** pollen, weeds, trees, grass, Buenos Aires, Mendoza, Bariloche.

1. Directora de la Red de Pólenes de la AAAeIC, Especialista en Alergia e Inmunología, Miembro de la Junta Ejecutiva de la AA-AeIC, Sanatorio Privado San Roque. Marcos Juárez, Córdoba.
2. Lic. en Ciencias Biológicas. Estación Bariloche.
3. Dra. en Geografía. Estación Mendoza.
4. Encargada del Departamento de Botánica. Museo Municipal de Historia Natural de San Rafael. Estación Mendoza.
5. Lic. en Ciencias Biológicas. Laboratorio de Sistemática y Biología Reproductiva de Plantas Vasculares, DBBE, FCEyN, UBA. Estación Buenos Aires.
6. Secretaria de la Red de Pólenes de la AAAeIC, encargada de la Estación Bariloche, Especialista en Clínica Médica. Especialista en Alergia e Inmunología. Presidente de la SAAIS.
7. Coordinadora de la Red de Pólenes de la AAAeIC, encargada de la Estación de Catamarca, Especialista en Alergia, Miembro de la Junta Ejecutiva de la AAAeIC.
8. Coordinadora de la Red de Pólenes de la AAAeIC, Especialista en Alergia e Inmunología, Secretaria General de la AAAeIC.

Correspondencia: Leonor Villa. Tel.: 03472-15621735. villaleonor2005@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 28/04/2021 | Aceptado: 14/06/2021

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(1):19-24

## INTRODUCCIÓN

La aerobiología es la ciencia que estudia las partículas atmosféricas de origen biológico, su dispersión y su impacto sobre el medio ambiente y los organismos; dentro de ella, la aeropalinología es la disciplina que estudia la presencia del polen y esporas en el aire. La polinosis es una de las causas de la inflamación de la mucosa nasal, conjuntival y/o bronquial causada por alérgenos contenidos en los granos de polen a través de un mecanismo inmunológico mediado por IgE<sup>1</sup>. La polinosis está teniendo un crecimiento exponencial atribuible principalmente a la contaminación ambiental y ambas van tomando importancia año a año por su impacto en la salud. La influencia de la contaminación ambiental en la producción de polen se debe a que provoca mayor crecimiento de las plantas, mayor cantidad de granos de polen en cada planta, mayor cantidad de proteínas antigénicas en cada grano de polen y temporada de polinización más temprana y duradera<sup>1-6</sup>.

Además, nuevos estudios han observado que los pólenes que producen alergia tienen impacto en la salud no solo de pacientes alérgicos, sino en sujetos normales. La inflamación generada por ellos aumenta la sensibilización a otros alérgenos, así como a las infecciones virales<sup>5-7</sup>.

Los estudios sobre la relación entre la exposición al polen y el desarrollo de síntomas han proporcionado una mejor comprensión de la cantidad de polen que se necesita para causar síntomas<sup>8</sup>.

El primer estudio aerobiológico fue realizado por el médico pionero inglés Charles Blackley (1820-1900), en 1873. Él estudió los pólenes en la atmósfera. Así elaboró el primer calendario polínico y pudo demostrar científicamente que el polen era la causa de la rinitis estacional. Para ello desarrolló métodos gravitatorios para captación, realizó la primera prueba cutánea y estudió la relación entre las concentraciones de polen y los síntomas<sup>9,10</sup>.

Desde Blackley a la fecha aparecieron numerosas estaciones que posteriormente se nuclearon en redes, siendo las primeras la de SEAI y posteriormente la NAB.

En Argentina en el año 1997 la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) crea un grupo de tarea con el fin de estudiar la aeropalinología y armar un mapa polínico de nuestro país<sup>2</sup>.

Las estaciones aerobiológicas de la Red de Pólenes de la AAAeIC que funcionaron durante el período 2020 de la pandemia por SARS-CoV-2 fueron la estación de Bariloche (41°9' S; 71°18' W), ubicada dentro de la provincia fitogeográfica de Estepas Patagónicas; la estación de Buenos Aires (34°35' S; 50°29' W) en la provincia fitogeográfica Pampeana y la estación de Mendoza (32°53' S, 68°50' W), en la provincia fitogeográfica del Monte.

## OBJETIVO

Comparar el conteo de pólenes durante los años 2019-2020 para evaluar si existió un aumento en la cantidad de los mismos que explique el aumento de los casos de polinosis como sugieren diversos estudios epidemiológicos<sup>5-11</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal retrospectivo observacional.

Se comparó el conteo de pólenes durante el año 2019-2020 de las estaciones aerobiológicas de Bariloche con sus respectivos captadores (Rotorod: captador de impacto por rotación), Buenos Aires y Mendoza (Lanzoni: captador por aspiración).

Todo el contenido biológico y no biológico del aire queda retenido en una cinta impregnada con aceite de sili-

cona que luego se lee al microscopio óptico y permite su identificación.

Para el caso de la estación Bariloche se utilizaron varillas acrílicas siliconadas que luego fueron teñidas con colorante Rojo Carberla y analizadas bajo microscopio óptico.

Se obtiene una lectura correspondiente a 3.12 m<sup>3</sup> de aire muestreado.

Para que los datos obtenidos mediante los diferentes muestreadores puedan ser comparables, deben ser expresados como granos de polen/m<sup>3</sup> de aire por día.

En el caso de los muestreadores por impacto se debe aplicar la siguiente fórmula:

$$\text{granos de polen/m}^3 = N/3,12 \text{ m}^3$$

donde:

N: número de granos de un tipo polínico contado.

Volumen de aire muestreado: 3,12 m<sup>3</sup>.

En el caso de Buenos Aires y Mendoza, los resultados que se obtienen de un captador Hirst (datos brutos) son convertidos a concentraciones medias diarias de pólenes (pólenes/m<sup>3</sup>) mediante las siguientes fórmulas:

Concentración polínica media diaria:

$$N \times (Am/Aa) / 14,4 \text{ m}^3$$

donde:

N: número de granos de polen contados en área analizada.

Aa: área analizada.

$$\begin{aligned} \text{Área analizada} &= 4 (1 \text{ w}) = 4 (48 \text{ w}) = 192 \text{ w} = 0,000192 \\ &= \text{w m} = 0.000192 \text{ w m}^2 \end{aligned}$$

Am: área muestra

$$\begin{aligned} \text{Área muestra} &= 1 \text{ L} = 48 \text{ mm} \times 14 \text{ mm} = 672 \text{ mm}^2 = \\ &= 0,000672 \text{ m} = 0,000672 \text{ m}^2 \end{aligned}$$

V: volumen de aire analizado por día = 14,4 m<sup>3</sup>

Concentración media diaria de polen:

$$\text{granos de polen/m}^3 = N*0,7$$

Por tanto, los datos finales de las estaciones se expresan en granos de polen por m<sup>3</sup> de aire muestreado para poder realizar comparaciones, aunque la metodología de muestreo y procesamiento del material sea diferente.

Las palinólogas encargadas de cada estación realizaron la identificación y el conteo de cada polen.

En una primera instancia se realizaron las gráficas de las series temporales por localidad, contemplando los períodos en los que existían mediciones y aquellas que las muestras no se realizaron o estaban contaminadas.

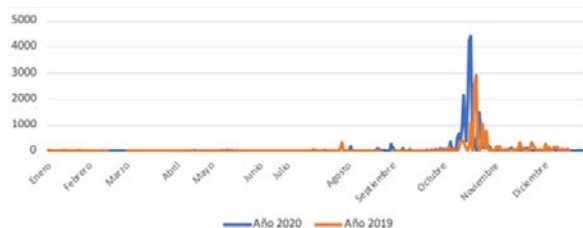
El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.

En una primera instancia se evaluaron los estadísticos descriptivos y, luego, se realizaron pruebas de hipótesis para muestras independientes con el fin de comparar medias de conteos de polen entre los años 2019 y 2020, por localidad.



**TABLA I.** Total de Pólenes en la Estación Bariloche por metro cúbico de aire.

	Año	N	Media	DE
Polen total	2019	292	57,1678	252,20428
	2020	280	96,2964	421,30347


**Figura 1.** Conteo de polen total anual por metro cúbico de aire estación Bariloche.

## RESULTADOS

El promedio anual de los conteos de pólenes para la localidad de Bariloche es de 57,17 granos/m<sup>3</sup> de aire para el año 2019 y 96,3 granos/m<sup>3</sup> de aire para el año 2020.

Para analizar si esas medias pueden afirmarse que son estadísticamente diferentes, se aplicó una prueba de comparación de medias para muestras independientes. Como resultado se obtuvo que estadísticamente no se puede inferir que el promedio del año 2020 sea mayor. Esto se explica por los altos valores de la desviación estándar (Tabla 1), que indican que la serie de datos de conteos no es estable. La misma sufre variaciones abruptas, presentando valores extremos, donde días de octubre se registran muestras de más de 4000 conteos para árboles. Esta alta variabilidad explica que estadísticamente no se pueda concluir un diferencial de medias interanual.

Asimismo, se intuye que existen otras variables como el clima que son explicativas de la serie, lo cual no es analizado en el presente estudio.

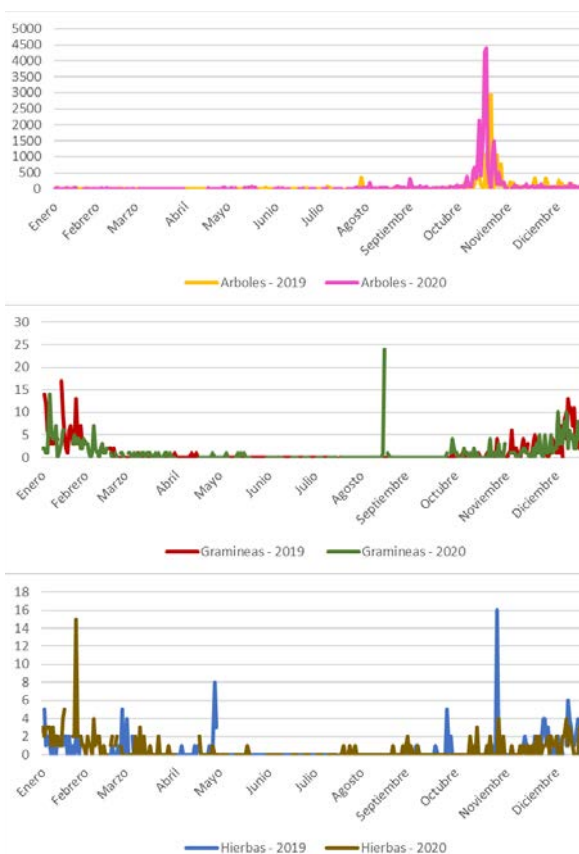
En las Figuras 1 y 2 se visualizan el conteo anual total y por especie de pólenes, respectivamente, de la estación Bariloche.

En la Figura 1 observamos el conteo total de pólenes por metro cúbico de aire de la estación de Bariloche.

La Figura 2 muestra el conteo de pólenes por tipos polínicos por metro cúbico de aire por especie de la estación de Bariloche.

En la Figura 3 se observa el conteo total de pólenes para la estación Buenos Aires correspondiente a los períodos anuales 2019 y 2020. Se obtuvo una muestra anual completa del año 2019 mientras que para el año 2020 se comenzó con el muestreo a partir del mes de mayo. El incremento en los conteos globales de polen en ambos años comenzó a partir de los meses de julio y agosto y el máximo se registró en los meses de noviembre y diciembre.

Posteriormente se graficó el conteo de polen anual por


**Figura 2.** Conteo de pólenes según categorías para la estación Bariloche.

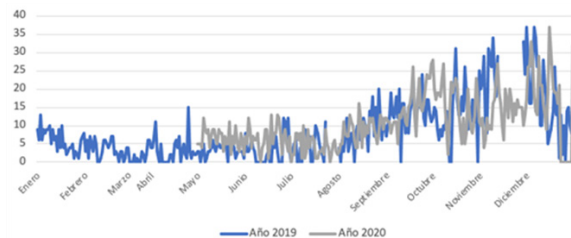
metro cúbico de aire según el tipo de categoría polínica para los años 2019-2020 (Figura 4). El mismo contempla los baches temporales en los que no se realizaron mediciones e incluso en aquellas que, se identificaron muestras contaminadas. En esta localidad se observa una menor variabilidad de los datos, dado que el rango oscila entre 0 y 40 conteos diarios. Sin embargo, es posible distinguir que, para ambos años, predomina el polen arbóreo durante el período julio-septiembre respecto del polen herbáceo y el de las gramíneas. A partir de septiembre, se observó un incremento relativamente sostenido del polen herbáceo en ambos períodos, cuyos valores se asemejan al polen arbóreo aunque este último con una mayor fluctuación interanual. Por otra parte, el conteo de polen correspondiente a las gramíneas fue mayor en el período agosto-diciembre del año 2019 respecto del mismo período para el año 2020.

Se analizó la variabilidad de los datos con el fin de comparar las muestras de ambos años y se realizó una prueba de diferencia de medias; para ello se decidió eliminar los meses de enero a abril del 2019 dado que no se contaba con los datos del año 2020 para los mismos meses, lo que imposibilitaba llevar a cabo dichas comparaciones (Tabla 2). En promedio se observó un conteo diario de  $10,05 \pm 8,51$



**TABLA 2.** Polen total de mayo a diciembre por metro cúbico de aire de la estación Buenos Aires.

	Año	N	Media	DE
Buenos Aires (mayo-diciembre)	2019	221	10,0543	8,50918
	2020	244	10,7459	7,21574



**Figura 3.** Conteo de polen total anual por metro cúbico de aire en la estación Buenos Aires para los años 2019 y 2020.

granos/m<sup>3</sup> de aire para 2019 y 10,75±7,21 granos/m<sup>3</sup> de aire para el año 2020. La prueba de significancia indica que estadísticamente no hay evidencia significativa para concluir que, en promedio, la cantidad de conteos diarios sea mayor para el año 2020.

En cuanto a la estación Mendoza, en la **Figura 5** se observa la comparación del total de los pólenes.

En la **Figura 6** vemos cada categoría por separado de la estación Mendoza.

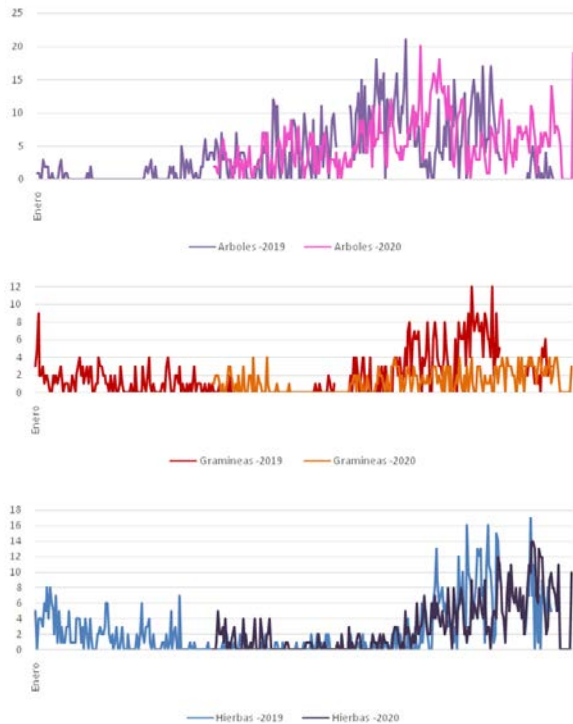
En la **Tabla 3** vemos el promedio anual de los pólenes por metro cúbico de aire en la estación Mendoza.

Para analizar si puede afirmarse que esas medias son estadísticamente diferentes, se aplicó una prueba de comparación de medias para muestras independientes. Como resultado se obtuvo que estadísticamente existe diferencia de medias, donde se presenta una media de 57,84 granos/m<sup>3</sup> de aire de polen en Mendoza para el año 2019 y de 10,72 granos/m<sup>3</sup> de aire en promedio para el año 2020. En este caso la prueba de hipótesis indica que hay diferencias de media y que existieron mayores conteos en el año 2019. Considerando que el año 2020 presenta un registro intermitente con varios meses incompletos.

## DISCUSIÓN

Si bien debido a la pandemia 2020 perdimos muchos datos al no poder circular y recolectar las muestras, el número más alto lo obtuvimos en Bariloche con una muestra de 280 de 365 días.

Puede que la falta de datos no nos permita realizar una comparación tan exacta, pero al comparar los datos positivos, la hipótesis del objetivo principal del estudio que pudo haber un aumento de pólenes no se pudo objetivar. El promedio de polen anual por metro cúbico de aire fue similar en ambos períodos anuales estudiados para la estación ubicada en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires



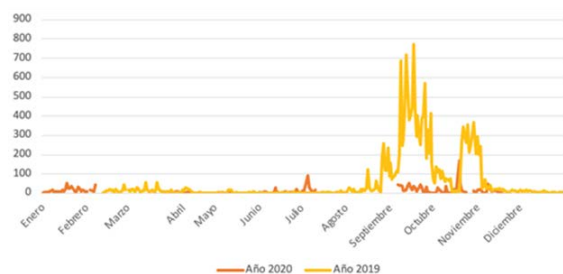
**Figura 4.** Conteo total anual de polen por metro cúbico de aire según categorías polínicas generalizadas en especies arbóreas, especies herbáceas y gramíneas para la estación Buenos Aires.

y, a su vez, estos valores son comparativamente menores respecto de las otras estaciones de muestreo. No obstante, es necesario considerar que dicha localidad se caracteriza por presentar un clima templado y húmedo, con valores de humedad relativa muy altos que contribuyen a la hidratación temprana de los granos de polen disminuyendo su permanencia en el aerosol atmosférico. Por otra parte, estas muestras suelen presentar abundantes partículas de distinto tamaño y forma, mayormente de origen antrópico y otras de origen biológico. Dependiendo de las características de estas partículas, pueden adherirse con mayor facilidad a los granos de polen provocando la liberación de alérgenos, en cuyo caso contar con un número menor de granos de polen en la atmósfera no implica una disminución en la polinosis<sup>15</sup>.

El incremento de especies herbáceas cultivadas y ornamentales utilizadas en los últimos años, principalmente en la vía pública de la Ciudad de Buenos Aires se ve reflejado en las muestras y en los conteos. Además, en el laboratorio se realizaron análisis histoquímicos en granos de polen de especies con polinización principalmente zoófila presentes en las muestras y arrojaron resultados preliminares que indican cualitativamente una menor cantidad de lípidos y proteínas como reservas principales y, en consecuencia, podría contribuir a un comportamiento similar al polen anemófilo. No obstante, esto debería ser corroborado mediante MET.

**TABLA 3.** Promedio anual de pólenes por metro cúbico de aire en la Estación Mendoza.

	Año	N	Media	DE
Polen total - Mendoza	2019	322	57,8447	122,8852
	2020	250	10,7200	17,28527


**Figura 5.** Conteo total anual de pólenes por metro cúbico de aire, estación Mendoza.

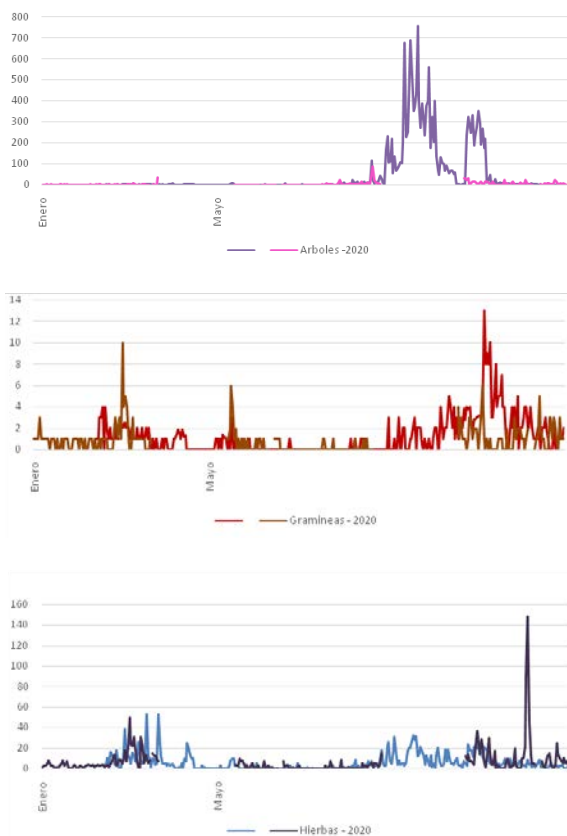
En el caso de la estación Mendoza, durante el año 2020 desde septiembre a octubre inclusive no se contabilizaron datos por el impedimento del acceso a la Facultad de Ciencias Aplicadas a la Industria (UNCuyo), lugar donde se encuentra el captador de pólenes, debido a la pandemia del SARS-CoV-2, por lo que el resultado final del análisis podría haber sido otro, considerando que en esos meses se registra la mayor cantidad de polen de árboles. Para el año 2020 el registro para malezas tiende a aumentar significativamente comparado con el año 2019 para los meses noviembre y diciembre. Para el caso de las gramíneas vemos un aumento en las estaciones de otoño e invierno, observando un incremento en los meses de marzo y mayo.

Para el caso de la estación Bariloche, se observa que se mantienen las curvas comparando los dos años calendarios, observando un aumento en las tres categorías. Para el caso particular de las hierbas se observa una presencia mayor durante el año 2020, lo que no implica que las concentraciones polínicas en el aire sean elevadas. Según la escala de la NAB, los valores moderados de lluvia polínica para las hierbas son de 10 a 49 granos de polen/m<sup>3</sup>.

Las curvas correspondientes a gramíneas para los años 2019 y 2020 muestran niveles moderados (5 a 19 granos/m<sup>3</sup>) y altos (20 a 199 granos/m<sup>3</sup>) de polen durante los meses de octubre a febrero.

Para el caso de los árboles, se observa su presencia a lo largo de los dos años calendarios relevados, con un aumento muy elevado (1500 granos de polen/m<sup>3</sup>) durante los meses de octubre y noviembre.

La disminución de la contaminación<sup>13</sup> durante la pandemia tampoco fue una variable estudiada en el presente estudio. La menor contaminación ambiental durante la cuarentena podría haber influido en que no se haya encontrado un aumento de la carga polínica, pero se necesitan estudios comparativos a largo plazo para objetivar un aumento de pólenes.


**Figura 6.** Conteo total anual de polen por metro cúbico en el aire según las categorías para la estación Mendoza.

Tampoco se analizaron las variaciones climáticas en cuanto a lluvias, vientos y temperaturas que son esenciales para la fenología de las plantas<sup>14</sup>. La influencia de factores meteorológicos afectan la producción y dispersión polínica. Las variaciones climáticas estacionales e interanuales así como la contaminación ambiental o aspectos relacionados al cambio climático pueden modificar la cantidad de polen, el tiempo de permanencia de este en el aire, generar mayor cantidad de proteínas antigénicas y alterar los ciclos fenológicos florales, induciendo una temporada de polinización más temprana y duradera<sup>16</sup>. Las condiciones climáticas determinan el momento e intensidad de la floración, y por lo tanto la concentración de polen en el aire; las condiciones meteorológicas pueden modificar momentáneamente la cantidad de polen emitido, aunque no alteran el patrón general<sup>17</sup> (Latorre, 1999).

El espectro polínico puede ser visto como un conjunto donde interactúan distintos factores de naturaleza tanto biológica como física. Algunos de ellos son: la vegetación emisora (composición, distribución, abundancia), los factores climáticos estacionales que determinan la intensidad y duración de la floración, los factores meteorológicos

que influyen en la dispersión modificando la representatividad polínica, así como las características propias del taxón<sup>17</sup> (Latorre, 1999).

Se necesitan más estudios comparables<sup>3</sup>, a largo plazo, teniendo en cuenta los cambios climáticos (temperatura, precipitaciones, vientos)<sup>5-12</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

A la Lic. Laura Bevilacqua por el análisis estadístico.  
Al Laboratorio Sanofi por el apoyo recibido para realizar el muestreo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pollen Allergy in a Changing World: A Guide to Scientific Understanding and Clinical Practice; 1st ed. 2018.
2. Ramón G. Atlas Alergopalinológico de la República Argentina. AAAeIC. Primera edición 2019.
3. D'Amato et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy* 2020;00:1-10
4. Farnaz Sedghy, et al. Interaction Between Air Pollutants and Pollen Grains: The Role on the Rising Trend in Allergy.
5. Antonio Luis Valero Santiago, Álvaro Cadahía García. Polinosis. *Polen y Alergia* 2002-2005
6. D'Amato et al. Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution. *Multidiscip Respir Med* 2015 Dec 22;10:39.
7. Athanasios Damialis et al, Higher airborne pollen concentrations correlated with increased SARS-CoV-2 infection rates, as evidenced from 31 countries across the globe *Proc Natl Acad Sci USA* 2021 Mar 23;118(12):e2019034118.
8. Carmi Geller-Bernstein The Clinical Utility of Pollen Counts *Clin. Rev Allergy Immunol* 2019 Dec;57(3):340-9.
9. Geoffrey A. Stewart y Clive Robinson. Alérgenos y contaminantes de interior y de exterior. Middleton. *Alergología esencial de Robyn E. O'Hehir, Stephen T. Holgate y Aziz Sheikh* 2017 Elsevier España.
10. Subiza Garrido FJ y Lestache. Recuento de pólenes. *Tratado de Alergología Peláez-Hernández* 2007.
11. Sara Maio et al, Environmental risk factors: indoor and outdoor pollution Section 3.3 pag 91-98. *WAO White Book on Allergy* 2013.
12. Ramon et al. Year-long trends of airborne pollen in Argentina: More research is needed. *World Allergy Organization Journal* 2020;13:100135.
13. Barnes CS. Impact of Climate Change on Pollen and Respiratory Disease. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(11).
14. Daniela S. Nitiu, et al. Atlas de pólenes alérgicos de Buenos Aires Argentina: *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* 2019;50(2):67-88.
15. Ortega Rosas CI, Meza Figueroa D, Vidal Solano JR, González Grijalva B, Schiavo B. Association of airborne particulate matter with pollen, fungal spores, and allergic symptoms in an arid urbanized area. *Environmental Geochemistry and Health* 2020;1;22.
16. Cariñaños P et al. Aerobiology as a tool to help in episodes of occupational allergy in work places. *J Invest Alergol Clin Immunol* 14(4),300-308.
17. Latorre F. El polen atmosférico como indicador de la vegetación y de su fenología floral. Tesis doctoral. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1999.

# FARMACOVIGILANCIA Y VACUNACIÓN ANTI-COVID EN EL SUR DE HONDURAS

## Pharmacovigilance and vaccination against COVID in Southern Honduras

Nery E. Linárez Ochoa<sup>1,2</sup>, Gustavo Armando Avelar Aguilar<sup>1</sup>, Gustavo Adolfo Castro<sup>1</sup>, María Antonieta Castro Mendoza<sup>1</sup>, Céleo Ramírez<sup>2,4</sup>, Sandra Gómez Ventura<sup>3</sup>, Edwin F. Herrera Paz<sup>2,4</sup>, Reyna M. Durón<sup>2,5</sup>

### RESUMEN

En Honduras se administraron las primeras vacunas contra el SARS-CoV-2 en febrero de 2021 gracias a donaciones del gobierno de Israel y del sistema COVAX. El primer día los medios reportaron desmayos posvacuna en personal de salud del sur de Honduras, generando controversia y temor. El personal de uno de los hospitales de la zona participó en un monitoreo posvacuna (n=366). El número promedio de eventos adversos por persona fue 2,31 para Moderna y 1,74 para AstraZeneca. Los efectos adversos no severos ocurrieron en 54,21% y 70,32% respectivamente. Ocurrió shock anafiláctico en 1,20% con Moderna y en 0,7% con AstraZeneca. Se necesitan estudios más grandes y establecer una farmacovigilancia para mejor manejo de eventos adversos y para generar información al público que reduzca la vacilación vacunal en Honduras.

**Palabras claves:** vacuna, SARS-CoV-2, inmunidad.

### ABSTRACT

In Honduras, the first vaccines against SARS-CoV-2 were administered in February 2021 thanks to donations from the Israeli government and the COVAX system. On the first day, the media reported post-vaccination fainting in health personnel in Southern Honduras, generating controversy and fear. Personnel from one of the hospitals in the area participated in post-vaccination monitoring (n=366). The mean number of adverse events per person was 2.31 for Moderna and 1.74 for AstraZeneca. Non-severe adverse effects occurred in 54.21% and 70.32% respectively. Anaphylactic shock occurred in 1.20% with Moderna and 0.7% with AstraZeneca. Larger studies and pharmacovigilance are needed for better management of adverse events and to generate information to the public that reduces vaccination hesitancy in Honduras.

**Keywords:** vaccine hesitancy, SARS-CoV-2, immunity.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(1):25-26

Tegucigalpa, 25 de abril de 2021.

Señores Editores de la Revista Archivos de Alergia e Inmunología Clínica.

De nuestra mayor estima.

Horacio Serra expuso en un número previo de esta revista los desafíos en la fase de desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2.<sup>1</sup> Sin embargo, la fase implementación de la vacunación a la población plantea otros desafíos de consideración. Dicha vacunación comenzó en todo el mundo con desigualdad y con vacilación vacunal relacionada a desinformación, propaganda antivacunas y al temor de efectos adversos<sup>2</sup>.

En febrero de 2021, Honduras recibió cinco mil dosis de vacuna Moderna donadas por Israel. En marzo de 2021, el programa COVID-19 Vaccine Global Access (COVAX) donó 95.000 dosis de la vacuna Oxford/Astra Zeneca (AZD1222). Moderna es una vacuna de tipo ARN y la vacuna AZD1222 usa un vector viral. Ambas se administran en dos dosis.

El primer día de la vacunación en la zona sur de Honduras se dio prioridad al personal de salud en primera línea y se aplicaron 1,536 dosis de AZD1222. A pocas horas de iniciar la jornada, se reportó con alarma en los medios que al menos 32 enfermeras sufrieron desmayos posvacuna<sup>3</sup>. El incidente fue catalogado como una histeria colectiva y causó vacilación vacunal.

Como parte de un estudio nacional posvacuna previamente aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Tecnológica Centroamericana en Honduras, se invitó al personal de salud del Hospital General del Sur de la Ciudad de Choluteca, a completar una encuesta digital sobre eventos adversos. La vacunación comenzó el 26 de febrero de 2021 y 83 de 160 personas (52%) que recibieron la vacuna Moderna participaron en el estudio. Del 15 al 18 de marzo, se administró la vacuna AZD1222 y 283 de 700 personas (40,42%) completaron la encuesta.

En el grupo vacunado con Moderna, 45 personas (54,21%) tuvieron uno o más eventos adversos no graves y un caso de *shock* anafiláctico (1.20%) (Tabla 1). En el grupo de AZD1222, 199 personas tuvieron uno o más

1. Hospital General del Sur, Choluteca, Honduras
2. Consorcio de Investigadores COVID Honduras, Tegucigalpa, Honduras
3. Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras
4. Universidad Católica de Honduras, Facultad de Medicina, Campus San Pedro y San Pablo, San Pedro Sula, Honduras
5. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica Centroamericana, Tegucigalpa, Honduras

Correspondencia: Reyna M. Durón, Universidad Tecnológica Centroamericana (UNITEC), Zona Jacaleapa, 11101, Tegucigalpa, Honduras, +00 504 9732-1425, reyna.duron@unitec.edu.hn  
Los autores declaran no tener conflictos de intereses.  
Recibido: 08/06/2021 | Aceptado: 11/06/2021

**TABLA I.** Comparación de eventos adversos en personal de salud vacunado con las vacunas Oxford / AstraZeneca y Moderna.

Evento adverso	Moderna	Oxford/ AstraZeneca	OR (IC95%)	Total
	n (%)	n (%)		n (%)
Enrojecimiento en el lugar de la inyección	23 (27,71)	54 (19,08)	1,63 (0,92-2,86)	77 (21,04)
Dolor en el lugar de la inyección	75 (90,36)	149 (52,65)	8,43 (3,92-18,13)	224 (61,20)
Cefalea	55 (66,27)	86 (30,39)	4,5 (2,67-7,57)	141 (38,52)
Fiebre	42 (50,60)	65 (22,97)	3,44 (2,06-5,73)	107 (29,23)
Mialgias	39 (46,99)	81 (28,62)	2,21 (1,34-3,65)	120 (32,79)
Artralgias	18 (21,69)	55 (19,43)	1,15 (0,63-2,09)	73 (19,95)
Erupción cutánea	3 (3,61)	26 (9,19)	0,37 (0,11-1,26)	29 (7,92)
Taquicardia	4 (4,82)	25 (8,83)	0,52 (0,18-1,55)	29 (7,92)
Ansiedad	7 (8,43)	17 (6,01)	1,44 (0,58-3,6)	24 (6,56)
Shock anafiláctico	1 (1,20)	2 (0,71)	1,71 (0,15-19,13)	3 (8,20)
Cualquier evento adverso	46 (55,42)	201 (71,02)	0,51 (0,31-0,84)	247 (67,49)
Sin eventos adversos	37 (44,58)	82 (28,98)		119 (32,51)
Eventos adversos totales	192	492		684
Total vacunados	160	700		860
Número medio de eventos adversos	2,31	1,74		1,87
Respondió el cuestionario	83	283		366

eventos no graves (70,32%) y dos casos de *shock* anafiláctico (0,7%). Además de *shock* anafiláctico (*odds ratio* [OR]=1,71), algunos eventos fueron significativamente mayores en el grupo de Moderna, principalmente dolor en el lugar de la inyección (OR=8,43), cefalea (OR=4,5), fiebre (OR=3,44) y mialgias (OR=2,21). El número promedio de eventos adversos por persona vacunada fue 2,31 para Moderna y 1,74 para AstraZeneca.

La incidencia de anafilaxia para cualquier vacuna en los Estados Unidos es de 1,31 por millón de inyecciones<sup>4</sup>; para la vacuna Moderna es de 2,5 casos / millón de dosis,

y para la vacuna Pfizer-BioNTech es hasta de 4,7 casos / millón de dosis<sup>5</sup>. Este estudio piloto sugiere una frecuencia de anafilaxia mayor, pero se necesita estudiar a mayor número de vacunados hondureños para tener estadísticas más precisas.

La socialización de los primeros datos del monitoreo con el personal de salud local fue útil para reducir el pánico. La farmacovigilancia posvacuna debería guiar la prevención y la preparación para tratar eventos adversos y, junto a un plan de comunicación social, puede ayudar a reducir la vacilación vacunal en Honduras.

## Bibliografía sugerida

1. Serra HM. El gran desafío de desarrollar vacunas COVID-19 durante la pandemia. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2020;(02):0063-8.
2. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, et al. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. Lancet 2021;397(10278):1023-34.
3. Álvarez D. 'Histeria colectiva' sería la razón por la que enfermeras de Choluteca se hayan desmayado tras recibir vacuna de AstraZeneca, según especialistas. Tu Nota. 17 Mar. 2021. <https://www.tu-nota.com/histeria-colectiva-seria-la-razon-por-la-que-enfermeras-de-choluteca-se-hayan-desmayado-tras-recibir-vacuna-de-astrazeneca-segun-especialistas>
4. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol 2016;137(3):868-78.
5. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA 2021;325(11):1101-2.



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

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

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

## B. Artículos originales

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

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

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

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

ting), delimita el entorno de realización. El diseño (en inglés, design), es el tipo de estudio realizado. La población (pacientes o participantes) (en inglés, population), conforma el material. El método (en inglés, methods), es la forma en que se realizó el 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 indicadores apropiados de error (ej.: intervalos de confianza). No depender sólo de p. Se debe seguir una secuencia lógica de los resultados obtenidos. No repetir en el texto los datos de cuadros ni ilustraciones. Limitar su número a las estrictamente necesarias Solo destacar o resumir las observaciones 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 resume 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.