

Revista

# Alergia

México

Volumen 63  
Número 2  
Abril-junio 2016



Órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, AC y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología

## EDITORIAL

- 109 **En acción: para mejorar el acceso a la atención óptima para todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias**  
*Francisco J. Espinosa-Rosales, Antonio Condino-Nato, José L. Franco, Ricardo U. Sorensen*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 113 **Repercusión de la inmunoterapia con alérgenos luego de dos años de suspensión a pacientes con asma**  
*Jorge Sánchez, Ricardo Cardona, Andrés Sánchez*
- 123 **Perfil clínico de sensibilización a hongos en Medellín, Colombia**  
*Ingrid Bissinger, José Bareño*
- 135 **Prevalencia de sensibilización a alérgenos en niños escolares con asma que viven en la zona metropolitana de Guadalajara**  
*Guadalupe Alcalá-Padilla, Martín Bedolla-Barajas, Amanda Kestler-Gramajo, Francisco Valdez-López*
- 143 **Prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria**  
*Sandra Nora González-Díaz, Alfredo Arias-Cruz, Jesús Arturo Ibarra-Chávez, Bárbara Elizondo-Villarreal, Dulce María Rivera-Arias, María del Rocío Salinas-Díaz*
- 154 **Prevalencia de sensibilización al látex mediante prueba cutánea (prick test) en pacientes con malformaciones genitourinarias con más de tres intervenciones quirúrgicas**  
*Ana Paola Macías-Robles, Ana Rocío Morán-Mendoza*
- 163 **Linfocitos TCD8+ autorreactivos en pacientes con leucemia mieloide crónica en asociación con HLA e infección con adenovirus**  
*Sergio E Rivera, Miriam Echeverría, Pedro Salcedo, Georgina Márquez, Zuhay Garrillo, Yennis Parra, Ana María Cipriani, José R. Núñez, Melchor Álvarez de Mar, Atílio Farruco*

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 169 **El cáncer como inmunodeficiencia secundaria. Revisión**  
*María Eugenia Vargas-Camaño, Ricardo Leopoldo Gualdo-Bayardo, Nora Ernestina Martínez-Aguilar, María Isabel Castrejón-Vázquez*

## INMUNOLOGÍA

- 180 **Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias**  
*Claudia Hernández-Martínez, Francisco Espinosa-Rosales, Sara Elva Espinosa-Padilla, Ana Rosa Hernández, Lizbeth Blancas-Galicia*
- 190 **Evolución y filogenia de los linfocitos B**  
*Fabiola Claudio-Piedras, Humberto Lanz-Mendoza*

## METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

- 201 **El protocolo de investigación III: la población de estudio**  
*Jesús Arias-Gómez, Miguel Ángel Villasís-Keever, María Guadalupe Miranda-Novales*

## CASO CLÍNICO

- 207 **Eficacia a largo plazo de la desensibilización a aspirina en enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Revisión de 2 casos clínicos**  
*Julio César Cambroy-Gutiérrez, Ulises Noel García-Ramírez, Leonel Gerardo Del Rívoro-Hernández, Sean Alejandro Lozano-Martínez, Patricia López-Pérez, Aurora Chávez-García*

El mejor foro de exposición de la Alergología en México,  
Ahora con la participación de la WAO y el Simposium  
de GLORIA



WORLD ALLERGY  
ORGANIZATION - LAACI



# Revista Alergia México



Órgano Oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.  
y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología

**Presidente** | Dra. Doris Nereida López Lizárraga  
**Vicepresidente** | Dr. Javier Gómez Vera

**Coordinadora del  
Comité Académico** | Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

**Editor en Jefe** | Dra. Nora Hilda Segura Méndez  
(norasegura@yahoo.com)

**Coeditores** | Dra. Sandra Nora González Díaz  
(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,  
sgonzalezdiaz@yahoo.com)  
Dr. Guillermo Velázquez Sámano  
(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,  
sgonzalezdiaz@yahoo.com)

**Editores de Sección** | Dra. María Guadalupe Novales  
**Metodología de la Investigación**  
Dr. Leopoldo Santos Argumedo  
**Inmunología**

**Editores Asociados** | Dr. Alfredo Arias Cruz  
Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez  
Dra. Désirée Erlinda Sophia Larenas  
Linnemann  
Dr. Eleazar Mancilla Hernández  
Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez  
Dra. María Eugenia Vargas Camaño

**Comité de relaciones  
internacionales** | Dr. Juan Carlos Ivancevich

## Comité editorial internacional

### Argentina

**Dr. Martín Bozzola.** Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

### Brasil

**Dr. Dirceu Solé.** Associação Brasileira de Alergia e Imunopatología

**Dr. Antonio Condino Neto.** Universidade de São Paulo

### Chile

**Dr. Paula Duarte.** Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

### Colombia

**Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan.** Asociación Colombiana de Asma Alergia e Inmunología

### Cuba

**Dr. Mirta Álvarez Castelló.** Sociedad Cubana de Asma, Alergia e Inmunología Clínica

### Ecuador

**John Zambrano Haboud.** Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

### España

**Dr. Antonio Valero Santiago.** Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica  
**Dra. Monserrat Fernández Rivas.** Hospital Clínico San Carlos  
**Dr. Antonio Nieto.** Hospital La Fe

### Estados Unidos

**Dr. Juan C. Celedón.** Hispanic American Allergy Asthma & Immunology Association

### Panamá

**Dr. Paulo Barrera.** Asociación Panameña de Alergología e Inmunología Clínica

### Paraguay

**Dr. Ana Elizabeth Buogermi.** Universidad Nacional de Asunción

**Dr. Silvio Mario Espínola Velásquez.** Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología

**Dr. Ricardo Meza Brítez.** Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología

### Perú

**Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila.** Sociedad Peruana de Inmunología y Alergia

### Portugal

**Mário Morais-Almeida.** Sociedad Portuguesa de Alergología e Inmunología Clínica

### República Dominicana

**Antonio J Castillo V.** Sociedad Dominicana de Alergia e Inmunología

### Uruguay

**Dr. Juan Francisco Schuhl.** Sociedad Uruguaya de Alergología

### Venezuela

**Dr. Mario A. Sánchez Borges.** Sociedad Venezolana de Alergia, Asma e Inmunología

## Comité editorial nacional

Dra. Blanca del Río Navarro

Dra. Blanca María Morfín Maciel

Dra. Laura Berrón Ruiz

Dr. Marco Antonio Yamazaki

Dr. Mario Cavazos Galván

Dra. Eunice G. López Rocha

**Revista Alergia México**, año 63, núm. 2, abril-junio 2016, es una publicación trimestral, órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

Editor responsable: Nora Hilda Segura Méndez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2014-111212383000-102 otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN: 0002-5151 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Autorización como Publicación Periódica por Sepomex núm. de registro: PP09-1500.

Impresa en Roma Color SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF. Este número se terminó de imprimir el 15 de mayo de 2016 con un tiraje de 500 ejemplares.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin la concesión de los respectivos créditos a Revista Alergia México.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por Edición y Farmacia SA de CV. José Martí 55, colonia Escandón, Delegación Miguel Hidalgo, CP 11800, México, DF. Tel.: 5678-2811, [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx), [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

Diseño y formación: Elidé Morales del Río.

**Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.** Antonio M. Anza núm. 27, Colonia Roma, 06700, México, DF. Tel. 55742435.

E-mail: [cmica\\_@prodigy.net.mx](mailto:cmica_@prodigy.net.mx). Consulte el contenido completo en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)



## CONTENIDO

### EDITORIAL

- 109 **En acción: para mejorar el acceso a la atención óptima para todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias**  
Francisco J. Espinosa-Rosales, Antonio Condino-Neto, José L. Franco, Ricardo U. Sorensen

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 113 **Repercusión de la inmunoterapia con alérgenos luego de dos años de suspensión a pacientes con asma**  
Jorge Sánchez, Ricardo Cardona, Andrés Sánchez
- 123 **Perfil clínico de sensibilización a hongos en Medellín, Colombia**  
Ingrid Bissinger, José Bareño
- 135 **Prevalencia de sensibilización a alérgenos en niños escolares con asma que viven en la zona metropolitana de Guadalajara**  
Guadalupe Alcalá-Padilla, Martín Bedolla-Barajas, Amanda Kestler-Gramajo, Francisco Valdez-López
- 143 **Prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria**  
Sandra Nora González-Díaz, Alfredo Arias-Cruz, Jesús Arturo Ibarra-Chávez, Bárbara Elizondo-Villarreal, Dulce María Rivero-Arias, María del Rocío Salinas-Díaz
- 154 **Prevalencia de sensibilización al látex mediante prueba cutánea (prick test) en pacientes con malformaciones genitourinarias con más de tres intervenciones quirúrgicas**  
Ana Paola Macías-Robles, Ana Rocío Morán-Mendoza
- 163 **Linfocitos TCD8+ autorreactivos en pacientes con leucemia mieloide crónica en asociación con HLA e infección con adenovirus**  
Sergio E Rivera, Miriam Echeverría, Pedro Salcedo, Georgina Márquez, Zuhey Carrillo, Yennis Parra, Ana María Cipriani, José R. Núñez, Melchor Álvarez de Mon, Atilio Farruco

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 169 **El cáncer como inmunodeficiencia secundaria. Revisión**  
María Eugenia Vargas-Camaño, Ricardo Leopoldo Guido-Bayardo, Nora Ernestina Martínez-Aguilar, María Isabel Castrejón-Vázquez

### INMUNOLOGÍA

- 180 **Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias**  
Claudia Hernández-Martínez, Francisco Espinosa-Rosales, Sara Elva Espinosa-Padilla, Ana Rosa Hernández, Lizbeth Blancas-Galicia
- 190 **Evolución y filogenia de los linfocitos B**  
Fabiola Claudio-Piedras, Humberto Lanz-Mendoza

### METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

- 201 **El protocolo de investigación III: la población de estudio**  
Jesús Arias-Gómez, Miguel Ángel Villasis-Keever, María Guadalupe Miranda-Novales

### CASO CLÍNICO

- 207 **Eficacia a largo plazo de la desensibilización a aspirina en enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Revisión de 2 casos clínicos**  
Julio César Cambray-Gutiérrez, Ulises Noel García-Ramírez, Leonel Gerardo Del Rivero-Hernández, Sean Alejandro Lozano-Martínez, Patricia López-Pérez, Aurora Chávez-García

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 109 **Into action: Improving access to optimum care for all primary immunodeficiency patients**  
Francisco J. Espinosa-Rosales, Antonio Condino-Neto, José L. Franco, Ricardo U. Sorensen

### ORIGINAL ARTICLES

- 113 **Impact of allergen immunotherapy after two years of suspension in patients with asthma**  
Jorge Sánchez, Ricardo Cardona, Andrés Sánchez
- 123 **Clinical profile of sensitization to fungi in Medellín, Colombia**  
Ingrid Bissinger, José Bareño
- 135 **Prevalence of sensitization to allergens in school children with asthma residents from Guadalajara metropolitan area**  
Guadalupe Alcalá-Padilla, Martín Bedolla-Barajas, Amanda Kestler-Gramajo, Francisco Valdez-López
- 143 **Prevalence of sensitization to fungi in patients with respiratory allergy**  
Sandra Nora González-Díaz, Alfredo Arias-Cruz, Jesús Arturo Ibarra-Chávez, Bárbara Elizondo-Villarreal, Dulce María Rivero-Arias, María del Rocío Salinas-Díaz
- 154 **Latex sensitization prevalence through PRICK test in patients with genitourinary malformations and more than 3 surgeries**  
Ana Paola Macías-Robles, Ana Rocío Morán-Mendoza
- 163 **Autoreactive TCD8+ lymphocytes in patients with chronic myeloid leukemia in association with HLA and adenovirus infection**  
Sergio E Rivera, Miriam Echeverría, Pedro Salcedo, Georgina Márquez, Zuhey Carrillo, Yennis Parra, Ana María Cipriani, José R. Núñez, Melchor Álvarez de Mon, Atilio Farruco

### REVIEW ARTICLE

- 169 **Cancer as secondary immunodeficiency. Review**  
María Eugenia Vargas-Camaño, Ricardo Leopoldo Guido-Bayardo, Nora Ernestina Martínez-Aguilar, María Isabel Castrejón-Vázquez

### IMMUNOLOGY

- 180 **Basics of primary immunodeficiencies**  
Claudia Hernández-Martínez, Francisco Espinosa-Rosales, Sara Elva Espinosa-Padilla, Ana Rosa Hernández, Lizbeth Blancas-Galicia
- 190 **Evolution and phylogeny of B lymphocytes**  
Fabiola Claudio-Piedras, Humberto Lanz-Mendoza

### RESEARCH METHODOLOGY

- 201 **The research protocol III. Study population**  
Jesús Arias-Gómez, Miguel Ángel Villasis-Keever, María Guadalupe Miranda-Novales

### CLINICAL CASE

- 207 **Long-term efficacy of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. Review of two clinical cases**  
Julio César Cambray-Gutiérrez, Ulises Noel García-Ramírez, Leonel Gerardo Del Rivero-Hernández, Sean Alejandro Lozano-Martínez, Patricia López-Pérez, Aurora Chávez-García

## En acción: para mejorar el acceso a la atención óptima para todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias\*

### Into action: Improving access to optimum care for all primary immunodeficiency patients

Francisco J. Espinosa-Rosales,<sup>1</sup> Antonio Condino-Neto,<sup>2</sup> José L. Franco,<sup>3</sup> Ricardo U. Sorensen<sup>4,5</sup>

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de más de 300 defectos innatos del sistema inmunitario, tanto en sus componentes hematopoyéticos como en los no hematopoyéticos. Dichos defectos pueden presentarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, ya sea con infecciones (comunes recurrentes, comunes graves, o raras y graves), inflamación, autoinmunidad, malignidad, o alergia. Anteriormente clasificadas como “enfermedades raras”, las inmunodeficiencias primarias no son tan raras como se pensaba: actualmente se estima que éstas afectan a más de seis millones de personas en el mundo, sin distinciones geográficas, de sexo o edad.

Debido a que las inmunodeficiencias primarias pueden presentarse bajo la forma de infecciones “comunes”, la falta de conocimiento y familiaridad ha derivado en que de 70 a 90% de las personas afectadas por estas inmunodeficiencias no sean diagnosticadas, toda vez que los profesionales de la salud tratan dichas infecciones asociadas con inmunodeficiencias primarias como cualquiera otra “infección común”. En respuesta a la necesidad urgente de despertar conciencia acerca de este padecimiento, organizaciones como la Sociedad Africana para las Inmunodeficiencias (ASID), Sociedad Europea para Inmunodeficiencias (ESID), la Sociedad Latinoamericana para Inmunodeficiencias (LASID), la Sociedad de Inmunología Clínica (CIS); y fundaciones dedicadas a las inmunodeficiencias

<sup>1</sup>Unidad de Inmunología y Alergia, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Departamento de Inmunología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brasil

<sup>3</sup>Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Escuela de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>4</sup>Departamento de Pediatría, Louisiana State University Health Science Center, New Orleans, La

<sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

\*Publicado originalmente en inglés: Francisco J. Espinosa-Rosales FJ, Condino-Neto A, José L. Franco JL, Sorensen RU. Into action: Improving access to optimum care for all primary immunodeficiency patients. *J Clin Immunol* [on line]. 2016;1-3e. Modificado por Revista Alergia México como apoyo a la difusión de la Semana Mundial de Inmunodeficiencias Primarias, 22-29 de abril de 2016

Recibido: 18 de marzo 2016

Aceptado: 1 de abril 2016

#### Correspondencia

Dr. Francisco J. Espinosa-Rosales  
 Publicaciones Médicas, Instituto Nacional de Pediatría, Av. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Del. Coyoacán, 04530 Ciudad de México, México.  
 Tel/fax: 52 (55) 1084 0000, extensión 1112.  
 espinosa\_francisco@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como

Espinosa-Rosales FJ, Condino-Neto A, Franco JL, Sorensen RU. En acción: para mejorar el acceso a la atención óptima para todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx.* 2016 abr-jun;63(2):109-112.



primarias, como la Fundación de Deficiencia Inmune (IDF), y la Fundación Jeffrey Modell (JMF), así como organizaciones de pacientes como la Organización de Pacientes para Inmunodeficiencias Primarias (IPOPI) han implementado y apoyado, a lo largo de más de dos décadas, campañas y actividades en todo el mundo, dirigidas a médicos y al público en general para incrementar el diagnóstico temprano y el tratamiento apropiado y continuado de las inmunodeficiencias primarias, con miras a reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con estos defectos.

Desde el 2011 una campaña global anual para incrementar el conocimiento y familiaridad (la Semana Mundial de las Inmunodeficiencias Primarias) se inició bajo el llamado a la acción: "Evalúa, Diagnostica, Trata", y se celebra cada abril con el apoyo de una red global de partes interesadas en las inmunodeficiencias primarias ([www.worldpiweek.org](http://www.worldpiweek.org)), para acercar a todos los grupos activos en el campo alrededor de una plataforma común, y así fortalecer el impacto de sus actividades a nivel local.

Como resultado de tales actividades, y gracias a un número creciente de tratamientos capaces de salvar vidas que han sido desarrollados a lo largo de los últimos 60 años, el número de pacientes con inmunodeficiencias primarias diagnosticados y tratados sigue creciendo cada año.

Sin embargo, a pesar de estos progresos, resulta profundamente preocupante que el acceso al tratamiento tenga variaciones importantes en los distintos continentes e, incluso, de manera significativa en países de una misma región. Por ejemplo, el pronto acceso a un trasplante de células madre y a terapia génica para varios tipos de inmunodeficiencias primarias es la regla en la mayor parte de países de Norteamérica y Europa, mientras que está disponible en apenas un número muy pequeño de centros en Latinoamérica y África. ¿Es esto aceptable? De

manera similar, mientras que en la mayor parte de países europeos los sistemas de salud nacionales proporcionan o reembolsan el tratamiento con inmunoglobulina G (IgG) intravenosa o subcutánea, estos tratamientos no siempre son cubiertos en los países más pobres, aun cuando existe evidencia abundante de que el diagnóstico temprano y el tratamiento apropiado de pacientes con inmunodeficiencias primarias salvan vidas, mejoran la calidad de vida de los pacientes y ahorran costos, además de prevenir morbilidad innecesaria.

En vista de tales discrepancias, este año las partes interesadas, unidas bajo el estandarte de la Semana Mundial de las Inmunodeficiencias Primarias, levantan sus voces una vez más, para convocar a tomadores de decisiones, autoridades de salud, financiadores de sistemas de atención, y profesionales de la salud, a que se pongan en marcha los mecanismos relevantes que garanticen que todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias puedan recibir tratamientos apropiados, seguros y eficientes; así como un cuidado óptimo, tanto por su propio beneficio, como para beneficio a largo plazo del sistema de salud.

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias requieren acceso expedito a antibióticos antifúngicos y antibacterianos profilácticos, y un acceso continuo al tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina. Además, algunos pacientes requieren trasplante de células madre hematopoyéticas (TCH) o terapia génica, así como medicina de emergencia de acuerdo con sus necesidades y conforme a las recomendaciones de sus especialistas.

Como tratamiento incluido en la lista de la OMS de medicamentos esenciales para niños y adultos,<sup>1</sup> y al ser un tratamiento efectivo que salva vidas en la mayoría de los pacientes con inmunodeficiencias primarias, la IgG debería facilitarse a

todos los pacientes con estas inmunodeficiencias en el mundo. Más específicamente, dado que no hay un solo producto o método de administración de IgG que sea apropiado para todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias, todos los países y centros de inmunodeficiencias primarias deberían tener acceso a una gama amplia de productos de IgG para poder proporcionar un tratamiento óptimo a cada paciente. También deberían implementarse mecanismos de financiamiento que garanticen la disponibilidad y la dosificación óptima de la IgG, y que de esa manera se mejore la calidad de vida de los pacientes y se evite un mayor daño orgánico, al mismo tiempo que se reducen los costos de tratamiento.

Más aún, todos los pacientes que lo necesiten deberían recibir trasplante de células madre hematopoyéticas o TG sin importar donde vivan. Se ha demostrado que el trasplante de células madre hematopoyéticas temprano cura varias de las formas más graves de inmunodeficiencias primarias. El tamizaje neonatal sistemático para inmunodeficiencia combinada grave y linfopenia severa de células T con el método de cuantificación de círculos de escisión de células T está disponible en muy pocos países del mundo, pero ha mostrado ser capaz de reducir de manera muy significativa el costo de un trasplante de células madre hematopoyéticas.<sup>2</sup>

Desafortunadamente, a causa de la falta de infraestructura o de personal calificado, el acceso a estos procedimientos es muy difícil en escenarios de menos recursos, y el tiempo de espera es con frecuencia tan largo que muchos pacientes sufren complicaciones graves debidas a infecciones recurrentes. La falta de un donador compatible es también un problema común. Los registros de donadores de médula ósea deberían ser promovidos en cada país para incrementar las probabilidades de realizar un trasplante de células madre hematopoyéticas con la mejor compatibilidad y, por lo tanto, el mejor resultado.

Existen varias formas de inmunodeficiencias primarias letales y graves, en las que la TG ha demostrado ser efectiva y segura, por lo que se está convirtiendo en el procedimiento estándar, especialmente en casos en los que no hay disponible un donador idéntico.<sup>3</sup> Infortunadamente, en la actualidad se realiza solo en muy pocos centros de alta especialización, en países de ingresos elevados. Las autoridades legislativas y sanitarias tendrían que invertir en esta tecnología para garantizar su disponibilidad cuando no es factible realizar un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Más allá de políticas nacionales deben implementarse mecanismos de colaboración internacional entre centros de referencia establecidos y países que carecen de los requerimientos financieros o técnicos para proporcionar terapias de IgG, trasplante de células madre hematopoyéticas, TG, u otros tratamientos salvadores.

De manera adicional, las autoridades de salud en cada país deberían promover el acceso a diagnósticos tempranos y a una atención especializada de calidad, para asegurar un tratamiento apropiado para todos los pacientes. Los programas de concienciación han resultado en más pacientes con inmunodeficiencias primarias diagnosticados cada año, con lo que la infraestructura existente está siendo saturada, y muchos pacientes deben viajar distancias largas para recibir atención médica adecuada. Deberían crearse, además, nuevos centros regionales especializados que permitan un acceso geográfico equitativo a personal médico y de enfermería experto en estas enfermedades; debe adiestrarse a más médicos para que puedan diagnosticar y dar atención médica adecuada al número creciente de pacientes con inmunodeficiencias primarias. Al mismo tiempo, para los pacientes pediátricos que alcanzan la edad adulta deben establecerse rutas coordinadas de transición hacia servicios de calidad para adultos que aseguren una atención planificada.

Debido a su papel en proporcionar información de utilidad para apoyar a los médicos en la toma de decisiones, y permitir que las compañías farmacéuticas garanticen el abasto de productos médicos relevantes para cubrir la demanda, deben establecerse registros de pacientes que ayuden a evaluar la prevalencia e incidencia de las inmunodeficiencias primarias. También deben implementarse registros internacionales de pacientes que proporcionen información a los centros de países en desarrollo que no tienen redes nacionales propias.

Por último, si bien no menos importante, necesitamos promover la formación de redes profesionales que utilicen los recursos de centros especializados certificados y registros de pacientes; que establezcan lineamientos de tratamiento y eleven los estándares de la atención, y que desarrollen grupos organizados de comunicación en línea para discutir casos clínicos difíciles, y así apoyar a médicos que viven lejos de los centros especializados.<sup>4</sup>

Con diagnóstico oportuno, atención adecuada y tratamientos óptimos, las inmunodeficiencias primarias son susceptibles de tratamiento y es posible evitar discapacidades permanentes, vacunaciones innecesarias y hospitalizaciones prolongadas. Por ello, es vital que se tomen pasos decisivos en los ámbitos local, regional e internacional, para garantizar que los mecanismos mencionados sean puestos en marcha, y permitir que todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias tengan acceso a una atención óptima a la que tienen derecho.

Varios estudios han tratado de establecer una prevalencia de inmunodeficiencias primarias en varios países, y han generado resultados inconsistentes: se estimó una frecuencia de 0.38/100,000 habitantes en México 2007, 1.94/100,000 en

Reino Unido 2011, 3.3/100,000 en Argentina 2007, 5.38/100,000 en Francia 2011, y 5.6/100,000 en Australia 2007. Con base en datos de registros, estos estimados parecen mucho menores que algunos otros fundamentados en encuestas de poblaciones específicas recientemente recabados en Estados Unidos, incluyendo la encuesta telefónica llevada a cabo por Boyle & Buckley que reportó una prevalencia de 86.3/100,000 habitantes.<sup>5-7</sup>

### Agradecimientos

Saúl Lugo Reyes tradujo el original al español.

### REFERENCIAS

1. WHO model list of essential medicines for children. Fifth edition. WHO; 2015. [Cited 2015 Nov 20]. Available from [http://www.who.int/medicines/publications/essential-medicines/EMLc\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_AUG2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essential-medicines/EMLc_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1)
2. Clément MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabetrano H, Hoang L, Neven B, Moshous D, Cavazzana M, Blanche S, Fischer A, Audrain M, Durand-Zaleski I. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1589-93.
3. Ghosh S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Gene therapy for monogenic disorders of the bone marrow. *Br J Haematol.* 2015 Jun 5. doi: 10.1111/bjh.13520 [Epub ahead of print]
4. Principles of care for primary immunodeficiencies. *Font Immunol.* [on line] 2014 Dec 14. [Cited 2015 Nov 20] Available from <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00627/full>
5. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):1-7.
6. Errante PR, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Sorensen R, Condino-Neto A. Advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: epidemiology, research, and perspectives. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1250:62-72.
7. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007;27(5):497-502.

# Repercusión de la inmunoterapia con alérgenos luego de dos años de suspensión a pacientes con asma

Jorge Sánchez,<sup>1,2</sup> Ricardo Cardona,<sup>1</sup> Andrés Sánchez<sup>3</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** la inmunoterapia ha demostrado su eficacia en el control del asma alérgica; sin embargo, pocos estudios han evaluado si el control y la reducción del tratamiento farmacológico persisten al suspenderlo.

**OBJETIVO:** evaluar el efecto de la inmunoterapia con ácaros en pacientes con asma luego de dos años de suspensión.

**MÉTODOS:** estudio ambispectivo, observacional, abierto con grupo activo (inmunoterapia y farmacoterapia) y grupo control (farmacoterapia) con seguimiento durante cinco años: dividido en dos fases: tres años de aplicación de la inmunoterapia y dos años de seguimiento luego de su suspensión.

**RESULTADOS:** se incluyeron 122 pacientes en el grupo activo y 384 en el grupo control. Ambos grupos tuvieron menor número de exacerbaciones luego del sexto mes ( $p=0,04$ ). Después de nueve meses el grupo activo tuvo una reducción importante en la necesidad de aplicación de esteroides inhalados ( $p=0,05$ ) versus el grupo control. Después de dos años de la suspensión de la inmunoterapia, la dosis de inhaladores que recibían los pacientes en el grupo activo fue menor que la del grupo control. Los menores de 14 años monosensibilizados tuvieron la mejor respuesta en todos los parámetros evaluados.

**CONCLUSIÓN:** la inmunoterapia con alérgenos disminuye los síntomas del asma y las dosis de medicamentos necesarias para el control del paciente. Estos efectos tienen una repercusión significativa en la calidad de vida y en la economía de los pacientes con asma. El inicio a edades tempranas parece tener mayor impacto clínico.

**PALABRAS CLAVE:** alergia, asma, ácaros, alérgenos, *Dermatophagoides*, Blomia, eficacia, costo, economía, inmunoterapia, sensibilización.

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):113-122.

## Impact of allergen immunotherapy after two years of suspension in patients with asthma

Jorge Sánchez,<sup>1,2</sup> Ricardo Cardona,<sup>1</sup> Andrés Sánchez<sup>3</sup>

## Abstract

**BACKGROUND:** Immunotherapy has proven to be effective in controlling allergic asthma. However, few studies have evaluated whether the control and reduction of drug treatment persist after treatment ends.

<sup>1</sup> Grupo de Alergia Clínica y Experimental. IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.

<sup>2</sup> Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas, Cartagena, Colombia.

<sup>3</sup> Corporación Universitaria Rafael Núñez. Programa de Medicina, Cartagena, Colombia.

Recibido: 20 de junio 2015

Aceptado: 22 de octubre 2015

## Correspondencia

Jorge Sánchez  
jotamsc@yahoo.com

## Este artículo debe citarse como

Sánchez J, Cardona R, Sánchez A. Repercusión de la inmunoterapia con alérgenos luego de dos años de suspensión a pacientes con asma. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun;63(2):113-122.



**OBJECTIVE:** To evaluate the effect of immunotherapy with mites in asthma patients after two years of its suspension on drug treatment and number of exacerbations.

**MATERIAL AND METHOD:** Observational study ambispective with active group (immunotherapy and pharmacotherapy) and control (only pharmacotherapy) group followed up for 5 years divided into two phases: 3 years of application of immunotherapy and two year of follow-up after its suspension.

**RESULTS:** 122 patients in the active group and 384 in the control group were included. Both groups had fewer exacerbations after the sixth month ( $p = 0.04$ ). After nine months the active group had a significant reduction in the use of inhaled steroids ( $p = 0.05$ ) compared to the control group. Two years after finished immunotherapy, patients in the active group received a lower inhaler doses than the control group. Children under 14 years mono-sensitized had the best response in all parameters evaluated.

**CONCLUSION:** The allergen immunotherapy improves asthma control and reduces the required doses of pharmacotherapy. These effects have an important impact on quality of life and perhaps economically for patients with asthma. The beginning at an early age seems to have a major impact.

**KEY WORDS:** Allergy, Asthma, Mites, Allergen, *Blomia*, *Dermatophagoides*, Efficacy, Cost, Economy, Immunotherapy, Sensitization.

<sup>1</sup> Grupo de Alergia Clínica y Experimental. IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.

<sup>2</sup> Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas, Cartagena, Colombia.

<sup>3</sup> Corporación Universitaria Rafael Núñez. Programa de Medicina, Cartagena, Colombia.

#### Correspondence

Jorge Sánchez  
jotamsc@yahoo.com

## ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad frecuente en Latinoamérica y en la población mundial.<sup>1-5</sup> En 60 a 80% de los casos existe un componente atópico en su fisiopatología, con una o varias fuentes de alérgenos como causa de los síntomas.<sup>6-9</sup> Casi siempre se inicia durante la primera década de la vida y aunque en un grupo importante de pacientes suele remitir durante la adolescencia, muchos continúan con los síntomas y tiende a empeorar con el transcurrir de los años.<sup>10</sup> Actualmente los medicamentos controladores, como los esteroides y los beta-agonistas, son la piedra angular del tratamiento sintomático del asma, pero no detienen la progresión de nuevas sensibilizaciones y tienen el riesgo de producir efectos adversos con su uso continuo. La inmunoterapia con alérgenos ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las enfermedades

respiratorias alérgicas<sup>11,12</sup> pudiendo controlar los síntomas y reducir la necesidad de medicamentos por medio de la inducción de una tolerancia inmunológica a los alérgenos que reacciona el paciente.<sup>11,13-15</sup> Debido al riesgo de reacciones durante su administración es necesario que el paciente con asma tenga un control sintomático para evitar reacciones severas mientras se consigue su inmunomodulación.<sup>16</sup> Con el transcurrir del tiempo el paciente consigue un mejor control sintomático y puede tolerar la suspensión parcial o total del tratamiento farmacológico.<sup>17-19</sup> Algunos estudios sugieren que el efecto de la inmunoterapia puede perdurar durante varios años luego de su suspensión si se hace el ciclo completo (3 a 5 años); sin embargo, la mayor parte de esos estudios se efectuaron en pacientes sensibilizados a granos de polen con rinitis<sup>20,21</sup> y poco se sabe si este efecto se reproduce en pacientes sensibilizados a ácaros, principal

fuentes de alérgenos en el trópico y con síntomas respiratorios más severos, como el asma.

En este artículo se evalúa, como desenlace primario, el efecto clínico de la inmunoterapia en pacientes con asma sensibilizados a ácaros, dos años después de haber terminado el tratamiento. Las variables utilizadas fueron: medición del número de exacerbaciones y la dosis de tratamiento farmacológico. Como desenlaces secundarios se evaluó si la edad de inicio a la inmunoterapia es un factor que influye en la evolución clínica.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal, ambispectivo, abierto, no intervencionista, conformado por una cohorte de pacientes con diagnóstico de asma que asistieron de septiembre de 2009 a enero de 2012 al centro de salud de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia). A partir de esta población se formaron dos grupos según si recibieron solo tratamiento con fármacos (control) o, además, inmunoterapia subcutánea con ácaros Der f, Der p y/o Blot (activo). El esquema de inmunoterapia utilizado fue "ultra-rush" con una dosis subcutánea de 0.5ml de mantenimiento mensual. Debido a que este estudio fue no intervencionista, la administración o no de inmunoterapia se determinó según el criterio médico o la preferencia del paciente durante la consulta inicial. Para reducir los sesgos al momento de la selección, por cada paciente que fue admitido al grupo de inmunoterapia, se incluyeron, al menos, dos pacientes al grupo control, con características similares sociodemográficas y asociadas con la enfermedad (tiempo de inicio, severidad, tratamiento, etc.).

Para la evaluación del desenlace primario como variables de medición se usó el número de exacerbaciones y el tratamiento farmacológico en relación con la dosis día. Para evaluar el desenlace secundario se efectuó un análisis

estratificado, de acuerdo con la edad de los pacientes (menores o mayores de 14 años). Se escogió la edad de 14 años teniendo en cuenta los resultados observados en estudios previos en la población de estudio.<sup>22</sup> Todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico de acuerdo con las recomendaciones de las guías GINA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)) con esteroides, antileucotrienos o beta-agonistas según la severidad, la progresión y el control de los síntomas. Debido a las diferencias en las dosis de esteroides y en el tratamiento según la edad de los pacientes, se hizo una comparación entre los grupos de edad según el porcentaje de cambio de la dosis en relación con el tiempo de administración. Debido a que el estudio no fue intervencionista y algunos datos eran retrospectivos, la severidad de las exacerbaciones no pudo medirse. Solo se incluyeron las que reportaron uso de salbutamol con esquema de rescate o la asistencia a urgencias, o ambas. El apego al tratamiento farmacológico y sus dosis también fue registrado.

### Criterios de selección

Se incluyeron pacientes mayores de tres años de edad, con asma alérgica persistente de severidad moderada y sensibilización demostrada a ácaros *Dermatophagoides farinae* (Der f), *D. pteronyssinus* (Der p) o *Blomia tropicalis* (Blo t), cuyos síntomas respiratorios hubieran iniciado durante la primera década de la vida. Se excluyeron los pacientes (del grupo control y activo) que requirieran el uso permanente de inmunosupresores o que tuvieran contraindicación a los medicamentos convencionales para control del asma o la inmunoterapia.<sup>23</sup> Tampoco se incluyeron al estudio los pacientes que hubieran recibido previamente algún agente biológico. Los pacientes con inmunoterapia debían haber tenido un cumplimiento anual al tratamiento de al menos 70% en cuanto al número de dosis administradas.

Todos los pacientes tenían evaluación de la sensibilización a las fuentes de alérgenos más frecuentes en la población de estudio mediante pruebas intraepidérmicas o medición de IgE específica de acuerdo con los criterios del GA-2LEN.<sup>24</sup>

*Consideraciones éticas*

El tratamiento farmacológico o inmunoterapia administrado a todos los pacientes siguió los lineamientos de las guías internacionales de tratamiento convencional del asma. Los datos que se reportan son resultado del seguimiento de los pacientes y la revisión sistemática de sus registros clínicos. Todos los pacientes, o en caso de ser menores de edad sus padres o tutores, firmaron un consentimiento informado para el inicio de la inmunoterapia validado por el comité de ética de la Universidad de Antioquia, que además evaluó y otorgó el permiso para la evaluación de los registros respetando el anonimato de los pacientes.

*Análisis*

Los análisis se realizaron con el programa de cómputo SPSS versión 21 para Windows con U de Wilcoxon para análisis intergrupos, Mann Whitney para intragrupos y la prueba T para diferencias de media en muestras independientes. Una  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativa. Debido a que el efecto de la inmunoterapia es detectable después de varios meses de su aplicación, los análisis se efectuaron con base en análisis por protocolo. Para el análisis de múltiples comparaciones se utilizó el test de Dunn. Las proporciones se analizaron con tablas de contingencias y prueba exacta de Fisher.

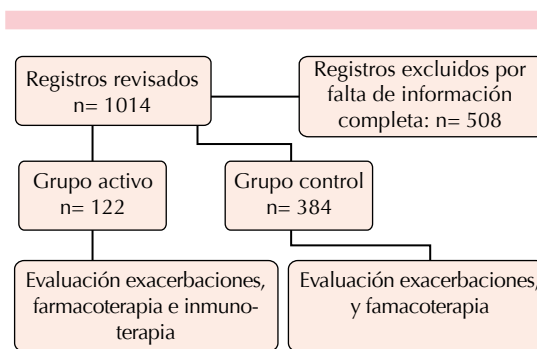
**RESULTADOS**

Durante el periodo de evaluación se revisaron 1014 historias clínicas. En el grupo control 122

pacientes y 384 en el grupo activo cumplieron con los criterios de inclusión y el periodo de evaluación. El principal motivo de no inclusión al estudio de un paciente fue la falta de datos en la historia clínica respecto de las variables de estudio (número de exacerbaciones, dosificación del tratamiento farmacológico, motivos de suspensión del tratamiento, etc.) (Figura 1). Las características de los pacientes excluidos fueron similares a las de los pacientes que permanecieron durante el seguimiento. La edad de los pacientes, severidad de los síntomas, la edad media al inicio del asma, y el tratamiento farmacológico fueron similares en ambos grupos. Todos los pacientes estaban sensibilizados a ácaros (Blo t, Der f y/o Der p) y la frecuencia de sensibilización a mascotas fue superior al 30% (Cuadro 1).

*Evaluación del control de síntomas*

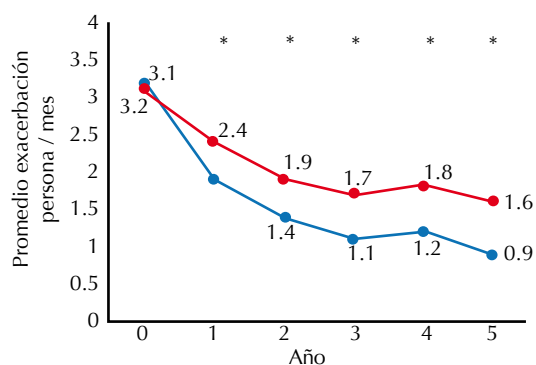
En la primera evaluación todos los pacientes habían tenido una o más exacerbaciones de asma al mes. En la Figura 2 se representa el total de exacerbaciones por año en cada grupo. En promedio, al iniciar el estudio cada paciente



**Figura 1.** En ambos grupos se evaluó la severidad y frecuencia de las exacerbaciones al igual que la dosis de los fármacos y los posibles efectos adversos del tratamiento. El tiempo de evaluación fue de cinco años. El grupo activo recibió inmunoterapia en los primeros tres años.

**Cuadro 1.** Características de los pacientes.

Características	Grupo	
	Activo	Control
Número de pacientes	122 (100%)	384 (100%)
Edad	8 (3 - 49)	9 (3 -38)
Sexo femenino	63 (51%)	193 (50%)
Sensibilización	122 (100%)	384 (100%)
Ácaros	122 (100%)	384 (100%)
Mascotas	42 (34%)	136 (35%)
Conjuntivitis	104 (86%)	294 (76%)
Rinitis	94 (77%)	284 (73%)



**Figura 2.** Número de exacerbaciones promedio por paciente al mes en los grupos activo (azul) y control (rojo). \* $p < 0.05$ .

tenía tres exacerbaciones mensuales. En ambos grupos hubo una reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones de asma (Figura 2) luego del sexto mes ( $p = 0.04$ ). En el grupo activo la disminución de las exacerbaciones fue superior al grupo control a partir del noveno mes ( $p = 0.05$ ). Luego de transcurridos dos años de la suspensión de la inmunoterapia, no se observó una recaída significativa en el grupo activo y el número de exacerbaciones seguía siendo inferior que en el grupo control.

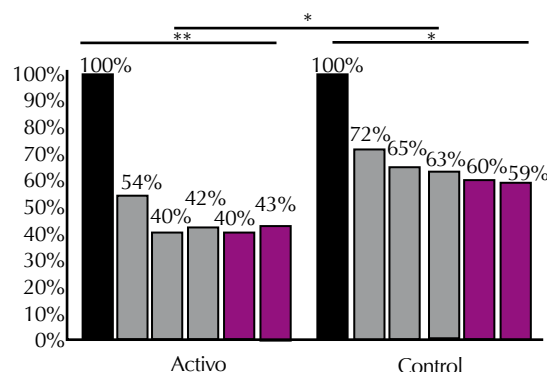
#### Reducción del consumo de medicamentos

Ambos grupos experimentaron una reducción importante de la medicación requerida para el

control de los síntomas a partir del noveno mes y fue dependiente de la dosis de inhaladores. No se observaron diferencias en cuanto al consumo de anti-leucotrienos. Esta reducción fue significativamente mayor en el grupo activo (Figura 3). Al finalizar la inmunoterapia, 50 (40.9%) pacientes habían suspendido la aplicación de inhaladores bronquiales (esteroides solos o combinados con beta-agonistas de acción larga) en comparación con 88 (22.9%) del grupo control ( $p = 0.01$ ) (Figura 4). No se observó una recaída significativa en el grupo activo después de la suspensión de la inmunoterapia (Figura 4). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a pacientes que requirieron aumento del tratamiento a los tres años (activo 12% vs control 16%) o a los 5 años (3 vs 2%) ni de forma acumulada (15 vs 18%).

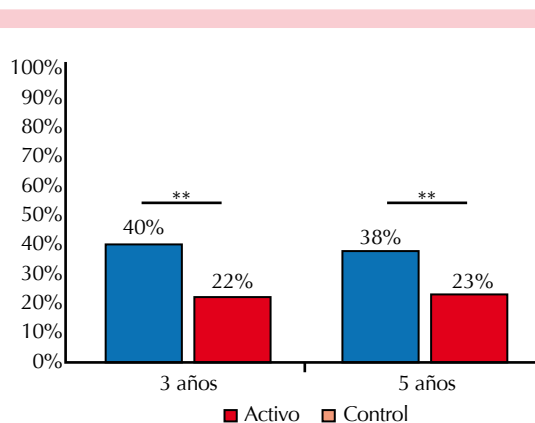
#### Edad y sensibilización como factores pronósticos de la inmunoterapia

Al hacer el análisis de los subgrupos en el grupo activo con base en la edad y número de sensi-



**Figura 3.** Reducción de medicamentos en el tiempo de seguimiento. El porcentaje representa el promedio de la dosis de inhaladores recibida en relación con la dosis administrada al inicio del estudio. La barra negra es el basal, las barras grises representan los tres primeros años y las moradas los dos años siguientes a la suspensión de la inmunoterapia en el grupo activo. \* $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$ .





**Figura 4.** Suspensión total de inhaladores bronquiales a los 3 y 5 años. Grupo activo (azul) y grupo control (rojo). \*\*  $p < 0.01$ .

bilizaciones se observó que los pacientes del grupo activo menores de 14 años tuvieron mayor reducción en la dosificación de los inhaladores y mayor suspensión total que los otros subgrupos; sobre todo cuando se compararon con el grupo polisensibilizado mayor de 14 años. En el Cuadro 2 se muestra la comparación de subgrupos en el grupo activo.

*Efectos adversos durante el seguimiento*

En 17 pacientes hubo 38 reacciones locales inmediatas (menos de una hora) después de la administración de la inmunoterapia, 23 de ellas en el transcurso de las 6 primeras dosis (una por mes). Las reacciones consistieron en eritema y prurito en el sitio de aplicación y remitieron en los primeros 60 minutos siguientes a la aparición. Se reportaron cuatro reacciones sistémicas que se controlaron durante la atención y con alta para los pacientes transcurridas 4 a 6 horas de observación, sin complicaciones tardías posteriores. Todos los pacientes continuaron con el tratamiento. La tasa de apego (número de citas para inmunoterapia cumplidas) fue de 76%. Se reportaron de 58 reacciones locales en el área peribucal quizá asociadas con los esteroides

inhalados en 49 pacientes. En todos los casos se consiguió la remisión de los síntomas y no fue necesario suspender el tratamiento.

**DISCUSIÓN**

Debido a la alta frecuencia y al carácter crónico del asma los costos del tratamiento son elevados para el paciente y el sistema de salud, con las molestias e inconvenientes que ello implica. Por esto el asma representa un problema de salud pública y una necesidad de identificar las formas de tratamiento que resulten más costo-efectivas para el paciente y los servicios públicos de salud.

Diversos estudios sustentan que la inmunoterapia es efectiva en el control del asma, lo que permite reducir la necesidad de medicamentos controladores, las asistencias a urgencias u hospitalizaciones y otros rubros derivados de la atención directa e indirecta de estos pacientes.<sup>11,19,23,25</sup> Además, si es administrada a niños con rinitis alérgica, disminuye significativamente el riesgo de padecer asma, incluso luego de haber suspendido el tratamiento.<sup>26-28</sup> A pesar de estos resultados, en muchas ocasiones el inicio de este tratamiento no se ofrece en los sistemas de salud o su inicio es muchos años de la aparición de los síntomas, lo que hace que su efecto clínico disminuya.<sup>22</sup>

En este estudio se evaluó el control sintomático de un grupo de pacientes con asma durante los tres años del tratamiento con inmunoterapia y dos años posteriores a su suspensión. Se observó que un porcentaje importante de los pacientes del grupo activo y control tuvieron mejor respuesta clínica, con menos exacerbaciones y menor necesidad de medicamentos controladores. El efecto de estas dos variables de evaluación fue más pronunciado en el grupo que recibió inmunoterapia antes del primer año de administración. Este efecto clínico se mantuvo por espacio de dos años posteriores a la suspensión, lo que indica que es similar a lo previamente re-

**Cuadro 2.** Edad de los pacientes y patrón de sensibilización

	Grupo activo (n=122)				P
	Menores de 14 años (n=80)		Mayores de 14 años (n=42)		
	MS <14 (n=36)	PS <14 (n=54)	MS > 14 (n=20)	PS >14 (n=22)	
Aumento de inhaladores+	3%	4%	2%	5%	0.1
Reducción de inhaladores++	50%	40%	36%	30%	0.04
Suspensión de inhaladores++	21 (17%)	12 (9%)	8 (6%)	6 (4%)	0.03

Resultados al finalizar el estudio.

+Aumento acumulativo después de cinco años en el total de pacientes (n=122).

++Porcentaje en el total de pacientes en relación con el estado basal a los 5 años (n=122). MS: monosensibilizados PS: polisensibilizados.

portado en rinitis. La inmunoterapia permite una inmunomodulación que perdura en el tiempo.

Las variables de evaluación utilizadas se relacionan con gastos económicos directos para el paciente (asistencia a urgencias, dosis de la medicación, suspensión de inhaladores, etc.), lo que permite explorar el efecto de la inmunoterapia en relación con su costo-efectividad. Los resultados de este estudio son similares a los encontrados en la revisión de artículos publicados en donde la mayor parte de las evaluaciones económicas concluyen que la inmunoterapia con alérgenos reduce los costos del tratamiento de las alergias, tanto desde la perspectiva del paciente como del tercer pagador (sistema de salud),<sup>29</sup> sobre todo en pacientes con rinitis y asma. Además, es una medida costo-efectiva en comparación con el tratamiento convencional con fármacos, lo que es más evidente cuando esta relación se expresa como costo-efectividad incremental (ICER).<sup>30</sup> La heterogeneidad en la metodología de los estudios y las poblaciones estudiadas limitan las generalizaciones de sus conclusiones.

La relación costo-efectividad de la inmunoterapia depende de la duración del beneficio clínico después de terminar el tratamiento y de los costos acumulados de la inmunoterapia y de los medicamentos. Al empezar la inmunoterapia los costos de tratamiento son mayores porque los de la inmunoterapia se añaden, pero no

reemplazan al tratamiento convencional con fármacos. El punto de equilibrio se consigue cuando se reduce el número de medicamentos utilizados y cuando se termina la inmunoterapia. Estos puntos son variables pero, generalmente, el punto de equilibrio se da antes del segundo año y la suspensión de la inmunoterapia entre el tercero y quinto años después del inicio. Por esta razón los modelos económicos de inmunoterapia se proyectan a un horizonte temporal de más de cinco años.<sup>31,32</sup>

Si bien desde todas las perspectivas se coincide en que la inmunoterapia es costo-efectiva, ésta es mayor desde la del paciente, pues es quien asume los costos indirectos de la enfermedad (abstencionismo laboral o escolar del paciente y de su grupo social), que según algunos estudios puede representar la mayor parte de los gastos asociados con la enfermedad.

Puesto que las revisiones sistemáticas del tema se basan en estudios publicados en países de Europa y Estados Unidos es esperado que se analicen en su mayoría estudios de inmunoterapia para polen o árboles<sup>33</sup> y son pocos los artículos incluidos que evalúan la repercusión económica de la inmunoterapia con ácaros en asma.<sup>34,35</sup> Además, las conclusiones de los estudios fármaco-económicos pueden variar de un lugar a otro pues en términos más cuantitativos y específicos, la costo-efectividad depende del

tipo de población; pueden variar el costo de la inmunoterapia y el de la productividad laboral perdida.

Es recomendable que en cada país se realice una valoración de la tecnología en términos de su situación social y económica, precisamente por esta razón nuestros resultados son importantes para Latinoamérica porque exploraran la repercusión de la inmunoterapia en una población con asma en condiciones sociodemográficas similares a las reportadas en las principales ciudades tropicales de la región y que tal vez se semejen mejor las realidades socioeconómicas de la región en comparación con los estudios provenientes de Estados Unidos o Europa.

En este estudio solo se incluyeron pacientes con alta sospecha clínica de síntomas al exponerse a los ácaros y con inicio de la enfermedad durante la primera década de la vida; así pudo conseguirse una muestra homogénea de pacientes con respecto a la historia clínica. Al incluir un grupo control pudieron compararse las diferencias en la respuesta clínica secundarias a la inmunoterapia o al tratamiento farmacológico y hacer análisis de subgrupos según la edad y el estado de sensibilización. Similar a una observación previamente reportada por nuestro grupo<sup>22</sup> observamos que la edad de inicio de la inmunoterapia y el número de sensibilizaciones influye en la respuesta clínica al tratamiento inmunomodulador. La mejoría clínica encontrada en los pacientes polisensibilizados al administrar una sola fuente de alérgenos, indica que no es necesario administrar varias fuentes para obtener un efecto clínico, sino realizar una adecuada evaluación diagnóstica que permita identificar la fuente relevante en los síntomas del paciente. Sin embargo, es recomendable administrar el tratamiento de forma temprana para disminuir el número de nuevas sensibilizaciones. El mayor tiempo de exposición a fuentes de alérgenos produce un proceso inflamatorio

más severo que se refleja en mayor número de sensibilizaciones y en tratamiento clínico más complejo.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones secundarias a su diseño observacional y la ausencia de ciego. Entre las fortalezas está el largo tiempo de evaluación (5 años) y que al ser observacional, no intervencionista, permite apreciar de manera objetiva los cambios en los parámetros evaluados en el tiempo en la vida real. El uso de variables de evaluación objetivas permitió un seguimiento adecuado y confiable de los parámetros evaluados.

En resumen, observamos que la inmunoterapia es un tratamiento útil en los pacientes con asma de etiología alérgica y que sus efectos clínicos perduran más allá de su suspensión, al igual que confirmamos que la edad de inicio y el número de sensibilizaciones son factores decisivos en la repercusión clínica del tratamiento. Estos resultados pueden servir de punto de partida para estudios de costo-eficacia en la región del trópico que permitan establecer si la inmunoterapia debe ser implementada como política de salud.

### Agradecimientos

En memoria de la Dra. Elizabeth López, quien colaboró activamente en la recolección y seguimiento de los pacientes.

### Fuente de financiación:

Este trabajo fue financiado con recursos de la Universidad de Antioquia y de la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia.

### REFERENCIAS

1. Dennis R, Caraballo L, Garcia E, Caballero A, Aristizabal G, Cordoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in

- Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(6):568-74.
2. Vergara C, Caraballo L. Asthma mortality in Columbia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;80(1):55-60.
3. Neffen H, Baena-Cagnani CE, Malka S, Sole D, Sepulveda R, Caraballo L, et al. Asthma mortality in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1997;7(4):249-53.
4. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2226-35.
5. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck O, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy.* 2010;65(2):152-67.
6. Caraballo L, Acevedo N. Allergy in the tropics: the impact of cross-reactivity between mites and ascaris. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011;3:51-64.
7. Burbach G, Heinzerling L, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy.* 2009;64(10):1507-15.
8. Sánchez J, Diez S, Cardona R. [Frequency of sensitization to animals in a tropical area]. *Rev Allerg Mex.* 2014;61(2):81-9.
9. Sanchez J, Diez S, Cardona R. Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia *Revista Alergia México.* 2012;59(3):139-47.
10. Fasce L, Tosca MA, Baroffio M, Olcese R, Ciprandi G. Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(4):449-53.
11. Alzakar RH, Alsamara AM. Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(4):324-30.
12. Cox L. Allergen immunotherapy and asthma: efficacy, safety, and other considerations. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(6):580-9.
13. Cady C, Powell M, Harbeck R, Giclas P, Murphy J, Katial R, et al. IgG antibodies produced during subcutaneous allergen immunotherapy mediate inhibition of basophil activation via a mechanism involving both FcγRIIIA and FcγRIIb. *Immunol Lett.* 2010;130(1-2):57-65.
14. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells as potential immunotherapy in allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6(6):482-8.
15. Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):951-60.
16. Copenhagen CC, Parker A, Patch S. Systemic reactions with aeroallergen cluster immunotherapy in a clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(5):441-7.
17. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest.* 2008;133(3):599-609.
18. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy.* 2009;64(11):1570-9.
19. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001186.
20. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007;62(8):943-8.
21. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):251-6.
22. Sánchez J, Restrepo M, Diez S, Cardona R. Comparación del efecto clínico de la inmunoterapia en pacientes con asma alérgica según la edad y el patrón de sensibilización. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2014;23(1):6-14.
23. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):558-62.
24. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy.* 2009;64(10):1498-506.
25. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):942-9.
26. Kwon YS, Oh SH, Wu WH, Bae BG, Lee HJ, Lee MG, et al. CC chemokines as potential immunologic markers correlated with clinical improvement of atopic dermatitis patients by immunotherapy. *Exp Dermatol.* 2010;19(3):246-51.
27. Rossi RE, Monasterolo G, Incorvaia C, Moingeon P, Frati F, Passalacqua G, et al. Lack of neo-sensitization to Pen a 1 in patients treated with mite sublingual immunotherapy. *Clin Mol Allergy.* 2010;8:4.
28. Cantillo JF, Puerta L. [New approaches for allergen-specific immunotherapy]. *Biomedica.* 2010;30(3):440-53.
29. Simoens S. The cost-effectiveness of immunotherapy for respiratory allergy: a review. *Allergy.* 2012;67(9):1087-105.
30. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technology Assessment.* 2013;17(27).
31. Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U, et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology:*



- official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2008;101(3):316-24.
32. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1084-91.
  33. Hankin CS, Cox L. Allergy immunotherapy: what is the evidence for cost saving? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(4):363-70.
  34. Reinhold T, Ostermann J, Thum-Oltmer S, Bruggenjurgen B. Influence of subcutaneous specific immunotherapy on drug costs in children suffering from allergic asthma. *Clinical and translational allergy*. 2013;3(1):30.
  35. Chen J, Xiang J, Wang Y, Shi Q, Tan H, Kong W. [Health economics analysis of specific immunotherapy in allergic rhinitis accompanied with asthma]. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. 2013;27(17):925-8.

## Perfil clínico de sensibilización a hongos en Medellín, Colombia

Ingrid Bissinger,<sup>1</sup> José Bareño<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la sensibilización a hongos se relaciona con enfermedades alérgicas como: asma, rinitis, conjuntivitis y dermatitis. En general, se asocia con sensibilidad a otros alérgenos. El patrón multisistémico se asoció en Medellín con la sensibilización a hongos.

**OBJETIVO:** determinar el perfil clínico de la sensibilización a hongos en la ciudad de Medellín, Colombia.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio observacional, descriptivo y retrospectivo consistente en la revisión de historias clínicas de pacientes menores de 70 años de edad con sensibilidad a hongos en las pruebas de neumoalérgenos realizadas entre el 1 enero de 2011 y el 31 de marzo de 2014 en la consulta de alergología de dos clínicas. Se evaluaron 16 hongos y la coexistencia de enfermedades alérgicas y las condiciones ambientales.

**RESULTADOS:** de 897 pruebas de *prick* realizadas, 12.8% resultaron positivas a alguno de los hongos, el más frecuente fue *Candida albicans* con 30.4%. La rinitis se encontró en 100% de los pacientes, asma en 46.1%, conjuntivitis en 92.2% y el patrón mutisistémico en 9.6%. El patrón mutisistémico se asoció con ser joven con riesgo de 9.259, IC 95%: 1.14-74.95 y a estar sensibilizado a *Aspergillus fumigatus* con un riesgo de 4.381, IC 95%: 1.116-17.204.

**CONCLUSIONES:** el patrón de sensibilidad mostró mayor sensibilidad a *Candida*. La mayoría de los pacientes está polisensibilizada. El patrón multisistémico es más frecuente en niños, se relaciona con sensibilidad a *Aspergillus*. Por los hallazgos de este estudio, alérgenos como *Candida* y *Cladosporium* deberían evaluarse en Medellín.

**PALABRAS CLAVE:** hongos, asma, rinitis, patrón multisistémico, sensibilización.

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):123-134.

## Clinical profile of sensitization to fungi in Medellin, Colombia

Ingrid Bissinger,<sup>1</sup> José Bareño<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Fungi sensitization correlates with pathologies like asthma, rhinitis, conjunctivitis and dermatitis. In general it is associated with other sensitizations. In Medellin the multisystemic pattern is associated with fungi sensitization.

**OBJECTIVE:** To determine the clinical pattern of the fungi sensitization in Medellin.

<sup>1</sup> El Rosario Sede Tesoro, Clínica Conquistadores, Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>2</sup> Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia

Recibido: 17 de junio 2015

Aceptado: 24 de febrero 2016

### Correspondencia

Ingrid Bissinger  
ingridbissingern@yahoo.com

### Este artículo debe citarse como

Bissinger I, Bareño J. Perfil clínico de sensibilización a hongos en Medellín, Colombia. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun;63(2):123-134.

**MATERIAL AND METHOD:** We reviewed the medical records of 897 patients younger than 70 years old with fungi sensitization in the prick test during the period 1 January 2011 to 31 March 2014 in the allergy facility from 2 clinics. We evaluate 16 fungi and the presence of allergic diseases as well as the environmental conditions.

**RESULTS:** From 897 prick test, 12.8% were positive to fungi, and the most frequent was *Candida albicans* with 30.4%. Rhinitis were present in 100% of patients, asthma in 46.1%, conjunctivitis in 92.2% and the multisystemic pattern in 9.6%. The multisystemic pattern was associated with younger age with a risk of 9,259, 95% CI: 1.14-74.95 and with *Aspergillus fumigatus* sensitivity with a risk of 4.381, 95% CI: 1,116-17,204.

**CONCLUSIONS:** The pattern of sensitivity was higher with *Candida albicans*. Most patients were polysensitized. The multisystemic pattern was associated with been younger and with *Aspergillus fumigatus* sensitivity. From the findings of this study, allergens like *Candida* and *Aspergillus fumigatus* should be tested in Medellín.

**KEY WORDS:** Fungi, asthma, rhinitis, multisystemic pattern.

<sup>1</sup> El Rosario Sede Tesoro, Clínica Conquistadores, Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>2</sup> Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia

#### Correspondence

Ingrid Bissinger  
ingridbissingern@yahoo.com

## ANTECEDENTES

Se reconoce que los hongos participan en los padecimientos alérgicos y no alérgicos. Está demostrado que los hongos pueden producir alergia tipo I en individuos susceptibles; los identificados con mayor frecuencia son ascomicetos, basidiomicetos y deuteromicetos.<sup>1</sup> Los hongos se encuentran en el interior de las viviendas y en espacios exteriores. La concentración de hongos en los interiores se ha asociado con diversos factores, entre los más relevantes están la humedad visible, las plantas y las mascotas.<sup>2-5</sup>

La humedad y los hongos visibles en las viviendas se han asociado con sensibilización a éstos y a enfermedades alérgicas como: asma, rinitis y dermatitis, así como con la severidad de éstas.<sup>6-10</sup> Son escasos los estudios que no identifican esta asociación.<sup>11,12</sup>

La sensibilidad a hongos en pacientes alérgicos se ha reportado en numerosos estudios y así se

ha determinado que en pacientes con rinitis y asma varía de 3 a 20% en Europa, 10% en Escandinavia, de 30 a 60% en Estados Unidos<sup>13</sup> y 6.7% en China.<sup>14</sup> La expresión clínica presentada por pacientes sensibilizados a hongos es: asma, dermatitis, rinitis. La sensibilidad a hongos se asocia con sensibilidad a otros alérgenos.<sup>8</sup> Está demostrada la asociación entre la sensibilidad a hongos y la severidad del asma<sup>15-18</sup> y de los síntomas de rinitis.<sup>19</sup>

Existe relación entre la sensibilidad a hongos y la edad; es más frecuente en niños y jóvenes que en adultos y en ancianos.<sup>9,20-22</sup> En Monterrey, México, se encontró mayor prevalencia de sensibilidad a hongos en el grupo de 0 a 10 años.<sup>23</sup>

En Colombia se demostró que la prevalencia de síntomas de asma y rinitis va en aumento (asma de 10.4 a 12% y rinitis 22.6 a 32%).<sup>24,25</sup> El estudio FRAAT de Cartagena demostró que 3% de la población estudiada tenía sensibilidad al menos a un hongo evaluado (*Alternaria*, *Asper-*

*gillus*, *Penicillium*) y 100% de los sensibilizados a hongos tenían síntomas de alergia. Un estudio efectuado en Bucaramanga demostró asociación entre los mohos dentro de la vivienda y las sibilancias respiratorias compatibles con asma.<sup>26</sup> Otro estudio llevado a cabo en la misma ciudad encontró que las viviendas tenían diferentes hongos, aislaron *Cladosporium* sp en 98%, *Fusarium* sp en 82%, *Aspergillus* sp en 54%, *Penicillium* en 49%, *Acremonium* sp 7.82%. Este estudio demostró asociación entre síntomas de asma y el aislamiento de *Acremonium* sp, pero no con los otros hongos.<sup>27</sup>

Existen muy pocos estudios en Colombia en donde se evalúe el efecto de la existencia de hongos en las viviendas o en los sitios de trabajo. En el municipio del César la humedad se asoció con mayor frecuencia de reporte de tos seca nocturna, a sibilancias en el último año, sibilancias nocturnas, dermatitis atópica y ausentismo escolar.<sup>28</sup>

En el estudio realizado por Sánchez-Caraballo en la ciudad de Medellín se encontró que el patrón multisistémico definido como la coexistencia simultánea de asma, rinitis y dermatitis se asociaba con la sensibilidad a hongos. La sensibilidad en orden de frecuencia fue a *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum* y *Tricophyton mentagrophytes*.<sup>29</sup>

Esta prevalencia baja de sensibilidad a hongos encontrada en Medellín es similar a la encontrada en pacientes con asma o rinitis en el mundo<sup>8,13,14</sup> y se puede presentar aislada o en racimos con sensibilidad a varios hongos. Raras veces se encuentra sensibilización a hongos aislada; es más frecuente la sensibilidad concomitante con otros alérgenos.<sup>9</sup>

En Colombia se desconoce el patrón de sensibilización a múltiples hongos y su expresión

clínica, al igual que la asociación con otros alérgenos, quizá debido a que la mayor parte de los alergólogos en Colombia evalúa pocos hongos durante las pruebas de *prick* con neumoaérgenos. En general, se evalúan en Colombia solo tres hongos, *Alternaria*, *Aspergillus* y *Cladosporium* y muy pocos alergólogos incluyen un cuarto o un quinto hongo. Este estudio pretende determinar cuál es el patrón clínico de los pacientes sensibilizados a hongos en la ciudad de Medellín y determinar si existe sensibilidad concomitante con otros alérgenos y si el patrón mutisistémico se asocia con esta sensibilidad a hongos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se evaluaron las pruebas de *prick* a neumoaérgenos realizadas entre el 1 enero de 2011 y el 31 de marzo de 2014 en la consulta de alergología de la Clínica el Rosario, sede Tesoro y Clínica Conquistadores de la ciudad de Medellín. Se incluyeron pacientes menores de 70 años con historia completa efectuado por un alergólogo y con resultados positivos al menos a un hongo, independientemente de si existían o no sensibilidades a otros alérgenos.

Se consideraron positivas las pruebas con pápulas mayores de 3 mm en promedio tomando el diámetro mayor y el ortogonal (diámetro mayor más el diámetro ortogonal dividido entre 2). Se tomó como control positivo la histamina y como control negativo la solución salina. Los alérgenos evaluados con extractos estandarizados de Laboratorios Leti (Madrid, España) fueron: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, cucaracha (*Periplaneta americana*), perro, gato, caballo, mosquito, roble, abedul, ciprés, pólenes de cereales (avena, cebada, centeno, trigo, maíz), pólenes de gramíneas (*Dactylis*, *Festuca*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Poa*, *Cynodon dactylon*, *Phragmites communis*), pólenes de hierbas



(*Artemisa, Chenopodium, Plantago lanceolata, Salsola kali, Parietaria judaica, Taraxacum, Ambrosia elatior*) y los siguientes hongos: *Alternaria alternata, Aspergillus fumigatus, Cladosporium herbarum, Mucor mucedo, Penicillium, Candida albicans, Aspergillus niger, Curvularia lunata, Fusarium, Botrytis, Stemphylium, Rhizopus nigricans, Thricophytum mentagrophites, Aureobasidium, Helminthosporium y Phoma.*

Se evaluaron las concentraciones de inmunoglobulina E sérica total y el valor de eosinófilos en sangre periférica en los pacientes con reporte en la historia clínica de alergología.

Las enfermedades incluidas fueron: asma según criterios GINA, rinitis según criterios ARIA, conjuntivitis (incluidas queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, conjuntivitis de papilas gigante, conjuntivitis estacional y perenne), dermatitis atópica según criterios de Hanifin Rajka (no se incluye el score). El diagnóstico se estableció en el momento de la consulta. Simultáneamente se evaluaron la coexistencia o el antecedente de dermatitis de contacto, urticaria y angioedema, alergia a alimentos y alergia a medicamentos en cada paciente para dar el perfil clínico de quienes estaban sensibilizados a hongos. No se analizaron padecimientos diferentes a la alergia que pudieran estar relacionados con hongos, como las infecciones o las toxicidades. Se evaluaron los antecedentes familiares de enfermedades alérgicas en familiares de hasta segundo grado al igual que en los pacientes. El análisis de las condiciones ambientales incluyó la coexistencia de mascotas en el hogar, al igual que las humedades actuales y previas en el hogar o sitios de trabajo, la presencia de tapetes, el consumo de cigarrillos por parte del paciente o por segunda mano (fumador pasivo). La información de los menores de edad fue suministrada por los padres o tutores del menor.

### Ética

Este estudio se rigió en sus aspectos éticos por la Declaración de Helsinki, adoptada por la Asamblea Médica de Helsinki en 1964 y revisada por la XXIX Asamblea Mundial Médica en Tokio, Japón, en 1975.

### Análisis estadístico

Los análisis se efectuaron con el programa IBM\_SPSS versión 21 para Windows, licencia de la Universidad CES. Las características generales de la población para las variables cualitativas se presentaron con frecuencias y porcentajes y para las variables cuantitativas se realizó el análisis de normalidad mediante las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorow-Smirnow. La asociación entre variables cualitativas se determinó por el estadístico de  $X^2$ . Para determinar la relación entre variables cuantitativas se realizó correlación de Pearson y Spearman. Para determinar la diferencia de promedios entre grupos se trabajó con el estadístico t de Student o U de Mann Whitney según la distribución de la variable cuantitativa. Se estableció como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### Características generales de la población

Se analizaron 897 pruebas de *prick* de neumoaérgenos del servicio de Alergología de la Clínica El Rosario el Tesoro y de la Clínica Conquistadores de la ciudad de Medellín, Colombia, del 1 de enero de 2011 al 31 de marzo de 2014. De estos registros, 115 cumplieron los criterios establecidos y se encontró una sensibilización a hongos en la población de 12.8%. De los 115 pacientes, 58.2% eran mujeres y 41.7% hombres. La edad tuvo una distribución no normal con una mediana de 15 años y rango intercuartil de 61.

El 50% de la muestra tenía 15 o menos años. Se dividió la muestra en niños ( $\leq 17$  años) y adultos ( $\geq 18$  años) para poder establecer diferencias entre grupos; se encontraron 64 niños (55.6%) y 51 adultos (44.5%). Los niños tenían una distribución normal de la edad con promedio de edad de 10.6 con DE = 3.686 y los adultos una distribución no normal con una mediana de 30 años con un rango intercuartil de 15.

### Enfermedades alérgicas

Del total de la población de pacientes sensibilizados a hongos, el 100% tenían rinitis, 92.2% conjuntivitis, 46.1% asma, 20% dermatitis atópica, 16.5% alergia a alimentos, 14.8% alergia a medicamentos, 4.3% dermatitis de contacto, 4.3% urticaria crónica y 22.6% tenían antecedente de urticaria aguda. El patrón multisistémico definido como la coexistencia de rinitis, conjuntivitis, asma y dermatitis atópica se encontró en 9.6% de los pacientes (Cuadro 1).

Al comparar los dos grupos de edad se encontró que los adultos eran 72.5% mujeres, 90.2% tenían conjuntivitis, el 100% tenía rinitis y de

ésta 78.4% era persistente moderada a grave. El 25.5% de los adultos tenía asma; 9.8% dermatitis atópica; 5.9% dermatitis de contacto; 21.6% alergia a alimentos; 11.8% alergia a medicamentos; urticaria crónica 7.8% y antecedente de urticaria aguda 21.6%. En los niños, 46.9% eran mujeres, 93.8% tenían conjuntivitis, el 100% tenía rinitis y de ésta 93.8% era persistente moderada a grave. El 62% de los niños tenían asma, 28.1% dermatitis atópica, 3.1% dermatitis de contacto, 12.5% alergia a alimentos, 17.2% alergia a medicamentos, 1.6% urticaria crónica y 23.4% antecedente de urticaria aguda (Cuadro 2).

Los hallazgos muestran que los niños tenían más rinitis persistente moderada a grave, más asma, más dermatitis atópica, más alergia a medicamentos y más urticaria aguda que los adultos, mientras estos últimos eran más mujeres, tenían más alergia a alimentos y más urticaria crónica. Estas relaciones fueron estadísticamente significativas solo para edad y asma, edad y dermatitis atópica y edad y patrón multisistémico. La edad se relacionó con asma con  $\chi^2=15.646$

**Cuadro 1.** Prevalencia de enfermedades alérgicas en pacientes sensibilizados a hongos

	n		Porcentaje
Distribución por edad	Niños	64	55.65
	Adultos	51	44.35
Sexo	Masculino	48	41.74
	Femenino	67	58.26
Rinitis		115	100
Conjuntivitis		106	92.2
Asma		53	46.1
Urticaria aguda		26	22.6
Dermatitis atópica		23	20
Alergia a alimentos		19	16.5
Alergia a medicamentos		17	14.8
Dermatitis de contacto		5	4.3
Urticaria crónica		5	4.3
Patrón multisistémico		11	9.6

**Cuadro 2.** Prevalencia de enfermedades alérgicas por grupos

	Niños		Adultos		Nivel de significación
Sexo	n	%	n	%	
Masculino	34	53.1	14	27.5	
Femenino	30	46.9	37	72.5	
Rinitis persistente moderada a grave	60	93.8	40	78.4	NS
Conjuntivitis	60	93.8	46	90.2	NS
Asma	40	62.5	13	25.5	p= 0.000076
Urticaria aguda	15	23.4	11	21.6	NS
Dermatitis atópica	18	28.1	5	9.8	P=0.015
Alergia a alimentos	8	12.5	11	21.6	NS
Alergia a medicamentos	11	17.2	6	11.8	NS
Dermatitis de contacto	2	3.1	3	5.9	NS
Urticaria crónica	1	1.6	4	7.8	NS
Patrón multisistémico	10	15.63	1	1.96	p=0.013

p=0.000076, riesgo 4.872, IC 95% = 2.171-10.928. La edad también se relacionó con la dermatitis atópica con  $\chi^2=5.954$  (p=0.015), riesgo 3.6, IC 95% = 1.233-10.514. La edad se relacionó con el patrón multisistémico con  $\chi^2=6,126$  (p=0.013) y con un riesgo de 9.259, IC 95%=1.14-74.95 (Cuadro 2).

A pesar de que el patrón multisistémico fue más frecuente en hombres que en mujeres, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Este patrón multisistémico no se relacionó con la sensibilidad a ácaros, ni a epitelios ni a pólenes de árboles, cereales, gramíneas ni a hierbas pero se relacionó con sensibilidad a *Aspergillus fumigatus* con  $\chi^2= 5.119$  (p=0.024) con un riesgo de 4.381, IC 95% = 1.116-17.204.

Al analizar a los pacientes con o sin patrón multisistémico se encontró que quienes tenían el patrón tenían humedad actual en 18.2 vs 9.8%, humedad previa 18.2 vs 13.8%, tenían tapetes 9.1 vs 13.2%, no fumaban el 100 vs 94.6%, eran fumadores pasivos 9.1 vs 6.7% y tenían mascota 27.3 vs 36% (Cuadro 3). Este patrón multisistémico en la población general no se asoció con humedad previa ( $\chi^2=0.160$ , p=0.689) ni con humedad actual ( $\chi^2=0.778$ , p=0.378) ni con tener tapetes ( $\chi^2=0.155$ , p=0,694) ni con fumar ( $\chi^2=0.559$ , p=0.455) ni con ser fumador pasivo ( $\chi^2=0.092$ , p=0.762) ni con tener mascotas ( $\chi^2=0.341$ , p=0.559).

**Cuadro 3.** Condiciones ambientales según la existencia o no del patrón multisistémico

Condición	Con patrón multisistémico (%)	Sin patrón multisistémico (%)
Humedad actual	18.2	9.8
Humedad previa	18.2	13.8
Con tapetes	9.1	13.2
No fumador	100	94.6
Fumador pasivo	9.1	6.7
Con mascotas	27.3	36

Al comparar a los niños con los adultos no se encontró asociación entre el patrón multisistémico y estas variables ambientales en cada uno de los grupos.

Los pacientes con asma (niños y adultos) tenían humedad actual 11.5%, humedad previa 15.4%, tapetes 15.4%, fumaban solo 3.8%, eran fumadores pasivos 11.3% y tenían mascota 37.7%. Los que no tenían asma tenían humedad actual 9.8%, humedad previa 13.6%, tapetes 11.9%, fumaban 4.8%, eran fumadores pasivos 4.9, y tenían mascota 34.4%.

En la población general no hubo relación entre asma y humedad actual ( $\chi^2=0.114$  p=0.736) ni con humedad previa ( $\chi^2=0.099$ , p=0.753) ni con tener tapetes ( $\chi^2=0.397$ , p=0.529) ni con fumar ( $\chi^2=0.083$ , p=0.773) ni con ser fumador pasivo ( $\chi^2=2.37$ , p=0.124) ni con tener mascota ( $\chi^2=0.177$ , p=0.674)

El valor de la inmunoglobulina E sérica total se reportó en 71 pacientes (61.7% de la población) con mediana de 561 y rango intercuartil de 1145 y con 75% de los valores por debajo de 1412. Al evaluar por separado los grupos se encontraron valores de IgE en 76.6% de los niños y en 43.1% de los adultos. En los niños la mediana del valor de IgE fue de 742 con rango intercuartil de 1011.55 mientras que en los adultos la mediana fue de 236 con rango intercuartil de 265.78. U de Mann-Whitney Z = -4.663, p=0.000

El valor de eosinófilos en sangre periférica se reportó en 67 pacientes (58.2%) con media de 599.96. Se obtuvieron valores de eosinófilos en sangre periférica en 68.8% de los niños (44 niños) y en 45.1% de los adultos (23 adultos). En los niños la mediana fue de 577 con rango intercuartil de 575 y en los adultos la mediana fue de 190 con rango intercuartil de 390. U de Mann Whitney Z = -3,427, p= 0.001

### Condiciones ambientales

Se encontró que del total de los pacientes sensibilizados a hongos 10.6% tenían humedad actual, 14.4% humedad previa, 35.6% tenían mascota, 13.5% tenían tapetes en sus viviendas, 4.4% era fumador activo y 7.9% era fumador pasivo. Las condiciones ambientales fueron similares entre los grupos (niños y adultos) (Cuadro 4).

### Antecedentes familiares de alergia

Los pacientes del estudio tenían antecedentes familiares de asma en 53.9%, de rinitis en 74.8%, de dermatitis atópica 11.3%, de dermatitis de contacto 6.1%, de alergia a alimentos 10.4% y alergia a medicamentos 23.5%. Las frecuencias de estos antecedentes en niños y adultos se anotan en el Cuadro 4.

### Sensibilización

En la población estudiada se encontró que la sensibilidad a hongos era más frecuente por Can-

didada con 30.4 % seguida por la sensibilidad en 28.7% a *Cladosporium*, 21.7% a *Stemphilium*, 20% a *Botrytis*, 20% a *Trichophyton*, 18.2% a *Alternaria*, 18.2% a *Curvularia*, 17.3% a *Fusarium*, 15.6% a *Mucor*, 15.6% a *Rhizopus*, 14.7% a *Aureobasidium*, 13.9% a *Aspergillus niger*, 13.04% a *Aspergillus*, 7.8% a *Penicillium*, 4.3% a *Helmintosporium*, 2.6% a *Phoma*. Los pacientes estaban sensibilizados a un hongo en 52.2%, sensibilizados a dos hongos en 15.7% y a más de tres hongos en 32.2% de los casos. El tamaño de las pápulas fue, en general, pequeño, cercano al límite de positividad (Cuadro 5). Los porcentajes de positividad a cada hongo evaluado en niños y en adultos se muestran en el Cuadro 6.

Al comparar la mediana o media (según aplique) del tamaño de las pápulas de los diferentes hongos entre niños y adultos se encontró solo diferencia estadísticamente significativa en *Aspergillus fumigatus*. U de Mann Whitney con  $p=0.026$  (niños media 3.5 y DE = 0.75 vs adulto

**Cuadro 5.** Porcentajes de sensibilidad a hongos. Tamaño de las pápulas

**Cuadro 4.** Condiciones ambientales y antecedentes familiares en población total (niños y adultos)

Condición	Población total (%)	Niños (%)	Adultos (%)
Humedad actual	10.6	9.4	12.2
Humedad previa	14.4	15.9	12.5
Con tapetes	13.5	14.3	12.5
Fumador	4.4	0	10
Fumador pasivo	7.9	6.3	10
Con mascotas	35.6	40.6	30
Antecedente familiar de asma	53.9	70.3	33.3
Antecedente familiar de rinitis	74.8	84.4	62.7
Antecedente familiar de dermatitis atópica	11.3	12.5	9.8
Antecedente familiar de dermatitis de contacto	6.1	4.7	7.8
Antecedente familiar de alergia a alimentos	10.4	12.5	7.8
Antecedente familiar de alergia a medicamentos	23.5	21.9	25.5

Hongos	Porcentaje positivo	Mediana del diámetro de pápulas (mm)	Rango intercuartil tamaño de pápulas
<i>Candida</i>	30.43	4.0	1.0
<i>Cladosporium</i>	28.7	4.0	1.0
<i>Stemphilium</i>	21.7	4.0	1.3
<i>Botrytis</i>	20	4.0	0.5
<i>Trichophyton</i>	20	4.0	2.5
<i>Alternaria</i>	18.3	4.5	0.8
<i>Curvularia</i>	18.3	3.5	1.5
<i>Fusarium</i>	17.4	3.5	1.3
<i>Mucor</i>	15.7	4.0	1.1
<i>Rhizopus</i>	15.6	4.0	1.0
		<b>Media ± DE</b>	
<i>Aureobasidium</i>	14.8	4.09 ± 1.04	
<i>Aspergillus niger</i>	13.9	4.0 ± 0.8	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	13.9	3.81 ± 0.77	
<i>Penicillium</i>	7.8	4.44 ± 1.16	
<i>Helmintosporium</i>	4.35	4.7 ± 0.57	
<i>Phoma</i>	2.65	4.17 ± 1.61	

**Cuadro 6.** Porcentajes de positividad a los diferentes hongos en población total. Niños y adultos

Hongos	Porcentaje positivo	Porcentaje positivo de niños	Porcentaje positivo de adultos
Candida	30.43	25	37.3
Cladosporium	28.7	31.3	25.5
Stemphilium	21.7	20.3	23.5
Botrytis	20	20.3	19.6
Trichophyton	20	15.6	25.5
Alternaria	18.3	15.6	21.6
Curvularia	18.3	18.8	17.6
Fusarium	17.4	12.5	23.5
Mucor	15.7	17.2	13.7
Rhizopus	15.6	18.8	13.7
Aureobasidium	14.8	12.5	17.6
Aspergillus Niger	13.9	17.2	11.8
Aspergillus fumigatus	13.9	15.6	11.8
Penicillium	7.8	4.7	11.8
Helmintosporium	4.35	4.7	3.9
Phoma	2.65	1.6	3.9

media 4.3 y DE = 0.52) y *Trichophyton rubrum* con p=0.023 (niños mediana 3.25 y rango intercuartil 0.9 y adultos media 5.3 DE = 2.06)

El estudio encontró que la sensibilidad a hongos se asocia con sensibilidad a otros alérgenos. El 88.7% estaban sensibilizados a ácaros, 69.6% a epitelios, 40.9% a cucaracha, 20.9% a pólenes de árboles, 13% a pólenes de cereales, 28.7% a gramíneas, 34.8% a pólenes de hierbas, a mosquito 46.1% y a pólenes de cereales 13%. El Cuadro 7 muestra también la sensibilidad a otros alérgenos en niños y adultos.

De los 115 pacientes evaluados, nueve solo tenían sensibilidad a hongos (7.8%), sensibilidad a hongos y a un grupo más de alérgenos 6.1%, sensibilidad a dos grupos más 10.4%, sensibilidad a tres grupos más de alérgenos 29.6%.

De los adultos asmáticos sensibilizados a hongos, 92.3% estaban sensibilizados a epitelios y 30.7% a cucaracha, mientras que en los niños 65% estaban sensibilizados a epitelios y 47.5% a cucaracha.

**Cuadro 7.** Distribución de sensibilidad a otros alérgenos en la población total, niños y adultos

	Total	Niños	Adultos
Sensibilidad a ácaros	88.7	93.8	82.4
Der p	88.7	93.8	82.4
Der f	87	92.2	80.4
Blomia	79.1	85.9	70.6
Sensibilidad polen de árboles	20.9	14.1	29.4
Roble	7	6.3	9.8
Abedul	7	6.3	7.8
Ciprés	13.9	6.3	23.5
Sensibilidad al polen de cereales	13	12.5	13.7
Avena	6.1	6.3	5.9
Cebada	7.1	6.3	7.8
Centeno	5.2	4.7	5.9
Trigo	6.1	4.7	7.8
Maíz	8.7	6.3	11.8
Sensibilidad al polen de gramíneas	28.7	20.3	39.2
Dactylis glomerata	6.1	3.1	9.8
Festuca elatior	8.7	6.3	11.8
Lolium perenne	11.3	6.3	17.6
Phleum pratense	19.1	12.5	27.5
Poa	13.9	9.4	19.6
Cynodon dactylon	13	12.5	13.7
Phragmites comunis	10.4	7.8	13.7
Sensibilidad al polen de hierbas	34.8	29.7	41.2
Artemisa vulgaris	11.3	7.8	15.7
Chenopodium album	20	17.2	23.5
Plantago lanceolata	7.8	7.8	7.8
Salsola	8.7	1.6	17.6
Parietaria judaica	7	7.8	5.9
Taraxacum	7	3.1	11.8
Ambrosia elatior	6.1	3.1	9.8
Sensibilidad a epitelios	69.6	65.6	74.5
Perro	65.2	60.9	70.6
Gato	28.7	23.4	35.3
Caballo	23.5	15.6	33.3
Cucaracha	40.9	48.4	31.4
Mosquito	46.1	54.7	35.3

**DISCUSIÓN**

En este estudio se encontró una sensibilidad a hongos en 12.8% de los pacientes a los que se les realizó prueba cutánea (prick) de alergias



incluyendo 16 hongos, diferente a la encontrada en la IPS Universitaria en la misma ciudad con 5.4%.<sup>29</sup> El estudio FRAAT de Cartagena demostró una sensibilidad de 3%,<sup>30</sup> el estudio de salud respiratoria de la Comunidad Europea encontró una sensibilización a *Cladosporium* de 1.7% y a *Alternaria* de 3.3%.<sup>31</sup> El estudio de Karakaya en Turquía encontró una sensibilidad a *Alternaria* inicial de 1.4% que al reevaluarla, en promedio 43.4 meses después, disminuía a 0.5%,<sup>32</sup> pero compatible con sensibilidades reportadas en otros estudios que varían entre 3 y 20% en Europa, 10% en Escandinavia, 30-60% en Estados Unidos<sup>13</sup> y 6.7% en China,<sup>14</sup> y 16.6% en Monterrey-México.<sup>23</sup> Pocos estudios encontraron altos porcentajes de sensibilidad a hongos como el del servicio de Otorrinolaringología en Galveston Texas, donde Calhoun y colaboradores encontraron que los pacientes con pruebas cutáneas positivas tuvieron sensibilidad al menos a un hongo en 60%.<sup>33</sup> Una explicación a las variaciones en las sensibilidades puede deberse a que la exposición a estos es variable o a que se evalúa mayor o menor número de alérgenos de hongos.

Medellín no tiene estaciones y no existen estudios de aerobiología en la ciudad que determinen la concentración de esporas en el ambiente, por lo que el porcentaje de sensibilización alto a hongos no podría explicarse por la época del año en que fueron realizadas las pruebas de *prick*. Además, las pruebas se tomaron durante todos los meses.

La sensibilidad fue más frecuente a *Candida* seguida por *Cladosporium*, *Stemphium*, *Botrytis* y *Trichophyton*. Esto es similar a lo encontrado en Caracas, Venezuela, donde la principal sensibilidad a hongos fue a *Neurospora sitophila*, seguida de *Candida albicans*<sup>19</sup> y, a diferencia de lo encontrado en otros estudios donde los hongos más prevalentes son *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus* y *Cladosporium*.<sup>8,9,29,31</sup>

Los pacientes de este estudio tuvieron sensibilidad aislada a hongos en 7.8% mientras que 29.6% tuvo sensibilidad a hongos asociada con tres grupos más de alérgenos. Estuvieron sensibilizados a un hongo en 52.2% de los casos y más de tres hongos en 32.2%. Los pacientes con sensibilidad a hongos tuvieron sensibilidad a otros alérgenos siendo los ácaros los más frecuentemente asociados, seguidos de los epitelios, cucaracha y los pólenes de hierbas. Esta polisensibilización se había detectado en 76.9% para la ciudad de Medellín<sup>29</sup> y también se había reportado en países como Finlandia.<sup>9</sup> La relación entre sensibilidad a hongos y sensibilidad a otros alérgenos se demostró en el estudio de Nolles donde se encontró que en niños de 0 a 15 años con asma o rinitis o eccema con IgE específicas previas a otros alérgenos, la sensibilidad a hongos era positiva en 18.2% para *Cladosporium*, 15.5% para *Aspergillus*, 14.6% para *Alternaria* y 7.3% para *Penicillium* y la probabilidad de estar sensibilizado a hongos se asoció con la IgE frente a perro, gato, árboles y grama.<sup>9</sup>

Las enfermedades más asociadas con la sensibilización a hongos en nuestro estudio fueron rinitis con 100%, conjuntivitis con 92.2%, asma 46.1%, dermatitis atópica 20%, al igual que lo encontrado en Finlandia por Reijula y colaboradores quienes descubrieron que la clínica presentada por los pacientes sensibilizados a hongos era asma en 44%, dermatitis 58%, rinitis 31%.<sup>8</sup> El estudio FRAAT de Cartagena demostró que 100% de los individuos sensibilizados a hongos tenían síntomas de alergia.<sup>31</sup> Estudios previos de prevalencia de enfermedades alérgicas realizados en Colombia, pero en población general, han encontrado prevalencia de síntomas de alergia más bajos a los reportados por nosotros. Es así como la prevalencia de asma en los últimos 12 meses fue del 10.4%, de rinitis de 22.6%, dermatitis atópica 3.9% y en Medellín la prevalencia encontrada fue de 13% en asma y de 28.2% en rinitis.<sup>24</sup> Posteriormente, en los

años 2009 y 2010 se efectuó otro estudio cuyos resultados sugieren que la prevalencia de síntomas de asma y rinitis estaba en aumento (asma de 10 a 12% y rinitis 23 vs 32%).<sup>25</sup> Bogotá tiene una prevalencia de rinoconjuntivitis en niños de 6 a 7 años de 17.2% y en adolescentes de 13 a 14 de 24.9%.<sup>34</sup>

En nuestro estudio la rinitis se encontró en 100% de los pacientes sensibilizados a hongos y esta era persistente moderada a grave en 93.8% en los niños. Esta severidad de la rinitis también se asoció en Venezuela con la concentración de hongos del ambiente.<sup>19</sup>

El patrón multisistémico se presentó en un porcentaje cercano al 10% y se asoció con ser niño y la sensibilidad a *Aspergillus fumigatus* con un riesgo de 4.381 (IC95% = 1.116-17.204)  $p=0.024$ . Otro estudio efectuado en Medellín mostró que los pacientes sensibilizados a hongos tenían un riesgo de patrón multisistémico de 4.9 (1.7-13.7) y  $p<0.01$  comparado con los no sensibilizados a hongos.<sup>29</sup> Este patrón multisistémico asociado con la sensibilización a hongos se propuso en ese estudio pero no se había reportado en ningún otro estudio llevado a cabo en Colombia, comprobando nuestro estudio la asociación entre estas dos variables, pero siendo *Aspergillus fumigatus* el responsable de la asociación.

La relación entre sensibilización a hongos y severidad de los síntomas de alergia se demostró en el estudio realizado en Salford Manchester por Ronan O Driscoll y colaboradores en donde evaluaron a 181 asmáticos con alérgenos de hongos y se encontró que de los asmáticos con más de una hospitalización por asma, 76% tenían sensibilización a hongos comparados con 16% de asmáticos sin hospitalizaciones, con  $p<0.0001$  y tenían más de un hongo positivo en 50% comparados con 5% en asmáticos sin hospitalizaciones con  $p<0.0001$ . El número de

hospitalizaciones por asma se relacionó con el número y tamaño de alérgenos positivos con un coeficiente de correlación de Spearman de 0.6 mientras que para alérgenos no hongos el coeficiente de correlación fue de 0.34. El estudio sugirió que 6% de las hospitalizaciones por asma en adultos y 19% de las hospitalizaciones por asma en edades comprendidas entre 16 y 40 años pueden atribuirse a alergia a hongos.<sup>16</sup> En Turquía, Ceylan y colaboradores encontraron que los pacientes asmáticos con altas concentraciones de hongos en las casas estaban más sensibilizados a hongos y usaban más dosis de esteroides al compararlos con los no sensibilizados a hongos.<sup>4</sup>

El patrón mutisistémico no se relacionó en este estudio con las condiciones ambientales.

A pesar de no llegar a la significación estadística, los niños tuvieron más rinitis persistente moderada a grave, más alergia a medicamentos y más urticaria aguda que los adultos, mientras estos últimos eran más mujeres, tenían más alergia a alimentos y más urticaria crónica. Sí hubo asociación estadística entre ser niño y tener asma o dermatitis y estar sensibilizado a hongos.

En los pacientes sensibilizados a hongos de este estudio, ni el asma ni el patrón multisistémico se asociaron con las condiciones ambientales a las que estaban expuestos los pacientes.

## CONCLUSIONES

El patrón de sensibilidad a hongos mostró que los más frecuentemente positivos fueron *Candida*, *Cladosporium*, *Stemphillum*, *Botrytis* y *Trichophyton*. La sensibilidad aislada a hongos es poco frecuente y se asocia con sensibilidad a otros alérgenos, como ácaros, epitelios, hierbas o gramíneas en ese orden. La mayoría de los pacientes está polisensibilizada. El patrón multisistémico con rinitis, conjuntivitis, asma

y dermatitis se presentó más en niños y se relacionó con sensibilidad a *Aspergillus*. Una tercera parte de los pacientes sensibilizados a hongos tuvo sensibilidad a más de tres hongos y el tamaño de las pápulas fue muy cercano al límite de positividad.

Por los hallazgos de este estudio, los alérgenos de hongos poco evaluados en Colombia como *Candida* y *Cladosporium* deberían incluirse en los paneles de neuroalérgenos que utilizan los alergólogos. Debería descartarse la sensibilidad a *Aspergillus fumigatus* en niños con patrón multisistémico.

### Agradecimientos

A la docente de epidemiología de la Universidad CES, Gloria Sierra por su colaboración en estadística.

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en la publicación de este estudio.

### REFERENCIAS

1. Kauffman HF, van der Heide S. Exposure, sensitization, and mechanisms of fungus-induced asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003;3(5):430-7.
2. Barnes CS, Dowling P, Van Osdol T, Portnoy J. Comparison of indoor fungal spore levels before and after professional home remediation. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(3):262-8.
3. Eggleston PA. Environmental control for fungal allergen exposure. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003;3(5):424-9.
4. Ceylan E, Ozkutuk A, Ergor G, Yucesoy M, Itil O, Caymaz S, et al. Fungi and indoor conditions in asthma patients. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 2006;43(10):789-94.
5. Dziadzio L, Bush RK. Assessment and control of fungal allergens. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1(5):455-60.
6. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, Heikkinen SAM, Jaakkola JJK. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(11):e47526.
7. Jaakkola MS, Quansah R, Hugg TT, Heikkinen SAM, Jaakkola JJK. Association of indoor dampness and molds with rhinitis risk: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1099-110.e18.
8. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, Mikkola J, et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(3):280-7.
9. Nolles G, Hoekstra MO, Schouten JP, Gerritsen J, Kauffman HF. Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2001;31(10):1564-70.
10. Değer L, Plante C, Goudreau S, Smargiassi A, Perron S, Thivierge RL, et al. Home environmental factors associated with poor asthma control in Montreal children: a population-based study. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 2010;47(5):513-20.
11. Schram D, Doekes G, Boeve M, Douwes J, Riedler J, Ublagger E, et al. Bacterial and fungal components in house dust of farm children, Rudolf Steiner school children and reference children--the PARSIFAL Study. *Allergy.* 2005;60(5):611-8.
12. Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy.* 2006;61(4):414-21.
13. D'Amato G, Chatzigeorgiou G, Corsico R, Gioulekas D, Jäger L, Jäger S, et al. Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. A European multicenter study promoted by the Subcommittee on Aerobiology and Environmental Aspects of Inhalant Allergens of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 1997;52(7):711-6.
14. Lin J, Su N, Liu G, Yin K, Zhou X, Shen H, et al. The impact of concomitant allergic rhinitis on asthma control: a cross-sectional nationwide survey in China. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 2014;51(1):34-43.
15. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ.* 2002;325(7361):411-4.
16. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med.* 2005;5:4.
17. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):403-13.
18. Vicencio AG, Santiago MT, Tsirilakis K, Stone A, Worgall S, Foley EA, et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(1):8-14.
19. Galante D, Hartung de Capriles C, Mata-Essayag S, Conesa A, Córdova Y, Trejo E, et al. Respiratory allergies in Venezuela: are fungi responsible? *Mycoses.* 2006;49(6):493-8.
20. Niemeijer NR, de Monchy JG. Age-dependency of sensitization to aero-allergens in asthmatics. *Allergy.* 1992;47(4 Pt 2):431-5.

21. Arbes SJ, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(2):377-83.
22. Salo PM, Arbes SJ, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH, Sever ML, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):350-9.
23. Elizondo-Villarreal, Barbara, Gonzalez-Diaz; Sandra, Arias-Cruz, Alfredo, Leal-Villarreal, Lucia, Del Carmen Zarate-Hernandez, Maria, Rivero-Arias, Dulce M, et al. Prevalence of Sensitization to Mold Allergens in Patients with Respiratory Allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):AB30.
24. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(6):568-74.
25. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:17.
26. Rodriguez Laura Andrea, Rey Juan Jose, Herrera Astrid Berena, Castro Henry, Vera Lina Maria, Cala Luz Libia, et al. Prevalencia de síntomas respiratorios indicativos de asma y asociación con contaminación atmosférica en preescolares de Bucaramanga, Colombia. *Biomedica.* 30(1):15-22.
27. Herrera, Astrid, Rodriguez, Laura, Niederbacher, Jürg. Contaminación biológica intradomiciliaria y su relación con síntomas respiratorios indicativos de asma bronquial en preescolares de Bucaramanga, Colombia. *Biomedica.* 2011;31:357-71.
28. Quiroz Arcentales, leonardo, Hernandez Florez, Luis, Agudelo CALderón, Carlos, Medina, Katalina, Robledo MARTinez, Rocío, Osorio GARCia, Samuel. Enfermedad y síntomas respiratorios en cinco municipios carboníferos del Cesar, Colombia. *Rev Salud Pública.* 2013;15(1):66-79.
29. Sánchez-Caraballo J, Diez-Zuluaga S, Cardona-Villa R. [Sensitization to aeroallergens in allergic patients from Medellin, Colombia]. *Rev Alerg Mex Tecamachalco Puebla Mex* 1993. septiembre de 2012;59(3):139-47.
30. Acevedo N, Sánchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, Quiróz C, Alvarez Á, et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:13.
31. Bousquet P-J, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy.* 2007;62(3):301-9.
32. Karakaya G, Kalyoncu AF. The natural course of atopy determined by skin prick tests in patients with bronchial asthma and/or rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34(6):257-62.
33. Calhoun KH. Patterns of mold sensitivity in the subtropical Gulf Coast. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2004;130(3):306-11.
34. Peñaranda A, Aristizabal G, García E, Vásquez C, Rodríguez-Martínez CE. Rhinoconjunctivitis prevalence and associated factors in school children aged 6-7 and 13-14 years old in Bogota, Colombia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(4):530-5.

# Prevalencia de sensibilización a alérgenos en niños escolares con asma que viven en la zona metropolitana de Guadalajara

Guadalupe Alcalá-Padilla,<sup>1,3</sup> Martín Bedolla-Barajas,<sup>2</sup> Amanda Kestler-Gramajo,<sup>3</sup> Francisco Valdez-López<sup>3</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** la sensibilización a alérgenos es dependiente de las circunstancias geográficas y climáticas de cada región; en consecuencia, identificar los agentes que más comúnmente sensibilizan a los niños con asma permite planificar medidas de prevención.

**OBJETIVO:** determinar la prevalencia de sensibilización a alérgenos en niños escolares con asma.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio transversal y prolectivo al que se incluyeron niños de 6 a 14 años de edad que padecían asma, atendidos por primera vez en un servicio de Alergología. Los pacientes se incluyeron consecutivamente entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2014. Se estimó la frecuencia de sensibilización a alérgenos.

**RESULTADOS:** se incluyeron 186 niños, la edad media del grupo fue 9.1 ± 2.5 años; 104 (55.9%) de sexo masculino y 82 (44.1%) del femenino. La mediana de pruebas positivas fue de 5 y 4/186 (2.2%) estuvieron monosensibilizados. La categoría predominante de alérgenos fue la de interiores (90.3%), luego los árboles (71.0%), al final los hongos (9.7%). De manera individual, los ácaros del polvo casero fueron los más predominantes entre los alérgenos de interiores, seguidos por los epitelios; en los pólenes de árboles fueron los encinos (31.7%) y los fresnos (28.0%), en las malezas destacó el estafiate (21.5%), en las gramíneas *Zea mays* (18.3%) y en los hongos fue *Cladosporium* spp (6.5%).

**CONCLUSIONES:** la alta prevalencia de sensibilización a ácaros y epitelios en niños con asma estimula a implementar medidas de control ambiental tendientes a contribuir al mejor control de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** asma, prevalencia, niños, pruebas cutáneas, alérgenos.

<sup>1</sup> Departamento de Reproducción Humana, Centro Universitario en Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>2</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 18 de febrero 2015

Aceptado: 13 de abril 2016

## Correspondencia

Dr. Martín Bedolla-Barajas  
Eulogio Parra 2330- 301, Col. Las Américas, 44650  
Guadalajara, Jalisco, México  
Teléfono: 52 (33) 3342 8916  
E-mail: drmbedbar@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

Alcalá-Padilla G, Bedolla-Barajas M, Kestler-Gramajo A, Valdez-López F. Prevalencias de sensibilización a alérgenos en niños escolares con asma que viven en la zona metropolitana de Guadalajara. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun;63(2):135-142.



Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):135-142.

## Prevalence of sensitization to allergens in school children with asthma residents from Guadalajara metropolitan area

Guadalupe Alcalá-Padilla,<sup>1,3</sup> Martín Bedolla-Barajas,<sup>2</sup> Amanda Kestler-Gramajo,<sup>3</sup> Francisco Valdez-López<sup>3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Allergic sensitization is dependent on the geographical and climatic conditions in each region; therefore, identify agents most commonly sensitized children with asthma is important for planning prevention measures.

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of the sensitization to allergens in children with asthma.

**MATERIAL AND METHOD:** This cross-sectional and prolective study, includes children from ages 6 to 14, who have asthma, attended for the first time in an allergy service. The patients were recruited consecutively between the months of January 1st 2014 to December 31st 2014. The frequency of the allergen sensitization was estimated.

**RESULTS:** This study included 186 children, the median age was 7 years olds, the male group was 104/186 (55.9%) The median of the positive results was 5 and monosensitized were 47/186 (2.2%). The most common category of allergens was the indoor (90.3%), then trees (71.0%), and finally the fungi (9.7%). Individually, the house dust mites were more common in between the interior allergens, followed by the epithelial; in the tree pollen were oaks (31.7%) and ashes (28.0%), in weeds was mugwort (21.5%), in grasses was *Zea mays* (18.3%) and in the fungi was *Cladosporium spp.* (6.5%).

**CONCLUSION:** The high prevalence of the sensitization to house dust mites and epithelial in children with asthma, stimulates to implement methods of environmental control for contributing a better control of the disease.

**KEYWORDS:** asthma, prevalence, child, skin prick test, allergens

<sup>1</sup>Departamento de Reproducción Humana, Centro Universitario en Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>2</sup>Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup>Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

### Correspondence

Dr. Martín Bedolla-Barajas  
Eulogio Parra 2330- 301, Col. Las Américas, 44650 Guadalajara, Jalisco, México  
Teléfono: 52 (33) 3342 8916  
E-mail: drmbedbar@gmail.com

### ANTECEDENTES

Entre las enfermedades respiratorias que más afectan a los niños está el asma; su prevalencia mundial durante la edad escolar es de 9.4% y en la adolescencia de 12.6%.<sup>1</sup> Una gran proporción de esos pacientes son alérgicos a los

alergenos que se encuentran en su entorno, esta cifra puede llegar a ser incluso de 80% de los casos.<sup>2</sup> Entonces, la exposición y la frecuencia de sensibilización a los aeroalergenos harían posible explicar las variaciones observadas en la prevalencia del asma. En México, de acuerdo con los resultados provistos por el estudio *The*

*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* y la zona geográfica, la proporción de asma en niños de 6 a 7 años varía de 1.2 a 14.9% y en adolescentes de 13 a 14 años de 2.0 a 12.5%.<sup>1</sup>

Los alérgenos más frecuentes que ocasionan sensibilización alérgica en los niños con asma son los ácaros del polvo casero<sup>3-6</sup> y los epitelios de gato<sup>7,8</sup> o perro.<sup>9,10</sup> Sin embargo, el tipo de alérgenos difiere notoriamente en función de la zona climática.<sup>11</sup> Los cambios en las condiciones climatológicas, las variaciones en las concentraciones de contaminantes atmosféricos y las modificaciones en los ecosistemas, entre otros, invitan a evaluar periódicamente los posibles cambios en la prevalencia de sensibilización a aeroalérgenos en los sujetos atópicos.

La zona metropolitana de Guadalajara es la segunda ciudad más grande de México y está localizada en la región occidental; el clima habitual es de tipo subhúmedo, semicaliente y con lluvias durante el verano.<sup>12</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de sensibilización a alérgenos en niños escolares con asma.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Estudio de corte transversal y prolectivo al que se incluyeron niños de 6 a 14 años de edad, residentes de la ciudad. La muestra se recolectó mediante un muestreo no probabilístico, de enero a diciembre de 2014. Solo se consideraron los niños con al menos una prueba cutánea positiva a alguno de los alérgenos probados.

### *Diagnóstico de asma y comorbilidades atópicas*

Los diagnósticos de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica los establecieron los médicos tratantes y residentes del servicio de Alergología.

Con base en los criterios propuestos por *The Global Initiative for Asthma*<sup>13</sup> se consideró asma a la coexistencia de episodios recurrentes de sibilancias, disnea o dificultad para respirar, tos paroxística y de predominio nocturno, opresión torácica, reversibles o parcialmente reversibles de manera espontánea o posterior al uso de un broncodilatador.

La rinitis alérgica se definió como la coexistencia de congestión nasal, rinorrea hialina, estornudos en salva y prurito nasal, dos o más síntomas después de la exposición a un aeroalérgeno.<sup>14</sup>

La dermatitis atópica se diagnosticó clínicamente siguiendo los criterios de Hanifin y Rajka,<sup>15</sup> y el cumplimiento de tres criterios mayores (prurito, distribución característica, historia de atopia y dermatitis crónica) y al menos tres criterios menores (xerosis, concentraciones séricas de IgE elevadas, pruebas cutáneas positivas a aeroalérgenos, ictiosis de inicio temprano de la dermatitis, entre otros).

### **Pruebas cutáneas a alérgenos**

Para identificar el estado atópico se utilizó un panel de 28 alérgenos glicerinados, en concentración de 1:20 peso-volumen; este panel incluyó alérgenos de interiores (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, mezcla de *Blatella germanica* y *Periplaneta americana*, epitelio de gato y epitelio de perro, excretas de palomas y mezcla de plumas), pólenes procedentes de 3 pastos, 6 malezas y 9 árboles, también incluyó 3 esporas de hongos; como control positivo se utilizó histamina 1 mg/mL y como negativo solución de Evans.

Previo a las pruebas cutáneas, todos los padres de los niños reciben instrucciones para que les suspendan a sus hijos, al menos una semana previa, los medicamentos que puedan interferir con los resultados, sobre todo los antihistamínicos sistémicos.

Los alérgenos se colocaron en un multiaplicador Multitest® y luego se aplicaron sobre la espalda de los pacientes. El tamaño de las pápulas se registró luego de transcurridos 15 minutos, si era igual o mayor a 3 mm que el control negativo, la prueba se considera positiva.<sup>16</sup>

El Comité de Ética e Investigación del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde aprobó esta investigación. Los padres o tutores de los niños otorgaron su consentimiento informado para la realización de las pruebas cutáneas.

**Análisis estadístico**

En la identificación de la prevalencia de sensibilización a cada alérgeno se calculó su frecuencia. Las variables continuas se describen como mediana y sus respectivos rangos intercuartil (IQR, por sus siglas en inglés). Las variables cualitativas se presentan como porcentajes e intervalos de confianza de 95% (IC95%). Para la comparación de variables cuantitativas se usó la prueba de correlación rho de Spearman. Para los análisis se utilizó el programa IBM SPSS, versión 20.0 para Windows (Armonk, NY, USA).

**RESULTADOS**

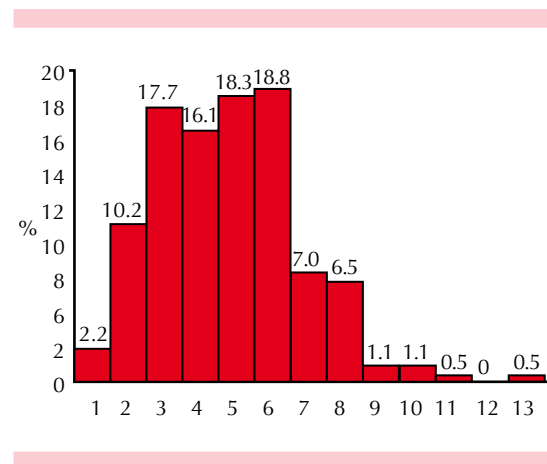
Se incluyeron 186 niños; la edad mediana del grupo fue 7 años; 104/186 (55.9%) de sexo masculino. (Cuadro 1) La relación hombre:mujer fue de 1.3 a 1. La mediana de evolución del asma fue de 3 años. La comorbilidad atópica más frecuente fue la rinitis alérgica, 93%; luego la dermatitis atópica y la alergia a alimentos. Las enfermedades alérgicas predominantes en las madres, los padres o los hermanos fueron la rinitis alérgica y el asma.

El número de pruebas cutáneas positivas se muestra en la Figura 1. La mediana fue de 5; monosensibilizados fueron 4/186 (2.2%).

**Cuadro 1.** Características de los niños con asma (n = 186)

Característica	Indicador	
	Mediana	IQR
Edad en años (IQR)	7	9-11
Tiempo de evolución del asma (años)	3	2-5
	<b>n</b>	<b>%</b>
Sexo		
Masculino	104	55.9
Femenino	82	44.1
Comorbilidad atópica		
Rinitis alérgica	173	93.0
Dermatitis atópica	3	1.6
Historia familiar de enfermedad atópica		
Madre		
Rinitis alérgica	52	28.0
Asma	42	22.6
Dermatitis atópica	6	3.2
Padre		
Rinitis alérgica	23	12.4
Asma	20	10.8
Dermatitis atópica	3	1.6
Algún hermano		
Rinitis alérgica	79	42.5
Asma	68	36.6
Dermatitis atópica	7	3.8

IQR: rango intercuartil



**Figura 1.** Número de pruebas cutáneas positivas

El número de pruebas cutáneas positivas no mostró correlación con la edad de los niños (r=

0.019;  $p=0.799$ ) ni con el tiempo de evolución del asma ( $r= -0.063$ ;  $p=0.394$ ).

La categoría predominante de alérgenos fue la de interiores, luego los provenientes de los árboles, al final estuvieron los hongos (Cuadro 2).

Individualmente, los ácaros estuvieron en el punto más alto, seguidos por los epitelios de perro y gato; al final las esporas de hongos (Cuadro 3).

El Cuadro 4 lista los alérgenos sensibilizantes por categoría. Los ácaros del polvo casero fueron los más predominantes entre los alérgenos de interiores, seguidos por los epitelios; en los pólenes de árboles fueron los encinos y los fresnos; en las malezas destacaron el estafiate y la rodadora;

**Cuadro 2.** Categoría de alérgenos sensibilizantes más comunes en 186 niños con asma

Categoría	Prevalencia	
	%	IC 95%
Interiores	90.3	86.0-94.5
Arboles	71.0	64.5-77.5
Malezas	53.2	46.0-60.4
Pastos	38.7	31.7-45.7
Hongos	9.7	5.4-13.9

IC 95%: intervalos de confianza de 95%.

**Cuadro 3.** Alérgenos sensibilizantes más comunes en niños con asma

Alérgeno	Prevalencia	
	%	IC95%
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	60.8	53.8-67.8
<i>Dermatophagoides farinae</i>	46.2	39.0-53.4
Epitelio de perro	34.9	28.0-41.7
Epitelio de gato	33.9	27.1-40.7
<i>Quercus sp</i>	31.7	25.0-38.4
<i>Fraxinus sp</i>	28.0	21.5-34.4
<i>Artemisia vulgaris</i>	21.5	15.6-27.4
<i>Populus sp</i>	19.4	13.5-25.1
<i>Prosopis sp</i>	18.8	13.2-24.4
<i>Zea mays</i>	18.3	12.7-23.8

n=186

**Cuadro 4.** Frecuencia de sensibilización a alérgenos en niños con asma

Aeroalérgenos	n=186	%
<b>Interiores</b>		
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	113	60.8
<i>Dermatophagoides farinae</i>	86	46.2
Epitelio de perro	65	34.9
Epitelio de gato	63	33.9
Plumas (mezcla)	30	16.1
Mezcla de cucaracha *	18	9.7
Excremento de paloma	14	7.5
<b>Árboles</b>		
<i>Quercus sp.</i>	59	31.7
<i>Fraxinus sp.</i>	52	28.0
<i>Populus sp.</i>	36	19.4
<i>Prosopis sp.</i>	35	18.8
<i>Eucalyptus sp.</i>	27	14.5
<i>Ligustrum sp.</i>	25	13.4
<i>Schinus molle</i>	3	1.6
<i>Alnus sp.</i>	2	1.1
<i>Betula sp.</i>	1	0.5
<b>Malezas</b>		
<i>Artemisia vulgaris</i>	40	21.5
<i>Salsola pestifer</i>	28	15.1
<i>Amaranthus palmeri</i>	27	14.5
<i>Chenopodium album</i>	24	12.9
<i>Ambrosia trifida</i>	21	11.3
<i>Helianthus annus</i>	20	10.8
<b>Pastos</b>		
<i>Zea mays</i>	34	18.3
<i>Phleum pratense</i>	25	13.4
<i>Cynodon dactylon</i>	21	11.3
<b>Hongos</b>		
<i>Cladosporium spp.</i>	12	6.5
<i>Cephalosporium sp.</i>	6	3.2
<i>Alternaria alternata</i>	3	1.6

\* *Blattella germanica* y *Periplaneta americana*

las gramíneas fue el maíz el de mayor frecuencia; en los hongos fue *Cladosporium spp.*

## DISCUSIÓN

Este estudio muestra que los alérgenos que más frecuentemente sensibilizan a los niños con asma son los provenientes de interiores, de ellos, los principales fueron los ácaros del polvo casero y

los epitelios de gato y perro. Entre los alérgenos de exteriores sobresalieron los árboles.

Después de establecer el diagnóstico de asma en los niños se identificaron los factores exacerbantes de los síntomas, que son parte relevante del tratamiento porque permite emitir medidas para evitarlos. Los aeroalérgenos son uno de esos elementos. En los niños con asma se ha demostrado que de 40 a 79% están sensibilizados a algún tipo de alérgeno;<sup>2</sup> en los adultos se han informado cifras muy similares, 40 a 82%.<sup>2,17,18</sup> La detección de sensibilización alérgica también permite a los alergólogos elegir los casos susceptibles de recibir inmunoterapia específica porque de 25 a 63% de los síntomas de asma pueden explicarse por la exposición a estos aeroalérgenos,<sup>2</sup> situación conocida como riesgo atribuible a la atopia.

Un hallazgo interesante en nuestros resultados fue la proporción tan baja de niños monosensibilizados (2.2%); esta cifra difiere notoriamente de la informada antes en otros estudios, donde varía de 15 a 48%.<sup>3,5,6,10,19</sup> No están claros los motivos por los que este suceso aparece, quizá los mecanismos que regulan la producción de IgE pudieran estar involucrados. Otra posibilidad es el tiempo de vida; se ha observado que a mayor edad, el número de pruebas cutáneas positivas se incrementa.<sup>5,19,20,21</sup> En nuestra muestra de niños este suceso es poco probable, pues no encontramos correlación entre la edad y el número de pruebas cutáneas positivas.

El mayor número de pruebas cutáneas positivas se asocia con mayor grado de severidad del asma.<sup>6</sup> En nuestra población de estudio la mediana de pruebas positivas fue de 5 y un poco más de 50% de los niños estuvieron sensibilizados a 5 o más alérgenos; sin embargo, al no haber evaluado la severidad del asma nos vemos incapacitados por el momento para corroborar este suceso.

La prevalencia de sensibilización a los aeroalérgenos es diferente en cada región geográfica del mundo; en la nuestra, la más frecuente fue la categoría de alérgenos de interiores. Nuestros resultados son congruentes con los obtenidos en Israel, donde se mostró que los niños del medio urbano estaban mayormente sensibilizados a alérgenos de interiores que su contraparte de niños del área rural, 63.3 vs 45.5%,  $p=0.02$ .<sup>9</sup> En el mismo sentido, un grupo de niños que vivían en el medio urbano mostraron mayor sensibilidad a las mascotas que los que vivían en el medio rural.<sup>3</sup> En Polonia, los niños del área urbana estuvieron mayormente sensibilizados a ácaros del polvo casero, epitelio de perro o gato, que su contraparte de niños del área rural.<sup>10</sup> Este comportamiento ya es esperado, pues se ha visto que los niños que viven en las zonas urbanas, a diferencia de las rurales, pasan la mayor parte de su tiempo en espacios cerrados, circunstancia que puede favorecer el contacto más estrecho con los ácaros, las cucarachas o con las mascotas.

Entre la categoría de los alérgenos de exteriores, en nuestra investigación destacaron los procedentes de los árboles; una conducta parecida se ha observado incluso en climas secos, donde sería esperado que la sensibilización a los alérgenos de los pólenes fuera poco probable. Ejemplo de esto es el grupo de niños alérgicos de origen iraní, en quienes los alérgenos más prevalentes fueron los árboles (26%) y la *Alternaria alternata* (26%);<sup>20</sup> de igual manera, los niños israelíes han mostrado mayor sensibilidad a los pólenes de árboles, casi 30%.<sup>9</sup> Sin embargo, en otras regiones del mundo los alérgenos de exteriores predominantes fueron los pólenes de pastos antes que los árboles.<sup>7,19,22</sup>

La categoría que mostró menor prevalencia de sensibilización fueron los hongos; en ese sentido creemos que la explicación a esta conducta se debe a la ubicación geográfica de la zona metropolitana de Guadalajara, pues se encuentra



asentada sobre un gran valle rodeado de poca cantidad de montañas, estas condiciones no permiten que los alérgenos procedentes de los hongos se acumulen en la atmósfera, al ser estos fácilmente dispersados por el viento. Siguen faltando estudios para evaluar la repercusión de los hongos en el asma.

De manera individual, ambas especies de ácaros fueron las más prevalentes en niños con asma, primero *Dermatophagoides pteronyssinus* y luego *D. farinae*; este mismo proceder ya ha sido descrito en nuestro país;<sup>5</sup> sin embargo, en regiones como China,<sup>11</sup> Irán,<sup>20,23</sup> Turquía<sup>4</sup> o Arabia Saudita<sup>6</sup> los resultados son diferentes a los nuestros, pues la prevalencia de sensibilización a uno u otro ácaro tiende a ser muy similar. En relación con otras investigaciones, la cantidad de niños sensibilizados a los ácaros nos ubican en un punto intermedio porque existen regiones donde la prevalencia es inferior al 10%<sup>21</sup> y otras en donde es superior a 85%.<sup>6</sup> Estas variaciones pueden atribuirse a las condiciones climatológicas propias de cada región, donde los factores más determinantes son la humedad y la temperatura; el ciclo reproductivo de los ácaros es óptimo a concentraciones de humedad superiores al 70% y temperaturas de 25 °C. La trascendencia de identificar la sensibilización atópica a los ácaros estriba en que éstos se han relacionado con mayor severidad del asma.<sup>6,11</sup> Entonces, al ser éstos los principales sensibilizantes en los niños con asma, las medidas de control ambiental para reducir la exposición a los mismos pueden ser importantes.

En nuestro estudio la tercera parte de los niños estuvieron sensibilizados al gato. Esta cantidad es casi ocho veces mayor que la informada en Yucatán, México<sup>5</sup> y un poco más del doble de la observada en países como Irán,<sup>20</sup> Turquía<sup>4</sup> o Chile.<sup>19</sup> Estudios en niños de Estados Unidos<sup>7,23</sup> han mostrado cifras más cercanas a las nuestras. Las diferencias observadas en los estudios previos

tal vez se deban a la frecuencia de exposición que se tiene a los gatos. De igual manera que los ácaros del polvo casero, los gatos se han vinculado con mayor severidad del asma.<sup>6,23</sup> Por lo tanto, la pronta detección de sensibilización y eliminación del contacto con los gatos o sus alérgenos, servirán como medida estratégica en el tratamiento del asma.

En nuestra ciudad, dos de los alérgenos de exteriores sensibilizantes más frecuentes fueron los pólenes procedentes de los encinos y fresnos. Esto es lo esperado porque dentro de la ciudad existe una gran cantidad de árboles del género *Fraxinus* y en sus proximidades una reserva ecológica donde predominan las especies de *Quercus*. Ambos agentes se han vinculado con la exacerbación de los síntomas de rinitis alérgica, para el caso del asma, se ha propuesto que la fragmentación de estos aeroalérgenos permite que disminuya su tamaño aerodinámico, lo que de esa manera facilita su ingreso a la vía aérea inferior.<sup>24,25</sup>

En las limitaciones de este estudio, en principio, debe reconocerse que el tamaño de la población de estudio fue relativamente pequeño; sin embargo, al haber reclutado a los pacientes durante todo un año completo permitió disminuir el riesgo de selección producto de las variaciones estacionales en la frecuencia de sensibilización. Es esperado que los niños con asma procedentes de regiones geográficas y económicas diferentes a la nuestra, muestren un perfil de sensibilización distinto. También debe considerarse el tipo y número de alérgenos utilizados para identificar la atopia en los niños con asma: un mayor número de pruebas cutáneas y extractos alérgicos estandarizados facilitarán la oportunidad de identificar la prevalencia de sensibilización a aeroalérgenos.

## CONCLUSIONES

La alta prevalencia de sensibilización a ácaros y epitelios en niños con asma debe favorecer

la implementación de medidas de control ambiental tendientes a contribuir el mejor control de la enfermedad.

## REFERENCIAS

- Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64:476-83.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999;54:268-72.
- Crimi P, Boidi M, Minale P, et al. Differences in prevalence of allergic sensitization in urban and rural school children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83:252-6.
- Yazicioglu M, Oner N, Celtik C, et al. Sensitization to common allergens, especially pollens, among children with respiratory allergy in the Trakya region of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2004;22:183-90.
- Baeza Bacab MA, Dávila-Velázquez JR, Loeza-Medina SR. Prevalencia de pruebas cutáneas positivas a alérgenos intradomiciliarios en preescolares con alergia respiratoria en Mérida, Yucatán, México. *Rev Alerg Mex*. 2005;52:237-42.
- Koshak EA. Skin test reactivity to indoor allergens correlates with asthma severity in jeddah, saudi arabia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2006;2:11-9.
- Rastogi D, Reddy M, Neugebauer R. Comparison of patterns of allergen sensitization among inner-city Hispanic and African American children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:636-42.
- Oluwole O, Arinola OG, Falade GA, et al. Allergy sensitization and asthma among 13-14 year old school children in Nigeria. *Afr Health Sci*. 2013;13:144-53.
- Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, et al. Comparison of positive allergy skin tests among asthmatic children from rural and urban areas living within small geographic area. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:416-20.
- Majkowska-Wojciechowska B, Peřka J, Korzon L, et al. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy*. 2007;62:1044-50.
- Li J, Sun B, Huang Y, Lin X, Zhao D, Tan G, et al. China Alliance of Research on Respiratory Allergic Disease. A multicenter study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China. *Allergy*. 2009;64:1083-92.
- Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, et al. Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:20.
- Global Initiative for Asthma: GINA report, Global Strategy for Asthma management and Prevention. [Citado 2013 Ago 15] Disponible en [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_March13.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf)
- Baena-Cagnani CE, Solé D, González-Díaz SN, et al. Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana. *Rev Alergia Mex*. 2009;56: 56-63.
- Giachetti A, Greco MF, Scacchi MF, et al. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013. Comité Nacional de Dermatología. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112:293-4.
- van Kampen V, de Blay F, Folletti I, et al. EAAI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy*. 2013;68:580-4.
- Kalliel JN, Goldstein BM, Braman SS, et al. High frequency of atopic asthma in a pulmonary clinic population. *Chest* 1989;96:1336-40.
- Bedolla-Barajas M, Hernández-Colín DD, Sainz-Hernández J, et al. Sensibilización a alérgenos en adultos mexicanos con asma; la experiencia en un hospital escuela. *Rev Alerg Mex*. 2011;58:133-41.
- Mallol J, Raby P, Cambiazo D, et al. Prevalencia y perfil de sensibilización a aeroalérgenos en 1,199 niños asmáticos: serie consecutiva de casos. *Rev Med Chil*. 2014;142:567-73.
- Hosseini S, Shoormasti RS, Akramian R, et al. Skin prick test reactivity to common aero and food allergens among children with allergy. *Iran J Med Sci*. 2014;39:29-35.
- Raj D, Lodha R, Pandey A, et al. New Delhi Childhood Asthma Study Group. Aeroallergen Sensitization in Childhood Asthmatics in Northern India. *Indian Pediatr*. 2013;50:1113-8.
- Díaz-Vázquez CA, Rodríguez García J, Sánchez Iglesias G. Perfil de sensibilización a neuroalérgenos en niños con asma y rinoconjuntivitis en una zona de salud de Asturias. *Bol Pediatr*. 2003;43:3-12.
- Ghaffari J, Khademloo M, Saffar MJ, et al. Hypersensitivity to House Dust Mite and Cockroach Is the Most Common Allergy in North of Iran. *Iran J Immunol*. 2010;7:234-9.
- Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet*. 1992;339: 569-72.
- Sarpong SB, Karrison T. Skin test reactivity to indoor allergens as a marker of asthma severity in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:303-8.

## Prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria

Sandra Nora González-Díaz,<sup>1</sup> Alfredo Arias-Cruz,<sup>1</sup> Jesús Arturo Ibarra-Chávez,<sup>2</sup> Bárbara Elizondo-Villarreal,<sup>1</sup> Dulce María Rivero-Arias,<sup>1</sup> María del Rocío Salinas-Díaz<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** como parte de la etiología de la alergia respiratoria está la genética, los factores prenatales y la sensibilidad a diversos aeroalérgenos, entre estos los hongos. Existe relación entre la sensibilización a hongos en pruebas cutáneas, la patogénesis y el agravamiento de la alergia. En México hay poca bibliografía en relación a la sensibilización a hongos y en el norte del país no existen datos publicados a este respecto.

**OBJETIVO:** evaluar la prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria y pruebas cutáneas para aeroalérgenos; determinar el hongo más prevalente, la prevalencia de sensibilización a cada especie de hongo por año y evaluar la prevalencia de sensibilización a hongos por edades.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio transversal, observacional y descriptivo efectuado del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014 en pacientes atendidos en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica (Monterrey, NL, México). Se revisó una base de datos de pacientes a quienes se realizaron pruebas cutáneas, se valoró la sensibilización a seis especies de hongos. Se realizaron tablas de captura de datos y análisis estadístico.

**RESULTADOS:** la prevalencia de sensibilización a hongos en 4880 pruebas cutáneas practicadas a igual número de pacientes con alergia respiratoria es de 17.1%. La especie de hongo más prevalente fue *Alternaria alternata* con 5.5%. El límite de edad con mayor prevalencia a sensibilización fue el de 0-10 años con 6.7%.

**CONCLUSIÓN:** la prevalencia de sensibilización a hongos fue mayor que la prevalencia mundial reportada, pero menor que la encontrada en los demás estudios efectuados en México.

**PALABRAS CLAVE:** alergia a hongos, sensibilización a hongos, alergia respiratoria, rinitis alérgica, asma.

<sup>1</sup> Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.  
Monterrey, Nuevo León, México

Recibido: 15 de enero 2016

Aceptado: 28 de enero 2016

### Correspondencia

Dr. Alfredo Arias-Cruz  
Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica,  
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González  
Av. Madero y Gonzalitos s/n,  
64460 Monterrey, Nuevo León, México  
Teléfono: 52 (81) 8346 2515.  
aarias45@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Ibarra-Chávez JA, Elizondo-Villarreal B, Rivero-Arias DM, Salinas-Díaz MR. Prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun;63(2):143-153.

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):143-153.

## Prevalence of sensitization to fungi in patients with respiratory allergy

Sandra Nora González-Díaz,<sup>1</sup> Alfredo Arias-Cruz,<sup>1</sup> Jesús Arturo Ibarra-Chávez,<sup>2</sup> Bárbara Elizondo-Villarreal,<sup>1</sup> Dulce María Rivero-Arias,<sup>1</sup> María del Rocío Salinas-Díaz<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** As part of the etiology of respiratory allergy we have genetics, prenatal factors and sensitivity to various airborne allergens, between these fungi are found. Relationship has been found between sensitization to fungal in skin tests and allergy pathogenesis and aggravation. There is a few literature in Mexico and in the north of the country it is lacking regarding this problem.

**OBJECTIVE:** Assess the prevalence of sensitization to fungi in patients with respiratory allergy in skin tests to airborne allergens; determine the most prevalent fungus and prevalence of sensitization to each species of fungus per year, to assess the prevalence of sensitization to fungi by years.

**MATERIAL AND METHOD:** Cross-sectional, observational and descriptive study conducted from 1 January 2010 to 31 December 2014 in patients treated at the Regional Center of Allergy and Clinical Immunology (Monterrey, Mexico) where we reviewed a database with patients whom performed skin tests, sensitization to 6 species of fungi were evaluated. We performed tables of data capture and statistical analysis.

**RESULTS:** 4880 patients had respiratory allergy, a 17.1% prevalence of sensitization to fungal skin tests was determined. The fungus specie most prevalent was *Alternaria alternata* with 5.5%. The year range with the highest prevalence of sensitization was 0-10 years with a 6.7%

**CONCLUSION:** The prevalence of fungi sensitization was higher than the global prevalence found, but lower than the prevalence found in other researches in Mexico.

**KEYWORDS:** Fungi allergy, fungi sensitization, respiratory allergy, allergic rhinitis, asthma.

<sup>1</sup>Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México

### Correspondence

Dr. Alfredo Arias-Cruz  
Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González  
Av. Madero y Gonzalitos s/n,  
64460 Monterrey, Nuevo León, México  
Teléfono: 52 (81) 8346 2515.  
aarias45@hotmail.com

### ANTECEDENTES

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por tener un origen en el que participan factores genéticos y ambientales.<sup>1</sup> La expresión clínica de estas enfermedades es la generación de res-

puestas de hipersensibilidad mediadas por IgE específica contra alérgenos.<sup>2</sup> La alergia respiratoria es la manifestación más común de atopia e incluye a la rinitis alérgica y al asma alérgica, que con frecuencia coexisten.<sup>3</sup> Los alérgenos más frecuentemente implicados en la etiología

de la alergia respiratoria son los aeroalérgenos intramuros y extramuros, como ácaros del polvo casero, pólenes, cucarachas, epitelio de animales y hongos.<sup>3,4</sup>

Los hongos pueden proliferar casi en cualquier ambiente.<sup>5</sup> Aunque diversos estudios efectuados en otros países han evaluado la prevalencia de la sensibilización a hongos en personas alérgicas, existen pocos reportes a este respecto en México.<sup>6,7</sup> Los resultados de estos diferentes estudios epidemiológicos muestran una gran variabilidad en la prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria. Se ha encontrado una relación entre la sensibilización a hongos, identificada mediante pruebas cutáneas, y la patogénesis y agravamiento de algunas enfermedades alérgicas.<sup>8,9</sup> Además, se ha sugerido que la sensibilización a hongos en adultos es un factor de riesgo para asma grave.<sup>4</sup>

En virtud de la falta de datos epidemiológicos acerca de la sensibilización a hongos en pacientes con rinitis y asma en el norte de México, y de su relación con las características clínicas de esas enfermedades alérgicas, se llevó a cabo este estudio con el propósito de evaluar la prevalencia de sensibilización a hongos en los pacientes con alergia respiratoria atendidos en nuestro centro, así como la asociación de esa sensibilización con ciertas características epidemiológicas y clínicas de la rinitis alérgica y el asma.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, observacional y descriptivo. Se revisó una base de datos del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica que contenía la información de los pacientes a quienes se realizaron pruebas cutáneas entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014. Las pruebas cutáneas se realizaron por el método de prick y el dispositivo utilizado fue el Duotip-

Test®. Se valoró la respuesta a la sensibilización a seis tipos de hongos (*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium chrysogenum*, *Helminthosporium sativum*, *Hormodendrum cladosporioides* y *Rhizopus nigricans*). Para valorar una prueba como positiva se tomó de referencia una roncha mayor o igual a 3 mm de diámetro comparada con el testigo negativo. Todos los resultados se reportaron en milímetros. Del total de pacientes, la base de datos fue depurada para tener a los pacientes con alergia respiratoria que se realizaron pruebas cutáneas en ese periodo, y también se eliminó la información de los pacientes que estuviera incompleta, o que impidiera su uso para fines estadísticos.

Se consideró que los pacientes tenían alergia respiratoria cuando coexistieron rinitis alérgica o asma. Se obtuvo el porcentaje por género y la cantidad de pacientes con resultado positivo en las pruebas cutáneas. También se obtuvo el porcentaje para cada género de este resultado. Se determinó la prevalencia de sensibilización a hongos en el total de pacientes de la base de datos depurada. Se determinó la prevalencia por año y por cada tipo de hongo. Se obtuvo el resultado de la prevalencia de sensibilización a hongos por grupo de edades: 0-10 años, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 y mayores de 60 años. Estos mismos parámetros obtenidos para el total de pacientes con alergia respiratoria se consiguieron para los grupos de pacientes con sólo rinitis alérgica, asma y el grupo rinitis alérgica más asma.

Posteriormente se analizó la información y formularon gráficas respecto de los objetivos del estudio con el programa Excel 2013 para Windows 8.

## RESULTADOS

Se realizaron pruebas cutáneas a 5346 pacientes y se eliminaron 466 debido al mal llenado del formato de la base de datos del centro o



porque no tenían alergia respiratoria. De los 4880 pacientes que quedaron, 2475 eran del género femenino (50.7%) y 2405 del masculino (49.3%). De esos 4880 pacientes, 833 obtuvieron un resultado positivo para al menos un tipo de hongo, de los que 424 (50.9%) eran mujeres y 409 (49.1%) hombres.

La prevalencia de sensibilización a hongos calculada fue de 17.1%.

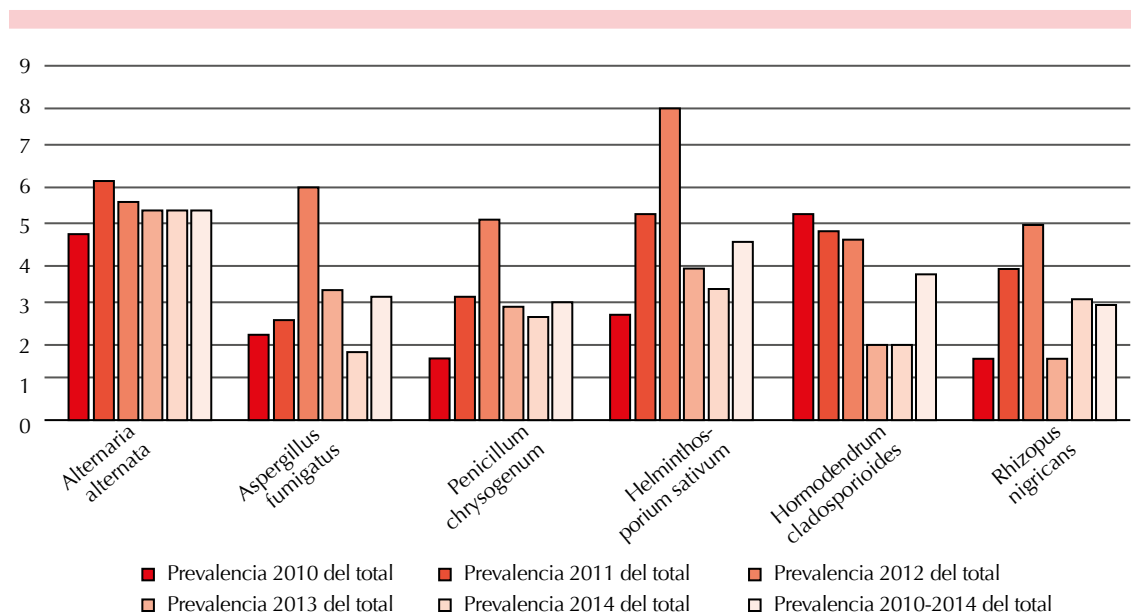
La prevalencia por año y tipo de hongo se muestran en el Cuadro 1 y la Figura 1.

En la Figura 1 se observa la prevalencia más alta en 2010 para *H. cladosporioides* con 5.5%, en 2011, 2013 y 2014 para *A. alternata* con 6.3%, 5.5% y 5.3%, respectivamente, y en 2012 el más alto fue *H. sativum* con 8.3%. La prevalencia más alta a lo largo del periodo de estudio fue para *A. alternata* con 5.5%.

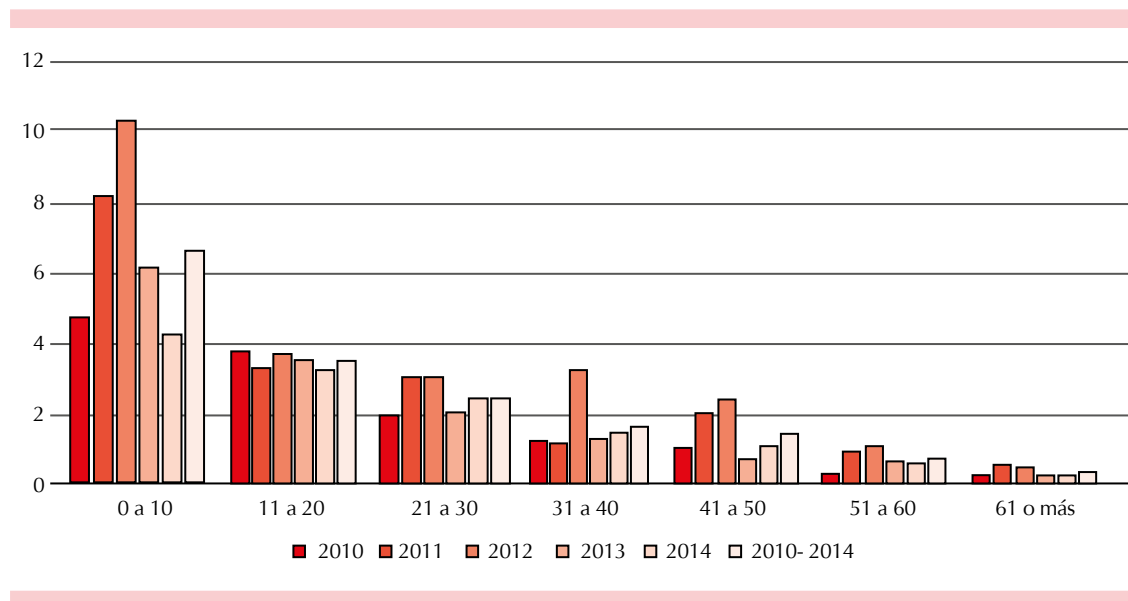
Por lo que se refiere a la distribución por edades, la prevalencia más alta encontrada para los límites de edad fue en el grupo de entre 0 a 10 años con 6.7%; los demás resultados se encuentran en la Figura 2.

**Cuadro 1.** Prevalencia (%) por año

Hongo/año	2010	2011	2012	2013	2014	2010-2014
<i>A. alternata</i>	4.9	6.3	5.4	5.5	5.3	5.5
<i>A. fumigatus</i>	2.3	2.4	6.2	3.2	1.7	3.2
<i>P. chrysogenum</i>	1.5	3.4	5.2	2.9	2.9	3.1
<i>H. sativum</i>	2.8	5.5	8.3	4.0	3.6	4.8
<i>H. cladosporioides</i>	5.5	5.1	4.8	2.0	2.0	3.8
<i>R. nigricans</i>	1.6	3.8	4.9	1.7	3.3	3.0



**Figura 1.** Prevalencia por año.



**Figura 2.** Prevalencia por edades.

En cuanto a las enfermedades alérgicas respiratorias, la prevalencia de sensibilización a hongos en el grupo de pacientes con sólo rinitis alérgica fue de 16.5%; en 2121 del género femenino (51.1%). La prevalencia por año y tipo de hongo se muestran en el Cuadro 2 y la Figura 3.

En la Figura 3 se observa la prevalencia más alta en 2010 de *H. cladosporioides* con 5.1%, en 2011, 2013 y 2014 para *A. alternata* 5.5, 5.3 y 5.0%, respectivamente, y en 2012 el más alto fue *H. sativum* con 8.9%. La prevalencia más alta a lo largo del periodo de estudio para los pacientes con rinitis alérgica es para *A. alternata* con 5.2%.

Por lo que se refiere a la distribución por edades, la prevalencia más alta encontrada para los límites de edad fue para el grupo de 0 a 10 años con 6.2%, los demás resultados están en la Figura 4.

Los pacientes con asma tuvieron una prevalencia de 13.5% y de ellos 39.1% correspondió al género femenino. La prevalencia por año y tipo de hongo se muestra en el Cuadro 3.

En cuanto a la distribución por edades, la prevalencia más alta se observó en los niños menores de 11 años (5.3%). Cuadro 4

**Cuadro 2.** Prevalencia por año (%) de sensibilización a hongos en rinitis alérgica

Hongo/año	2010	2011	2012	2013	2014	2010-2014
<i>A. alternata</i>	4.9	5.5	5.5	5.3	5.0	5.2
<i>A. fumigatus</i>	2.3	2.7	5.5	3.3	1.9	3.1
<i>P. chrysogenum</i>	1.3	3.2	5.1	3.1	2.1	3.1
<i>H. sativum</i>	2.7	4.6	8.9	3.7	3.6	4.6
<i>H. cladosporioides</i>	5.1	5.0	5.0	1.9	2.0	3.8
<i>R. nigricans</i>	1.9	4.2	5.1	1.4	3.0	3.1

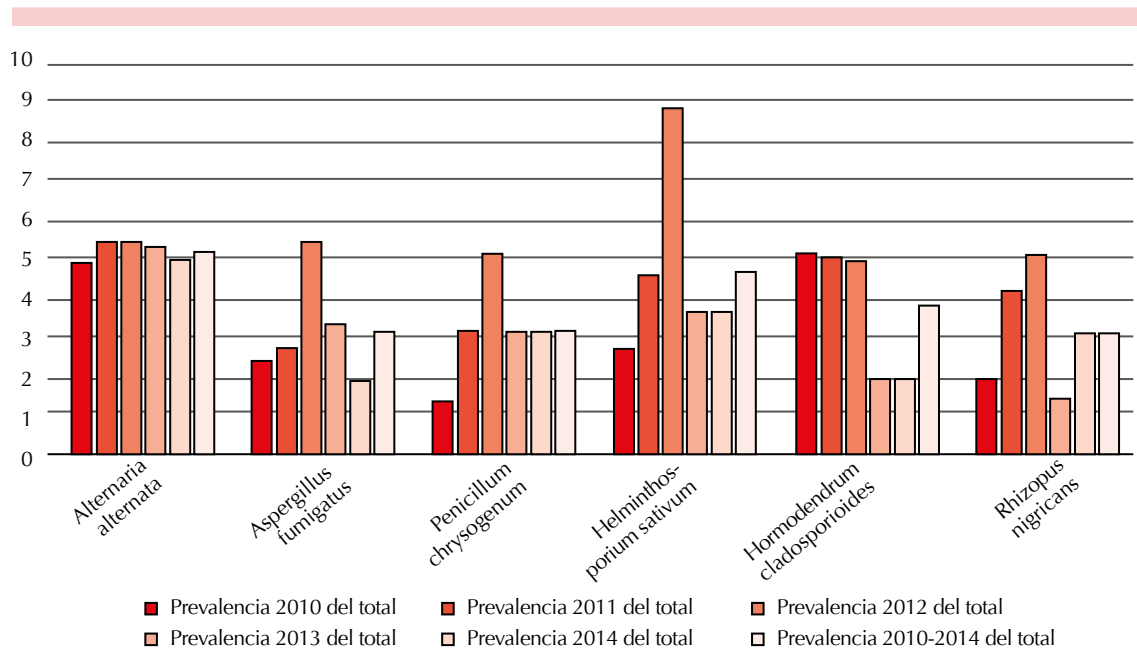


Figura 3. Prevalencia por año en rinitis alérgica.

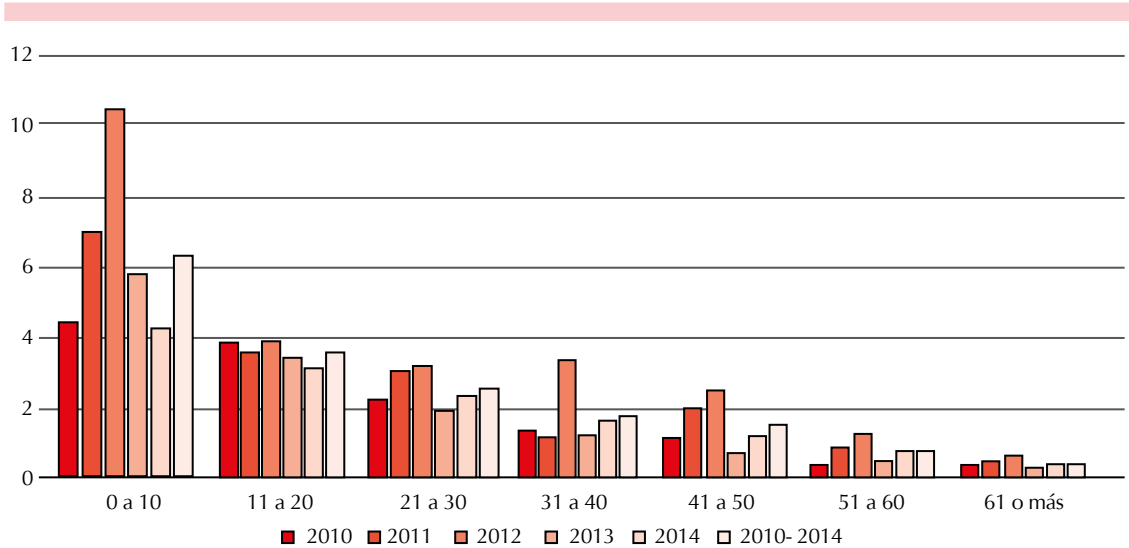


Figura 4. Prevalencia por edades en rinitis alérgica.

Los pacientes con rinitis alérgica y asma tuvieron una prevalencia de sensibilización a hongos de 21.5%; de estos pacientes con rinitis alérgica y

asma, el 42.5% fueron mujeres. La prevalencia por año y tipo de hongo está en el Cuadro 5 y la Figura 5.

**Cuadro 3.** Prevalencia por año de sensibilización a hongos en asma

Hongo/año	2010	2011	2012	2013	2014	2010-2014
<i>A. alternata</i>	3.8	8	16.7	5.7	3.0	6.5
<i>A. fumigatus</i>	0	0	8.3	2.9	0	1.7
<i>P. chrysogenum</i>	0	8	0	0	0	1.2
<i>H. sativum</i>	0	8	0	0	0	1.2
<i>H. cladosporioides</i>	7.5	0	8.3	0	3.0	4.1
<i>R. nigricans</i>	0	0	0	0	9.1	1.8

**Cuadro 4.** Prevalencia de asma (%) por año según grupo de edad

Año/edad	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 o más
2010	5.7	1.9	1.9	0	0	0	0
2011	4	4	4	4	0	0	4
2012	8.3	0	8.3	0	4.2	0	0
2013	2.9	0	0	2.9	0	0	2.9
2014	6.1	6.1	3	0	0	0	0
2010-2014	5.3	2.4	2.9	1.2	0.6	0	1.2

**Cuadro 5.** Prevalencia (%) por año de sensibilización a hongos en rinitis alérgica + asma

Hongo/año	2010	2011	2012	2013	2014	2010-2014
<i>A. alternata</i>	5.8	12.1	2.9	6.4	10.4	7.2
<i>A. fumigatus</i>	2.9	1.0	11.8	2.8	1.3	3.9
<i>P. chrysogenum</i>	2.9	4.0	6.9	2.8	1.3	3.6
<i>H. sativum</i>	5.1	11.1	4.9	7.1	5.2	6.6
<i>H. cladosporioides</i>	7.2	7.1	2.0	2.8	1.3	4.3
<i>R. nigricans</i>	0.7	2.0	3.9	3.5	3.9	2.7

Referente a la distribución por edades, la prevalencia encontrada más alta se observó en los niños menores de 11 años (10.1%). Figura 6.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de sensibilización a hongos mediante pruebas cutáneas de nuestro estudio fue de 17.1%, porcentaje mayor al encontrado por Pendino y su grupo en Argentina, quienes reportan 8%.<sup>10</sup> Esto puede deberse a la mayor cantidad de alérgenos que se aplican en nuestro centro (6), en comparación con los 3 que se aplicaron en el estudio argentino (*A. alternata*, *Cladosporium herbarum*, *A. fumigatus*). El hongo

más prevalente en el estudio de Pendino fue *A. alternata*<sup>10</sup> con 4%, similar al 5.5% de nuestro estudio. No hubo evidencia de sensibilización a *A. fumigatus*, dato que difiere de lo encontrado por nosotros: 3.2%.

En otro estudio efectuado en Colombia Ortega-López MC y sus colaboradores valoraron la sensibilización a tres hongos (*C. albicans*, *Aspergillus* y *A. alternata*) con prevalencia de 11.5%,<sup>11</sup> menor a la de nuestro estudio.

Sánchez-Caraballo y sus coautores, en Colombia evaluaron la sensibilización a cinco hongos (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Candida*, *C. herbarum* y

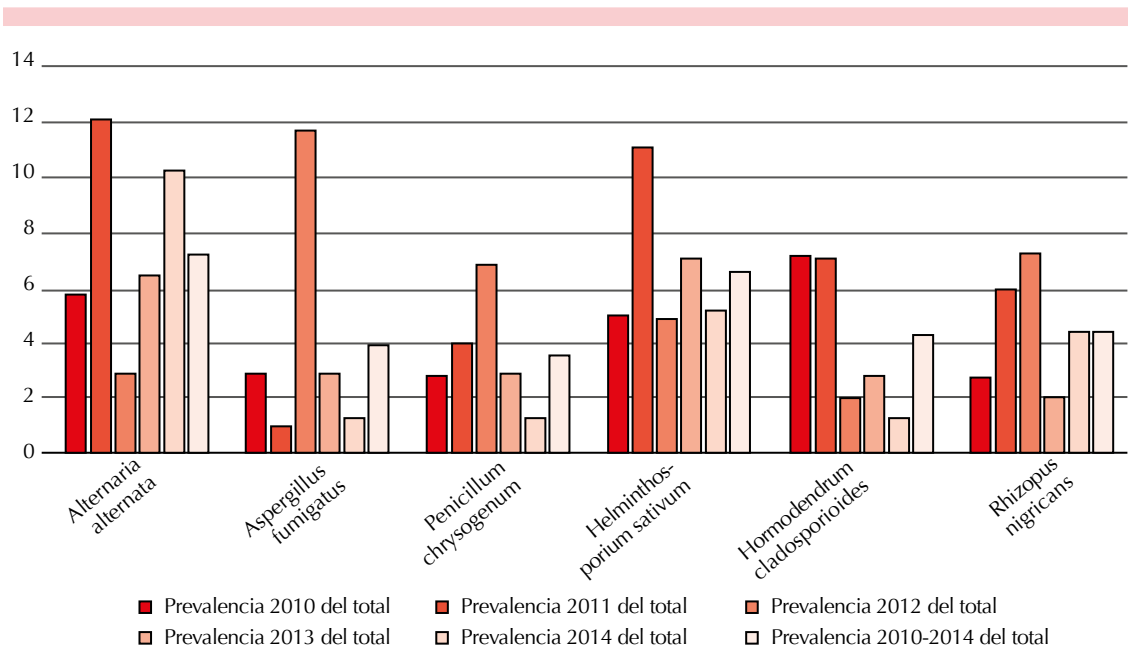


Figura 5. Prevalencia por año en rinitis alérgica+asma.

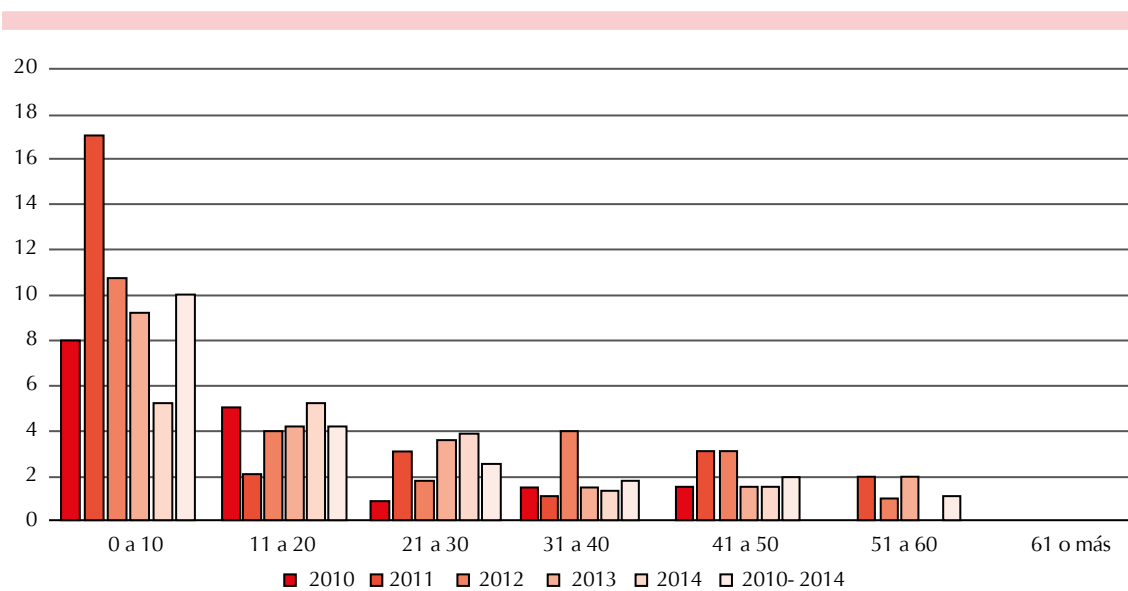


Figura 6. Prevalencia por edades en rinitis alérgica+asma.

*Trichophyton*). En ese estudio se observó una prevalencia de 5.4%,<sup>12</sup> menor que la encontrada en el

nuestro, e incluso inferior a la mitad de la reportada en el estudio de Ortega-López. A diferencia de los

resultados de nuestro estudio, Sánchez-Caraballo reportó un porcentaje de sensibilización de 3.3% y 1.5% respectivamente para *Alternaria* y *Aspergillus*.<sup>12</sup>

El estudio de Tincopa y su grupo efectuado en Lima, Perú, consistente en la aplicación de pruebas cutáneas para diversos alérgenos incluyó 5 hongos: *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* y *Trichophyton*, y reportaron que la sensibilización a *Alternaria* fue de 28.5% en niños menores de 3 años, similar al 25.6% en mayores de 3 años.<sup>13</sup> Estos porcentajes son superiores a los obtenidos por nuestro equipo. En cuanto a la sensibilización a *Aspergillus* fue de 23.1%, igualmente muy por arriba de la encontrada en este estudio (3.2%).

Referente a lo publicado por Bedolla y colaboradores, en el Occidente de México, el hongo más prevalente fue *C. albicans* con 16.7%, seguido por *A. alternata* con 6.7% y *A. fumigatus* con 3.3%.<sup>7</sup> Estos datos pueden correlacionarse con los de nuestro estudio, pues las prevalencias encontradas para *Alternaria* y *Aspergillus* son similares, aunque se desconoce la prevalencia de sensibilización a *C. albicans*. Los porcentajes pudieran ser similares, sobre todo para *Aspergillus* en virtud de la mayor cercanía entre las ciudades mexicanas comparadas con las de otros países.

Los resultados obtenidos por Rodríguez-Orozco y su grupo demuestran un porcentaje de sensibilización fúngica en las pruebas cutáneas de 29.9%<sup>6</sup> en Michoacán, porcentaje de casi el doble al reportado en este estudio y en la región de Jalisco y Guanajuato, con una prevalencia de sensibilización de 72% para algún tipo de hongo,<sup>6</sup> lo que es mucho mayor al 17.1% encontrado en el actual estudio. Esto puede deberse a la diferencia climatológica entre el norte y el sur y occidente del país. El sur y occidente son más húmedos y con temperatura media más baja que el noreste mexicano; la concentración de esporas de hongos en el ambiente suele va-

riar dependiendo de diversos factores, como la temperatura del ambiente y la humedad.<sup>14</sup> Entre los géneros de hongos más frecuentes en el estudio de Rodríguez-Orozco y colaboradores se encontraron: *Alternaria* (35.5%), *Mucor* (24.1%), *Aspergillus* (23.3%), *Hormodendrum* (23.2%), *Helminthosporium* (20.6%) y *Candida* (18.9%).<sup>6</sup> Fue mucho más prevalente la sensibilización a estos que la referida por nuestro estudio, debiéndose también, quizá, al diferente clima de las regiones.

Otro estudio en el occidente de México, realizado también por Bedolla y su equipo, en el que a diferencia del anterior tomó como muestra a pacientes mayores de 16 años; reportaron que la sensibilización a hongos fue de 23.1%,<sup>15</sup> porcentaje poco mayor al encontrado por nosotros (17.1%). El hongo más prevalente en su estudio fue *Candida* seguido por *Alternaria*,<sup>15</sup> congruente con el estudio en adultos mayores.

La diferencia entre las prevalencias encontradas en el estudio de Bedolla y su equipo efectuado en adultos mayores y el de Rodríguez-Orozco y colaboradores podría explicarse debido a que el primero se realizó tomando como base pacientes de 60 años o más y el de Rodríguez-Orozco no. La edad es un factor que contribuye a la respuesta inmune porque con el paso de los años el sistema inmunológico sufre cambios morfológicos y funcionales,<sup>16</sup> lo que se relaciona con nuestros resultados de prevalencia en edades, donde el grupo de 0 a 10 años tuvo 6.7% comparado con 0.4% del grupo de 60 años o más. Aunado a estos cambios morfológicos se tiene la marcha atópica, que es la historia natural de las manifestaciones atópicas, casi siempre iniciada con dermatitis atópica, seguida de otras enfermedades alérgicas,<sup>17</sup> lo que apoyaría el hallazgo de la mayor prevalencia en los grupos de menor edad.

Se ha encontrado que la sensibilización a hongos es común en países industrializados.<sup>18</sup>



Los hongos ubicuos, típicamente *Aspergillus*, se asocian con sensibilización mediada por la IgE.<sup>19</sup> Se ha observado que los síntomas de asma se relacionan con la existencia de *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Alternaria*.<sup>20,21</sup> Se ha reportado mayor prevalencia de sensibilización a *A. alternata* en pacientes asmáticos comparados con los no asmáticos.<sup>11</sup> También se vinculan con otras enfermedades alérgicas, como la rinitis alérgica, donde los géneros de hongos más asociados son *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium*, entre otros.<sup>22</sup> A pesar de esto, se desconoce hasta el momento la contribución que hacen los alérgenos de los hongos al total de enfermos con asma o rinitis alérgica, o ambas.<sup>6</sup>

Por lo que se refiere a la sensibilización a hongos en el entorno mundial, Gergen y colaboradores reportaron una prevalencia de 3 a 10%,<sup>23</sup> cifras por debajo de las reportadas en nuestro estudio (17.1%).

Referente a los resultados obtenidos por grupos de rinitis alérgica, asma y rinitis alérgica más asma, los porcentajes obtenidos para el grupo de rinitis alérgica son muy similares a los encontrados en la revisión de la totalidad del grupo, a diferencia de los porcentajes obtenidos con los grupos de asma y rinitis alérgica más asma. Esto puede deberse a que la cantidad de pacientes con solo rinitis alérgica era más similar a la totalidad de los pacientes con alergia respiratoria, y la cantidad de pacientes en los grupos de asma y rinitis alérgica más asma era más limitada.

Se concluye que la prevalencia de sensibilización a hongos en las pruebas cutáneas fue de 17.1%, y el hongo más prevalente *A. alternata* con 5.5%. Los límites de edad con mayor prevalencia fueron los de 0-10 años, con 6.7%. Comparados con la prevalencia mundial y los estudios de Argentina y Colombia citados, nuestra prevalencia es mayor que en ellos, diferente a la encontrada en Perú y los demás trabajos efectuados en el centro, sur y occidente del país.

## Agradecimientos

Los autores declaran no haber tenido conflicto de intereses. Los costos generados para la conducción de este estudio fueron cubiertos con recursos propios de nuestra institución.

## REFERENCIAS

1. Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. Arch Bronconeumol. 2005;41(10):569-78.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). Allergy. 2008;63(86):8-160.
3. Subbarao P MD MSc, Mandhane PJ MD PhD, Sears MR MB ChB. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ. 2009;181(9):E181-90.
4. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. BMJ. 2002;325(7361):411-4.
5. Guidelines on Assessment and Remediation of Fungi in Indoor Environments. New York City Department of Health and Mental Hygiene, 2008 <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/epi/epi-mold-guidelines.pdf>
6. Rodríguez-Orozco AE, Moreno-Chimal K, Méndez-López TT, et al. Prevalencia comparada de sensibilización a géneros de hongos alergénicos en pacientes con alergias respiratorias provenientes de Michoacán y Altos de Jalisco-León, Gto., años 2004-2006 vs 2007-2009. Rev Mex Micol. 2010;32:1-9.
7. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Hernández-Colín DD, et al. Prevalencias de sensibilización a alérgenos más comunes en adultos mayores del Occidente de México. Rev Alergia Mex. 2012;59(3):131-8.
8. Valero A, Pereira C, Loureiro C, et al. Interrelationship Between Skin Sensitization, Rhinitis, and Asthma in Patients With Allergic Rhinitis: A Study of Spain and Portugal. J Invest Allergol Clin Immunol 2009;19(3):167-72.
9. Díaz-Rodríguez A, Fabré-Ortiz DE, Coutin-Mariel G, et al. La sensibilización a hongos ambientales y su relación con enfermedades atópicas en escolares. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2010; 26(4):647-55.
10. Pendino P MD, Agüero C MD, Cavagnero Paola MD, et al. Aeroallergen Sensitization in Wheezing Children From Rosario, Argentina. World Allergy Organ J. 2011; 4:159-63.
11. Ortega-López MC, De-la-Hoz JA, León DA, et al. Prevalencia de sensibilización en pacientes pediátricos con sospecha o diagnóstico de enfermedad alérgica. Estudio PRESPPE-NAL1. Med Bogota Colomb. 2014;36(3):234-46.

12. Sánchez-Caraballo J, Díez-Zuluaga S, Cardona-Villa R. Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. *Rev Alergia Mex.* 2012;59(3):139-147.
13. Tincopa A L, Gudiel H A, Gudiel H J, et al. Sensibilización a neuroalergenos en niños con rinitis alérgica en Lima Norte. *Rev Peru Pediatr.* 2004;6-11-
14. Bartra-Tomás, J. Mapa fúngico y estudio multicéntrico de sensibilización a hongos en Cataluña. *Alergología e Inmunología Clínica.* 2003 18:106-11.
15. Bedolla-Barajas M, Hernández-Colín DD. Sensibilización a aeroalergenos en sujetos con rinitis alérgica que viven en la zona metropolitana de Guadalajara. *Rev Alerg Mex.* 2010;57(2):50-6.
16. Baptistella E, Maniglia S, Malucelli DA, et al. Allergen-Specific Immunotherapy in Patients 55 Years and Older: Results and Review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2013;17:375-9.
17. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014;69:17-27.
18. Beezhold DH, Green BJ, Blachere FM, et al. Prevalence of allergic sensitization to indoor fungi in West Virginia. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(1):29-34.
19. Balenga NA, Klichinsky M, Xie Z, et al. A fungal protease allergen provokes airway hyper-responsiveness in asthma. *Nat Commun.* 2015;13;6:6763
20. Apter AJ MD MSc MA. Advances in adult asthma diagnosis and treatment in 2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:46-53.
21. Toppila-Salmi S, Huhtala H, Karjalainen J, et al. Sensitization pattern affects the asthma risk in Finnish adult population. *Allergy.* 2015 Sep;70(9):1112-20.
22. Muñoz-del-Castillo F, Jurado-Ramos A, Soler R, et al. Fungal Sensitization in Nasal Polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(1):6-12.
23. Gergen PJ MD MPH, Turkeltaub PC MD, Kovar MG DrPH. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: Results from the second National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80(5):669-79.

# Prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria

Sandra Nora González-Díaz,<sup>1</sup> Alfredo Arias-Cruz,<sup>1</sup> Jesús Arturo Ibarra-Chávez,<sup>2</sup> Bárbara Elizondo-Villarreal,<sup>1</sup> Dulce María Rivero-Arias,<sup>1</sup> María del Rocío Salinas-Díaz<sup>2</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** como parte de la etiología de la alergia respiratoria está la genética, los factores prenatales y la sensibilidad a diversos aeroalérgenos, entre estos los hongos. Existe relación entre la sensibilización a hongos en pruebas cutáneas, la patogénesis y el agravamiento de la alergia. En México hay poca bibliografía en relación a la sensibilización a hongos y en el norte del país no existen datos publicados a este respecto.

**OBJETIVO:** evaluar la prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria y pruebas cutáneas para aeroalérgenos; determinar el hongo más prevalente, la prevalencia de sensibilización a cada especie de hongo por año y evaluar la prevalencia de sensibilización a hongos por edades.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio transversal, observacional y descriptivo efectuado del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014 en pacientes atendidos en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica (Monterrey, NL, México). Se revisó una base de datos de pacientes a quienes se realizaron pruebas cutáneas, se valoró la sensibilización a seis especies de hongos. Se realizaron tablas de captura de datos y análisis estadístico.

**RESULTADOS:** la prevalencia de sensibilización a hongos en 4880 pruebas cutáneas practicadas a igual número de pacientes con alergia respiratoria es de 17.1%. La especie de hongo más prevalente fue *Alternaria alternata* con 5.5%. El límite de edad con mayor prevalencia a sensibilización fue el de 0-10 años con 6.7%.

**CONCLUSIÓN:** la prevalencia de sensibilización a hongos fue mayor que la prevalencia mundial reportada, pero menor que la encontrada en los demás estudios efectuados en México.

**PALABRAS CLAVE:** alergia a hongos, sensibilización a hongos, alergia respiratoria, rinitis alérgica, asma.

<sup>1</sup> Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Monterrey, Nuevo León, México

Recibido: 15 de enero 2016

Aceptado: 28 de enero 2016

## Correspondencia

Dr. Alfredo Arias-Cruz

Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica,

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

Av. Madero y Gonzalitos s/n,

64460 Monterrey, Nuevo León, México

Teléfono: 52 (81) 8346 2515.

aarias45@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Ibarra-Chávez JA,

Elizondo-Villarreal B, Rivero-Arias DM, Salinas-Díaz

MR. Prevalencia de sensibilización a hongos en

pacientes con alergia respiratoria. Rev Alerg Méx.

2016 abr-jun;63(2):143-153.

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):143-153.

## Prevalence of sensitization to fungi in patients with respiratory allergy

Sandra Nora González-Díaz,<sup>1</sup> Alfredo Arias-Cruz,<sup>1</sup> Jesús Arturo Ibarra-Chávez,<sup>2</sup> Bárbara Elizondo-Villarreal,<sup>1</sup> Dulce María Rivero-Arias,<sup>1</sup> María del Rocío Salinas-Díaz<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** As part of the etiology of respiratory allergy we have genetics, prenatal factors and sensitivity to various airborne allergens, between these fungi are found. Relationship has been found between sensitization to fungal in skin tests and allergy pathogenesis and aggravation. There is a few literature in Mexico and in the north of the country it is lacking regarding this problem.

**OBJECTIVE:** Assess the prevalence of sensitization to fungi in patients with respiratory allergy in skin tests to airborne allergens; determine the most prevalent fungus and prevalence of sensitization to each species of fungus per year, to assess the prevalence of sensitization to fungi by years.

**MATERIAL AND METHOD:** Cross-sectional, observational and descriptive study conducted from 1 January 2010 to 31 December 2014 in patients treated at the Regional Center of Allergy and Clinical Immunology (Monterrey, Mexico) where we reviewed a database with patients whom performed skin tests, sensitization to 6 species of fungi were evaluated. We performed tables of data capture and statistical analysis.

**RESULTS:** 4880 patients had respiratory allergy, a 17.1% prevalence of sensitization to fungal skin tests was determined. The fungus specie most prevalent was *Alternaria alternata* with 5.5%. The year range with the highest prevalence of sensitization was 0-10 years with a 6.7%

**CONCLUSION:** The prevalence of fungi sensitization was higher than the global prevalence found, but lower than the prevalence found in other researches in Mexico.

**KEYWORDS:** Fungi allergy, fungi sensitization, respiratory allergy, allergic rhinitis, asthma.

<sup>1</sup> Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México

### Correspondence

Dr. Alfredo Arias-Cruz  
Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González  
Av. Madero y Gonzalitos s/n,  
64460 Monterrey, Nuevo León, México  
Teléfono: 52 (81) 8346 2515.  
aarias45@hotmail.com

### ANTECEDENTES

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por tener un origen en el que participan factores genéticos y ambientales.<sup>1</sup> La expresión clínica de estas enfermedades es la generación de res-

puestas de hipersensibilidad mediadas por IgE específica contra alérgenos.<sup>2</sup> La alergia respiratoria es la manifestación más común de atopia e incluye a la rinitis alérgica y al asma alérgica, que con frecuencia coexisten.<sup>3</sup> Los alérgenos más frecuentemente implicados en la etiología

de la alergia respiratoria son los aeroalérgenos intramuros y extramuros, como ácaros del polvo casero, pólenes, cucarachas, epitelio de animales y hongos.<sup>3,4</sup>

Los hongos pueden proliferar casi en cualquier ambiente.<sup>5</sup> Aunque diversos estudios efectuados en otros países han evaluado la prevalencia de la sensibilización a hongos en personas alérgicas, existen pocos reportes a este respecto en México.<sup>6,7</sup> Los resultados de estos diferentes estudios epidemiológicos muestran una gran variabilidad en la prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria. Se ha encontrado una relación entre la sensibilización a hongos, identificada mediante pruebas cutáneas, y la patogénesis y agravamiento de algunas enfermedades alérgicas.<sup>8,9</sup> Además, se ha sugerido que la sensibilización a hongos en adultos es un factor de riesgo para asma grave.<sup>4</sup>

En virtud de la falta de datos epidemiológicos acerca de la sensibilización a hongos en pacientes con rinitis y asma en el norte de México, y de su relación con las características clínicas de esas enfermedades alérgicas, se llevó a cabo este estudio con el propósito de evaluar la prevalencia de sensibilización a hongos en los pacientes con alergia respiratoria atendidos en nuestro centro, así como la asociación de esa sensibilización con ciertas características epidemiológicas y clínicas de la rinitis alérgica y el asma.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, observacional y descriptivo. Se revisó una base de datos del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica que contenía la información de los pacientes a quienes se realizaron pruebas cutáneas entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014. Las pruebas cutáneas se realizaron por el método de prick y el dispositivo utilizado fue el Duotip-

Test®. Se valoró la respuesta a la sensibilización a seis tipos de hongos (*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium chrysogenum*, *Helminthosporium sativum*, *Hormodendrum cladosporioides* y *Rhizopus nigricans*). Para valorar una prueba como positiva se tomó de referencia una roncha mayor o igual a 3 mm de diámetro comparada con el testigo negativo. Todos los resultados se reportaron en milímetros. Del total de pacientes, la base de datos fue depurada para tener a los pacientes con alergia respiratoria que se realizaron pruebas cutáneas en ese periodo, y también se eliminó la información de los pacientes que estuviera incompleta, o que impidiera su uso para fines estadísticos.

Se consideró que los pacientes tenían alergia respiratoria cuando coexistieron rinitis alérgica o asma. Se obtuvo el porcentaje por género y la cantidad de pacientes con resultado positivo en las pruebas cutáneas. También se obtuvo el porcentaje para cada género de este resultado. Se determinó la prevalencia de sensibilización a hongos en el total de pacientes de la base de datos depurada. Se determinó la prevalencia por año y por cada tipo de hongo. Se obtuvo el resultado de la prevalencia de sensibilización a hongos por grupo de edades: 0-10 años, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 y mayores de 60 años. Estos mismos parámetros obtenidos para el total de pacientes con alergia respiratoria se consiguieron para los grupos de pacientes con sólo rinitis alérgica, asma y el grupo rinitis alérgica más asma.

Posteriormente se analizó la información y formularon gráficas respecto de los objetivos del estudio con el programa *Excel* 2013 para Windows 8.

## RESULTADOS

Se realizaron pruebas cutáneas a 5346 pacientes y se eliminaron 466 debido al mal llenado del formato de la base de datos del centro o

porque no tenían alergia respiratoria. De los 4880 pacientes que quedaron, 2475 eran del género femenino (50.7%) y 2405 del masculino (49.3%). De esos 4880 pacientes, 833 obtuvieron un resultado positivo para al menos un tipo de hongo, de los que 424 (50.9%) eran mujeres y 409 (49.1%) hombres.

La prevalencia de sensibilización a hongos calculada fue de 17.1%.

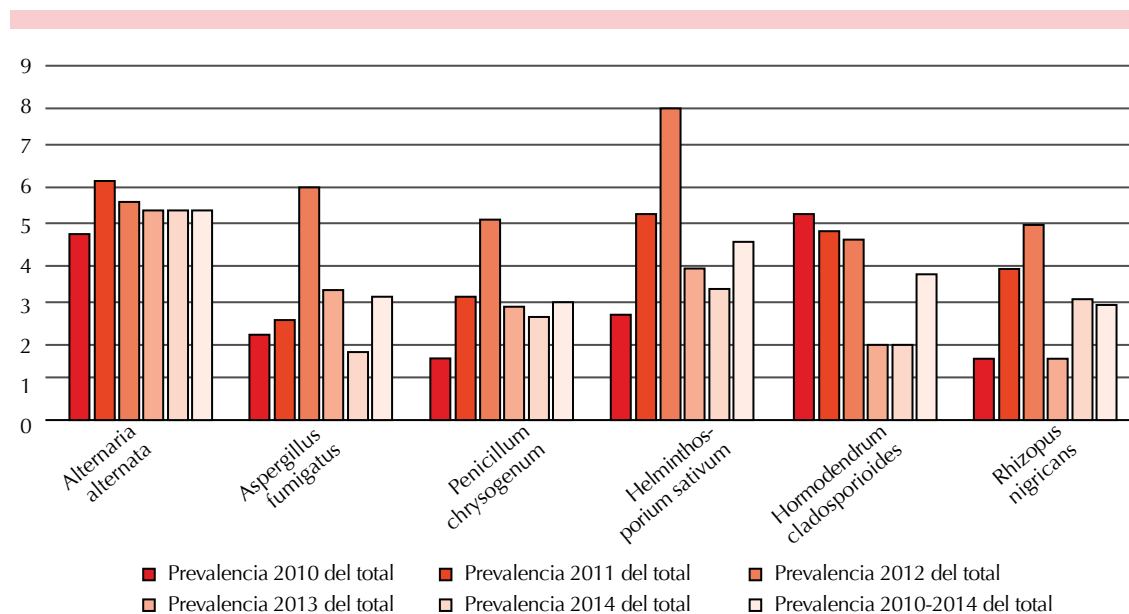
La prevalencia por año y tipo de hongo se muestran en el Cuadro 1 y la Figura 1.

En la Figura 1 se observa la prevalencia más alta en 2010 para *H. cladosporioides* con 5.5%, en 2011, 2013 y 2014 para *A. alternata* con 6.3%, 5.5% y 5.3%, respectivamente, y en 2012 el más alto fue *H. sativum* con 8.3%. La prevalencia más alta a lo largo del periodo de estudio fue para *A. alternata* con 5.5%.

Por lo que se refiere a la distribución por edades, la prevalencia más alta encontrada para los límites de edad fue en el grupo de entre 0 a 10 años con 6.7%; los demás resultados se encuentran en la Figura 2.

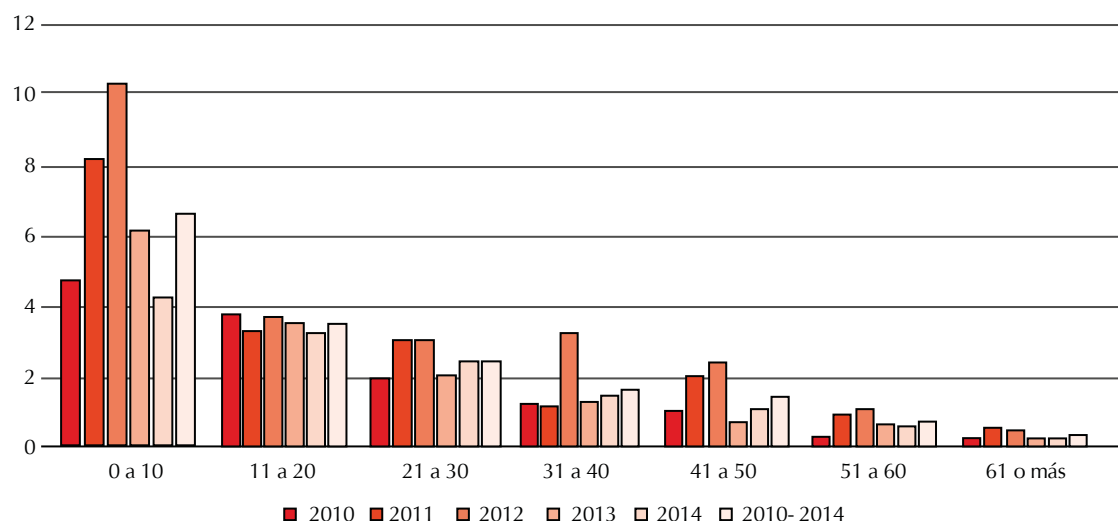
**Cuadro 1.** Prevalencia (%) por año

Hongo/año	2010	2011	2012	2013	2014	2010-2014
<i>A. alternata</i>	4.9	6.3	5.4	5.5	5.3	5.5
<i>A. fumigatus</i>	2.3	2.4	6.2	3.2	1.7	3.2
<i>P. chrysogenum</i>	1.5	3.4	5.2	2.9	2.9	3.1
<i>H. sativum</i>	2.8	5.5	8.3	4.0	3.6	4.8
<i>H. cladosporioides</i>	5.5	5.1	4.8	2.0	2.0	3.8
<i>R. nigricans</i>	1.6	3.8	4.9	1.7	3.3	3.0



**Figura 1.** Prevalencia por año.





**Figura 2.** Prevalencia por edades.

En cuanto a las enfermedades alérgicas respiratorias, la prevalencia de sensibilización a hongos en el grupo de pacientes con sólo rinitis alérgica fue de 16.5%; en 2121 del género femenino (51.1%). La prevalencia por año y tipo de hongo se muestran en el Cuadro 2 y la Figura 3.

En la Figura 3 se observa la prevalencia más alta en 2010 de *H. cladosporioides* con 5.1%, en 2011, 2013 y 2014 para *A. alternata* 5.5, 5.3 y 5.0%, respectivamente, y en 2012 el más alto fue *H. sativum* con 8.9%. La prevalencia más alta a lo largo del periodo de estudio para los pacientes con rinitis alérgica es para *A. alternata* con 5.2%.

Por lo que se refiere a la distribución por edades, la prevalencia más alta encontrada para los límites de edad fue para el grupo de 0 a 10 años con 6.2%, los demás resultados están en la Figura 4.

Los pacientes con asma tuvieron una prevalencia de 13.5% y de ellos 39.1% correspondió al género femenino. La prevalencia por año y tipo de hongo se muestra en el Cuadro 3.

En cuanto a la distribución por edades, la prevalencia más alta se observó en los niños menores de 11 años (5.3%). Cuadro 4

**Cuadro 2.** Prevalencia por año (%) de sensibilización a hongos en rinitis alérgica

Hongo/año	2010	2011	2012	2013	2014	2010-2014
<i>A. alternata</i>	4.9	5.5	5.5	5.3	5.0	5.2
<i>A. fumigatus</i>	2.3	2.7	5.5	3.3	1.9	3.1
<i>P. chrysogenum</i>	1.3	3.2	5.1	3.1	2.1	3.1
<i>H. sativum</i>	2.7	4.6	8.9	3.7	3.6	4.6
<i>H. cladosporioides</i>	5.1	5.0	5.0	1.9	2.0	3.8
<i>R. nigricans</i>	1.9	4.2	5.1	1.4	3.0	3.1

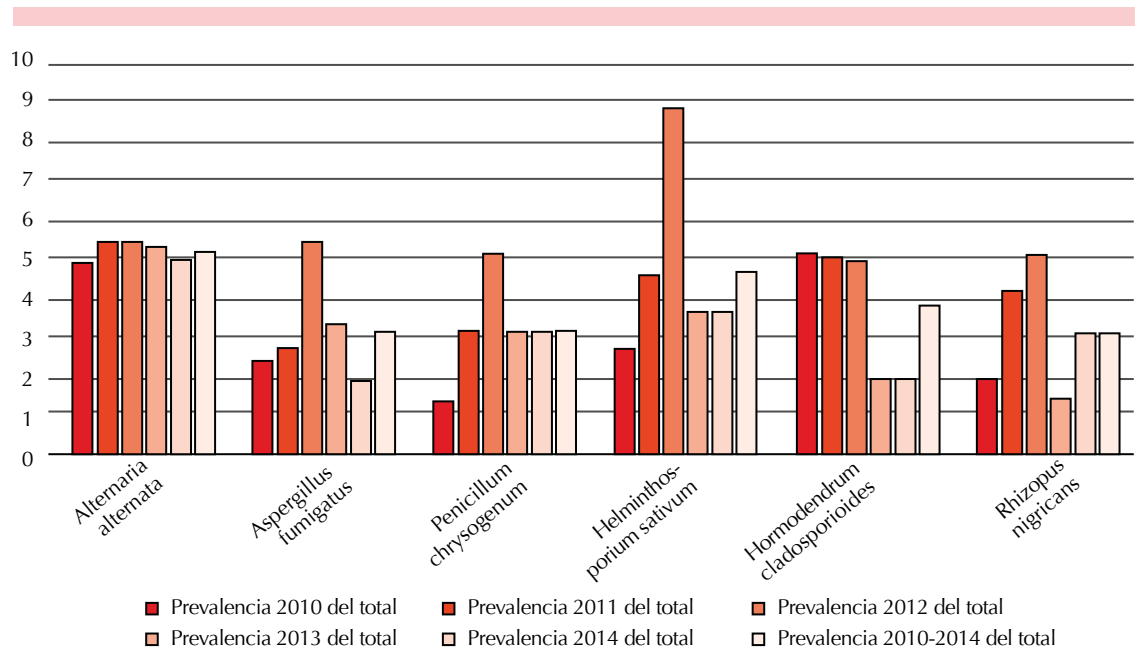


Figura 3. Prevalencia por año en rinitis alérgica.

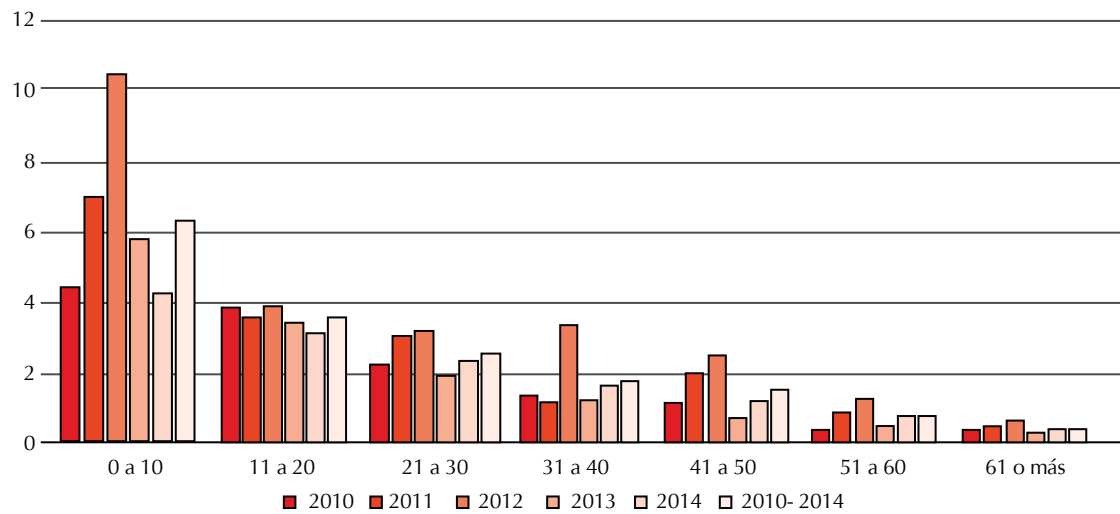


Figura 4. Prevalencia por edades en rinitis alérgica.

Los pacientes con rinitis alérgica y asma tuvieron una prevalencia de sensibilización a hongos de 21.5%; de estos pacientes con rinitis alérgica y

asma, el 42.5% fueron mujeres. La prevalencia por año y tipo de hongo está en el Cuadro 5 y la Figura 5.

**Cuadro 3.** Prevalencia por año de sensibilización a hongos en asma

Hongo/año	2010	2011	2012	2013	2014	2010-2014
<i>A. alternata</i>	3.8	8	16.7	5.7	3.0	6.5
<i>A. fumigatus</i>	0	0	8.3	2.9	0	1.7
<i>P. chrysogenum</i>	0	8	0	0	0	1.2
<i>H. sativum</i>	0	8	0	0	0	1.2
<i>H. cladosporioides</i>	7.5	0	8.3	0	3.0	4.1
<i>R. nigricans</i>	0	0	0	0	9.1	1.8

**Cuadro 4.** Prevalencia de asma (%) por año según grupo de edad

Año/edad	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 o más
2010	5.7	1.9	1.9	0	0	0	0
2011	4	4	4	4	0	0	4
2012	8.3	0	8.3	0	4.2	0	0
2013	2.9	0	0	2.9	0	0	2.9
2014	6.1	6.1	3	0	0	0	0
2010-2014	5.3	2.4	2.9	1.2	0.6	0	1.2

**Cuadro 5.** Prevalencia (%) por año de sensibilización a hongos en rinitis alérgica + asma

Hongo/año	2010	2011	2012	2013	2014	2010-2014
<i>A. alternata</i>	5.8	12.1	2.9	6.4	10.4	7.2
<i>A. fumigatus</i>	2.9	1.0	11.8	2.8	1.3	3.9
<i>P. chrysogenum</i>	2.9	4.0	6.9	2.8	1.3	3.6
<i>H. sativum</i>	5.1	11.1	4.9	7.1	5.2	6.6
<i>H. cladosporioides</i>	7.2	7.1	2.0	2.8	1.3	4.3
<i>R. nigricans</i>	0.7	2.0	3.9	3.5	3.9	2.7

Referente a la distribución por edades, la prevalencia encontrada más alta se observó en los niños menores de 11 años (10.1%). Figura 6.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de sensibilización a hongos mediante pruebas cutáneas de nuestro estudio fue de 17.1%, porcentaje mayor al encontrado por Pendino y su grupo en Argentina, quienes reportan 8%.<sup>10</sup> Esto puede deberse a la mayor cantidad de alérgenos que se aplican en nuestro centro (6), en comparación con los 3 que se aplicaron en el estudio argentino (*A. alternata*, *Cladosporium herbarum*, *A. fumigatus*). El hongo

más prevalente en el estudio de Pendino fue *A. alternata*<sup>10</sup> con 4%, similar al 5.5% de nuestro estudio. No hubo evidencia de sensibilización a *A. fumigatus*, dato que difiere de lo encontrado por nosotros: 3.2%.

En otro estudio efectuado en Colombia Ortega-López MC y sus colaboradores valoraron la sensibilización a tres hongos (*C. albicans*, *Aspergillus* y *A. alternata*) con prevalencia de 11.5%,<sup>11</sup> menor a la de nuestro estudio.

Sánchez-Caraballo y sus coautores, en Colombia evaluaron la sensibilización a cinco hongos (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Candida*, *C. herbarum* y

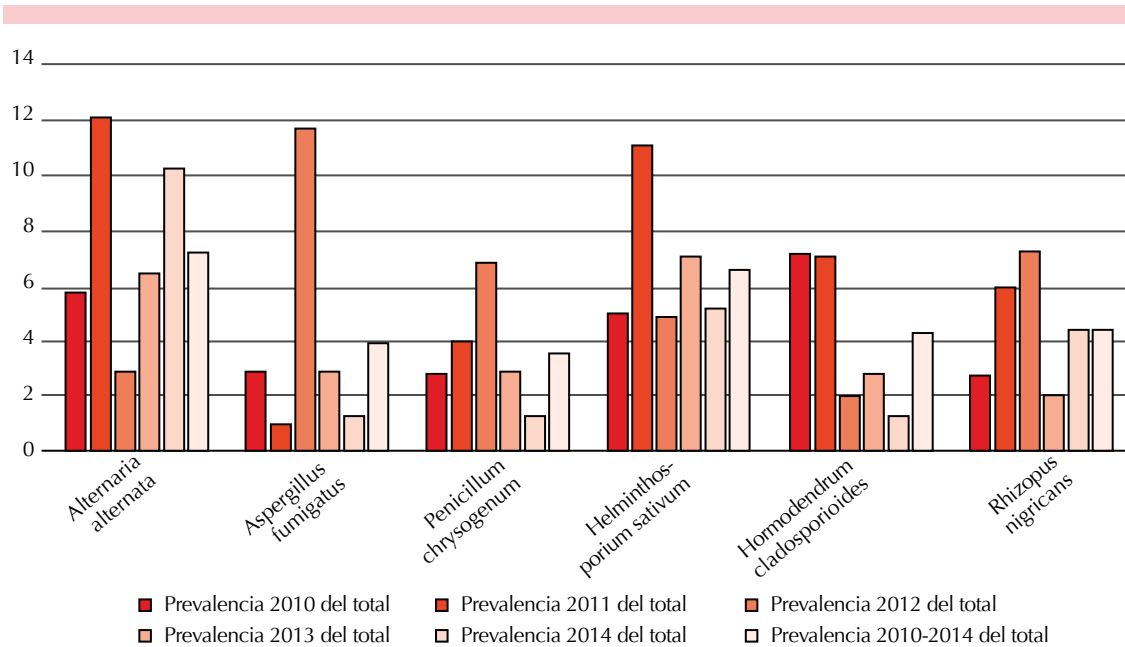


Figura 5. Prevalencia por año en rinitis alérgica+asma.

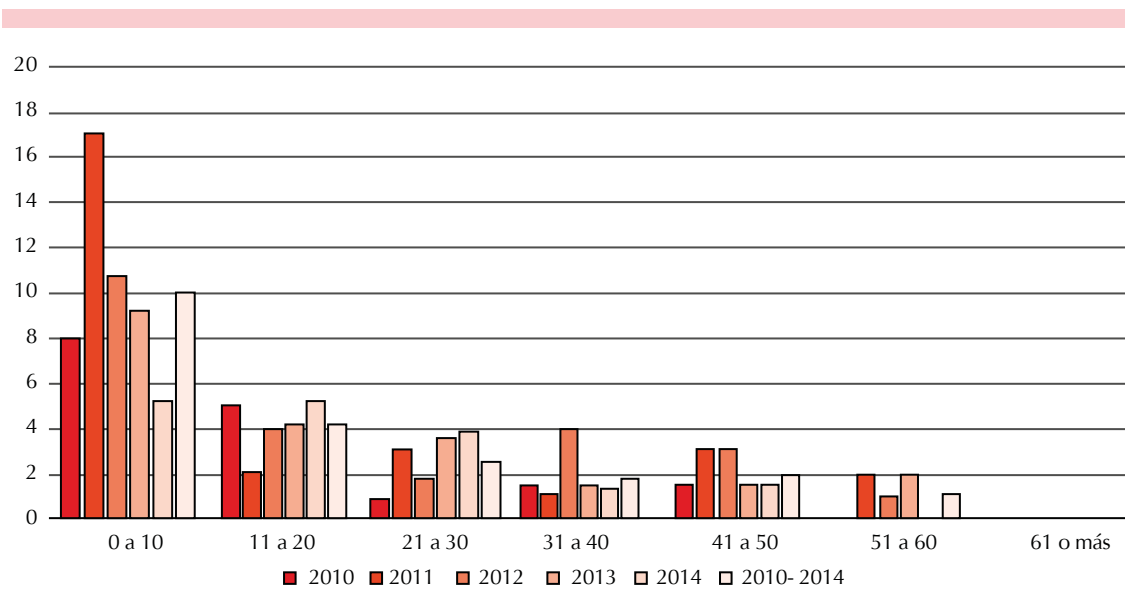


Figura 6. Prevalencia por edades en rinitis alérgica+asma.

*Trichophyton*). En ese estudio se observó una prevalencia de 5.4%,<sup>12</sup> menor que la encontrada en el

nuestro, e incluso inferior a la mitad de la reportada en el estudio de Ortega-López. A diferencia de los

resultados de nuestro estudio, Sánchez-Carballo reportó un porcentaje de sensibilización de 3.3% y 1.5% respectivamente para *Alternaria* y *Aspergillus*.<sup>12</sup>

El estudio de Tincopa y su grupo efectuado en Lima, Perú, consistente en la aplicación de pruebas cutáneas para diversos alérgenos incluyó 5 hongos: *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* y *Trichophyton*, y reportaron que la sensibilización a *Alternaria* fue de 28.5% en niños menores de 3 años, similar al 25.6% en mayores de 3 años.<sup>13</sup> Estos porcentajes son superiores a los obtenidos por nuestro equipo. En cuanto a la sensibilización a *Aspergillus* fue de 23.1%, igualmente muy por arriba de la encontrada en este estudio (3.2%).

Referente a lo publicado por Bedolla y colaboradores, en el Occidente de México, el hongo más prevalente fue *C. albicans* con 16.7%, seguido por *A. alternata* con 6.7% y *A. fumigatus* con 3.3%.<sup>7</sup> Estos datos pueden correlacionarse con los de nuestro estudio, pues las prevalencias encontradas para *Alternaria* y *Aspergillus* son similares, aunque se desconoce la prevalencia de sensibilización a *C. albicans*. Los porcentajes pudieran ser similares, sobre todo para *Aspergillus* en virtud de la mayor cercanía entre las ciudades mexicanas comparadas con las de otros países.

Los resultados obtenidos por Rodríguez-Orozco y su grupo demuestran un porcentaje de sensibilización fúngica en las pruebas cutáneas de 29.9%<sup>6</sup> en Michoacán, porcentaje de casi el doble al reportado en este estudio y en la región de Jalisco y Guanajuato, con una prevalencia de sensibilización de 72% para algún tipo de hongo,<sup>6</sup> lo que es mucho mayor al 17.1% encontrado en el actual estudio. Esto puede deberse a la diferencia climatológica entre el norte y el sur y occidente del país. El sur y occidente son más húmedos y con temperatura media más baja que el noreste mexicano; la concentración de esporas de hongos en el ambiente suele va-

riar dependiendo de diversos factores, como la temperatura del ambiente y la humedad.<sup>14</sup> Entre los géneros de hongos más frecuentes en el estudio de Rodríguez-Orozco y colaboradores se encontraron: *Alternaria* (35.5%), *Mucor* (24.1%), *Aspergillus* (23.3%), *Hormodendrum* (23.2%), *Helminthosporium* (20.6%) y *Candida* (18.9%).<sup>6</sup> Fue mucho más prevalente la sensibilización a estos que la referida por nuestro estudio, debiéndose también, quizá, al diferente clima de las regiones.

Otro estudio en el occidente de México, realizado también por Bedolla y su equipo, en el que a diferencia del anterior tomó como muestra a pacientes mayores de 16 años; reportaron que la sensibilización a hongos fue de 23.1%,<sup>15</sup> porcentaje poco mayor al encontrado por nosotros (17.1%). El hongo más prevalente en su estudio fue *Candida* seguido por *Alternaria*,<sup>15</sup> congruente con el estudio en adultos mayores.

La diferencia entre las prevalencias encontradas en el estudio de Bedolla y su equipo efectuado en adultos mayores y el de Rodríguez-Orozco y colaboradores podría explicarse debido a que el primero se realizó tomando como base pacientes de 60 años o más y el de Rodríguez-Orozco no. La edad es un factor que contribuye a la respuesta inmune porque con el paso de los años el sistema inmunológico sufre cambios morfológicos y funcionales,<sup>16</sup> lo que se relaciona con nuestros resultados de prevalencia en edades, donde el grupo de 0 a 10 años tuvo 6.7% comparado con 0.4% del grupo de 60 años o más. Aunado a estos cambios morfológicos se tiene la marcha atópica, que es la historia natural de las manifestaciones atópicas, casi siempre iniciada con dermatitis atópica, seguida de otras enfermedades alérgicas,<sup>17</sup> lo que apoyaría el hallazgo de la mayor prevalencia en los grupos de menor edad.

Se ha encontrado que la sensibilización a hongos es común en países industrializados.<sup>18</sup>

Los hongos ubicuos, típicamente *Aspergillus*, se asocian con sensibilización mediada por la IgE.<sup>19</sup> Se ha observado que los síntomas de asma se relacionan con la existencia de *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Alternaria*.<sup>20,21</sup> Se ha reportado mayor prevalencia de sensibilización a *A. alternata* en pacientes asmáticos comparados con los no asmáticos.<sup>11</sup> También se vinculan con otras enfermedades alérgicas, como la rinitis alérgica, donde los géneros de hongos más asociados son *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium*, entre otros.<sup>22</sup> A pesar de esto, se desconoce hasta el momento la contribución que hacen los alérgenos de los hongos al total de enfermos con asma o rinitis alérgica, o ambas.<sup>6</sup>

Por lo que se refiere a la sensibilización a hongos en el entorno mundial, Gergen y colaboradores reportaron una prevalencia de 3 a 10%,<sup>23</sup> cifras por debajo de las reportadas en nuestro estudio (17.1%).

Referente a los resultados obtenidos por grupos de rinitis alérgica, asma y rinitis alérgica más asma, los porcentajes obtenidos para el grupo de rinitis alérgica son muy similares a los encontrados en la revisión de la totalidad del grupo, a diferencia de los porcentajes obtenidos con los grupos de asma y rinitis alérgica más asma. Esto puede deberse a que la cantidad de pacientes con solo rinitis alérgica era más similar a la totalidad de los pacientes con alergia respiratoria, y la cantidad de pacientes en los grupos de asma y rinitis alérgica más asma era más limitada.

Se concluye que la prevalencia de sensibilización a hongos en las pruebas cutáneas fue de 17.1%, y el hongo más prevalente *A. alternata* con 5.5%. Los límites de edad con mayor prevalencia fueron los de 0-10 años, con 6.7%. Comparados con la prevalencia mundial y los estudios de Argentina y Colombia citados, nuestra prevalencia es mayor que en ellos, diferente a la encontrada en Perú y los demás trabajos efectuados en el centro, sur y occidente del país.

## Agradecimientos

Los autores declaran no haber tenido conflicto de intereses. Los costos generados para la conducción de este estudio fueron cubiertos con recursos propios de nuestra institución.

## REFERENCIAS

1. Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. Arch Bronconeumol. 2005;41(10):569-78.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). Allergy. 2008;63(86):8-160.
3. Subbarao P MD MSc, Mandhane PJ MD PhD, Sears MR MB ChB. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ. 2009;181(9):E181-90.
4. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. BMJ. 2002;325(7361):411-4.
5. Guidelines on Assessment and Remediation of Fungi in Indoor Environments. New York City Department of Health and Mental Hygiene, 2008 <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/epi/epi-mold-guidelines.pdf>
6. Rodríguez-Orozco AE, Moreno-Chimal K, Méndez-López TT, et al. Prevalencia comparada de sensibilización a géneros de hongos alergénicos en pacientes con alergias respiratorias provenientes de Michoacán y Altos de Jalisco-León, Gto., años 2004-2006 vs 2007-2009. Rev Mex Micol. 2010;32:1-9.
7. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Hernández-Colín DD, et al. Prevalencias de sensibilización a alérgenos más comunes en adultos mayores del Occidente de México. Rev Alergia Mex. 2012;59(3):131-8.
8. Valero A, Pereira C, Loureiro C, et al. Interrelationship Between Skin Sensitization, Rhinitis, and Asthma in Patients With Allergic Rhinitis: A Study of Spain and Portugal. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(3):167-72.
9. Díaz-Rodríguez A, Fabrè-Ortiz DE, Coutin-Mariel G, et al. La sensibilización a hongos ambientales y su relación con enfermedades atópicas en escolares. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2010; 26(4):647-55.
10. Pendino P MD, Agüero C MD, Cavagnero Paola MD, et al. Aeroallergen Sensitization in Wheezing Children From Rosario, Argentina. World Allergy Organ J. 2011; 4:159-63.
11. Ortega-López MC, De-la-Hoz JA, León DA, et al. Prevalencia de sensibilización en pacientes pediátricos con sospecha o diagnóstico de enfermedad alérgica. Estudio PRESPPE-NAL1. Med Bogota Colomb. 2014;36(3):234-46.



12. Sánchez-Caraballo J, Díez-Zuluaga S, Cardona-Villa R. Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. *Rev Alergia Mex.* 2012;59(3):139-147.
13. Tincopa A L, Gudiel H A, Gudiel H J, et al. Sensibilización a neumoalergenos en niños con rinitis alérgica en Lima Norte. *Rev Peru Pediatr.* 2004;6-11-
14. Bartra-Tomás, J. Mapa fúngico y estudio multicéntrico de sensibilización a hongos en Cataluña. *Alergología e Inmunología Clínica.* 2003 18:106-11.
15. Bedolla-Barajas M, Hernández-Colín DD. Sensibilización a aeroalergenos en sujetos con rinitis alérgica que viven en la zona metropolitana de Guadalajara. *Rev Alerg Mex.* 2010;57(2):50-6.
16. Baptistella E, Maniglia S, Malucelli DA, et al. Allergen-Specific Immunotherapy in Patients 55 Years and Older: Results and Review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2013;17:375-9.
17. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014;69:17-27.
18. Beezhold DH, Green BJ, Blachere FM, et al. Prevalence of allergic sensitization to indoor fungi in West Virginia. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(1):29-34.
19. Balenga NA, Klichinsky M, Xie Z, et al. A fungal protease allergen provokes airway hyper-responsiveness in asthma. *Nat Commun.* 2015;13;6:6763
20. Apter AJ MD MSc MA. Advances in adult asthma diagnosis and treatment in 2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:46-53.
21. Toppila-Salmi S, Huhtala H, Karjalainen J, et al. Sensitization pattern affects the asthma risk in Finnish adult population. *Allergy.* 2015 Sep;70(9):1112-20.
22. Muñoz-del-Castillo F, Jurado-Ramos A, Soler R, et al. Fungal Sensitization in Nasal Polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(1):6-12.
23. Gergen PJ MD MPH, Turkeltaub PC MD, Kovar MG DrPH. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: Results from the second National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80(5):669-79.

# Prevalencia de sensibilización al látex mediante prueba cutánea (*prick test*) en pacientes con malformaciones genitourinarias con más de tres intervenciones quirúrgicas

Ana Paola Macías-Robles,<sup>1</sup> Ana Rocío Morán-Mendoza<sup>2</sup>

## Resumen

**INTRODUCCIÓN:** la alergia al látex tiene alta prevalencia en grupos de riesgo conocidos, especialmente en pacientes con espina bífida, malformaciones urinarias y ortopédicas con múltiples cirugías. En México no se cuenta con suficientes estudios que reporten la prevalencia y factores de riesgo asociados.

**OBJETIVO:** determinar la prevalencia de sensibilización al látex mediante prueba de *prick* con extracto de látex en pacientes con malformaciones genitourinarias y más de tres cirugías en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, así como los factores asociados.

**RESULTADOS:** la prevalencia encontrada fue de 30.7% y los factores de riesgo asociados: atopia personal ( $p=0.047$ ), antecedente de reacción previa con productos con látex ( $p=0.003$ ), específicamente con globos ( $p=0.000$ ) y guantes ( $p=0.002$ ). No hubo asociación entre el número de cirugías e intervenciones quirúrgicas a edades tempranas, tampoco con concentraciones elevadas de IgE sérica total. Tuvieron reacción cruzada a frutas-látex 25% de los pacientes, los alimentos asociados fueron: aguacate, papaya, fresa y kiwi.

**CONCLUSIÓN:** la prevalencia de sensibilización al látex es alta en los grupos de riesgo, sobre todo con antecedente de atopia, por lo que es importante que el personal de salud identifique a estos pacientes a fin de implementar oportunamente las medidas de prevención primaria y secundaria; evitar efectos severos potencialmente mortales, como la anafilaxia, para disminuir la morbilidad y la mortalidad y los costos sanitarios.

**PALABRAS CLAVE:** sensibilización a látex, alergia, prueba de PRICK, atopia, cirugías.

<sup>1</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 2 de octubre 2015

Aceptado: 22 de febrero 2016

## Correspondencia

Ana Paola Macías-Robles  
Santa Elena 2317, Guadalajara, Jalisco.  
paola\_mar@hotmai.com

## Este artículo debe citarse como

Macías-Robles AP, Morán-Mendoza AR. Prevalencia de sensibilización al látex mediante prueba cutánea (*prick test*) en pacientes con malformaciones genitourinarias con más de tres intervenciones quirúrgicas. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun;63(2):154-162.

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):154-162.

## Latex sensitization prevalence through PRICK test in patients with genitourinary malformations and more than 3 surgeries

Ana Paola Macías-Robles,<sup>1</sup> Ana Rocío Morán-Mendoza<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Latex allergy is a public health issue. It presents elevated prevalence in known risk groups, especially in those patients with spine bifida condition, urinal malformation and for those with orthopedic problems - multiple surgeries. Health Services in Mexico do not have the enough studies about prevalence and risk associated to latex allergy.

**OBJECTIVE:** Determine latex sensitization prevalence through PRICK test in patients with genitourinary malformations and more than 3 surgeries in UMAE pediatric CMNO unit, considering too related factors.

**MATERIAL AND METHOD:** Estudio transversal analítico y descriptivo, que incluyó hombres y mujeres de 1 a 16 años, con malformaciones genitourinarias y más de tres cirugías. Se aplicó una encuesta para conocer factores de riesgo asociados y se realizó prueba cutánea por punción con extracto de látex, control positivo y negativo, se midieron niveles séricos de IgE total y eosinófilos en sangre periférica.

**RESULTS:** The study exposed prevalence of 30.72%. Related to associated factors as follows: atopy ( $p=0.047$ ), previous antecedent reaction to latex products ( $p=0.003$ ) specific for balloons ( $p=0.000$ ) and gloves ( $p=0.002$ ).

There was not association related to amount of surgeries and surgical interventions on early age, either for high levels of total serum IgE.

**CONCLUSION:** Prevalence to latex sensitization is high in risk groups. Especially in those with atopy thereby is important for health personal to identify these patients in order to implement on time the preventive primary/secondary measures. With these actions potential mortal risks like anaphylaxis will be avoided. This will decrease sanitary costs and mortality.

**KEYWORDS:** Latex sensitization, allergy, PRICK test, atopy, surgeries.

<sup>1</sup>Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup>Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

### Correspondence

Ana Paola Macías-Robles  
Santa Elena 2317, Guadalajara, Jalisco.  
paola\_maro@hotmail.com

### ANTECEDENTES

El látex se obtiene a partir de la savia lechosa del árbol del caucho *Hevea brasiliensis*; existen más de 4000 productos que contienen látex,

utilizados en el hogar y en el medio hospitalario.<sup>1</sup> La Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) reconoce 15 alérgenos del látex (Hev b1-Hev b 15). Los alérgenos al látex de mayor importancia clínica son Hev b 1 y Hev

b 3 en pacientes pediátricos con espina bífida, alteraciones genitourinarias y Hev b5, Hev b 6 y Hev b 13 en trabajadores de la salud.<sup>2</sup>

La alergia al látex constituye hoy en día un problema médico común. La primera descripción de hipersensibilidad inmediata por látex se realizó en Alemania en 1927,<sup>3</sup> la siguiente apareció en 1979,<sup>4</sup> y fue a finales del decenio de 1980 y coincidiendo con las recomendaciones internacionales para evitar el contagio del VIH y otras enfermedades infecciosas que implicaron un gran aumento en la utilización de guantes, cuando la alergia al látex tuvo un incremento importante. Si bien la alergia a látex ha decaído en Estados Unidos en los últimos años, de 150,000 a 1'000,000 de trabajadores de la salud, cerca de 15 millones de personas en el mundo aún sufren alergia al látex.<sup>5</sup>

La alergia al látex es un problema de salud pública en pacientes de riesgo. Aunque en la actualidad la alergia al látex se reconoce como poco frecuente 1 a 2% de la población en general, aún existen grupos de riesgo bien diferenciados.

Entre los profesionales de la salud, el riesgo de alergia al látex varía de 2.5 a 25% según los autores, variabilidad que puede deberse a la población estudiada, al país donde se efectuó y al método aplicado para diagnosticar la alergia a látex. El riesgo de alergia al látex entre otros profesionales varía en función de la frecuencia e intensidad de la exposición; la probabilidad es mayor entre los que trabajan en los quirófanos, donde la exposición al látex es muy superior (10.7%) frente al 2% registrado entre los que ejercen en otras áreas del hospital.<sup>6</sup>

Otro grupo importante son los niños con espina bífida o con anomalías urogenitales que requieren múltiples intervenciones quirúrgicas y colocación de sondas, que se encuentran a

permanencia o sondeo intermitente por lo que el riesgo de alergia al látex es mayor que el de la población en general. La prevalencia en este grupo varía entre 32.6% en estudios que utilizan pruebas cutáneas y entre 34-72% en los basados en pruebas serológicas. Los principales factores de riesgo son los antecedentes atópicos y el número de intervenciones quirúrgicas. El riesgo es mayor cuando hay intervenciones quirúrgicas en los primeros días de vida.<sup>7</sup>

Otros grupos de riesgo son los pacientes alérgicos a alimentos de origen vegetal o con síndrome látex-frutas, que se caracterizan por la reacción cruzada entre los alérgenos del látex con los de algunas frutas, sobre todo aguacate, kiwi o castaña. Aproximadamente la mitad de los pacientes alérgicos al látex muestran alergia a determinados alimentos. A su vez, la mitad de estas reacciones a alimentos se manifiestan como anafilaxia sistémica, repartiéndose la otra mitad entre "síndrome de alergia oral", urticaria o angioedema. Los alimentos más comúnmente implicados son: plátano (28%), aguacate (28%), castaña (24%) y kiwi (20%); la proporción varía según el consumo relativo de dichos alimentos en cada zona.<sup>8</sup>

El objetivo de este estudio fue: determinar la prevalencia de sensibilización al látex mediante prueba cutánea (Prick test) en pacientes con malformaciones genitourinarias con tres o más intervenciones quirúrgicas en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente y los factores de riesgo asociados.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal analítico y descriptivo que incluyó hombres y mujeres de 1 a 16 años, derivados de la consulta de Urología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, con malformaciones genitourinarias y más de tres cirugías, al servicio

de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica de septiembre de 2014 a enero de 2015. Se aplicó una encuesta para conocer los factores de riesgo asociados y se aplicó una prueba cutánea por punción con extracto de látex, control positivo y negativo, se midieron las concentraciones séricas de IgE total y eosinófilos en sangre periférica.

La interpretación de las pruebas cutáneas se efectuó de acuerdo con las indicaciones internacionales propuestas por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI). Se excluyeron del estudio los pacientes que hubieran ingerido antihistamínicos 10 días previos a la realización de la prueba, los que se aplicaron esteroide tópico seis semanas previas al estudio, y a los pacientes con inmunodeficiencia concomitante, con dermatosis generalizada y los menores de un año de edad.

Se consideraron pacientes con resultado positivo (sensibilización a látex) los que presentaron al reactivo de extracto de látex un habón de 3 mm o mayor en comparación con el control negativo. Se utilizó extracto Allergomex látex (Abercomex).

Las concentraciones de IgE sérica total se midieron con el método de nefelotomía con reactivos látex N IgE Reagent Siemens y las de eosinófilos con el equipo Adria 120 Hematology System; se procesaron en el laboratorio del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

#### *Consideraciones éticas*

El protocolo se apega a las normas internacionales para la investigación médica en seres humanos promulgados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, enmendada en la 59ª Asamblea celebrada en Seúl, Corea del Sur, en octubre de 2008. Cumple con la normatividad relativa a investigación

#### *Análisis estadístico*

Para las variables cualitativas y cuantitativas se realizaron frecuencias y proporciones. Se utilizó una base de datos en Excel, el análisis de los datos se reunió en el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para Windows

Los resultados se expresaron en porcentajes de frecuencia y en números absolutos. Mediante análisis de  $X^2$  y correlación se evaluó la relación entre los fenotipos y la sensibilización. El valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo. Se compararon los factores de riesgo asociados con los pacientes con prueba de *prick* positiva con la prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes.

## **RESULTADOS**

#### *Características de los pacientes*

Se evaluaron 52 pacientes de los que 35 correspondieron al género masculino (67%) y 17 al femenino (33%); la media de edad fue de 6 años (límites 1 y 16 años). De los pacientes estudiados 16 de 52 (31%) tuvieron prueba de *prick* cutánea positiva con extracto de látex.

En el Cuadro 1 se presentan las características sociodemográficas de los 52 pacientes estudiados.

#### *Resultados de pacientes con prueba cutánea (prick) positiva al látex*

En los pacientes con sensibilización al látex mediante prueba cutánea se encontró:

Género: 13 pacientes (81%) de sexo masculino y 3 (19%) del femenino. Se reportó una mediana de edad de 11 años (mínima 5, máxima 15 años).

Malformaciones genitourinarias: un paciente tuvo alteración renal, otro alteración genital, y 14 alteración vesical y uretral.

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas de los pacientes

Variable	n
Sexo	
• Femenino: n (%)	17 (33%)
• Masculino: n (%)	35 (67%)
Edad años, med (rango)	
• 1-4 n (%)	7 (13%)
• 5-9 n (%)	17 (33%)
• 10- 13 n (%)	17 (33%)
• ≥14 n (%)	11 (21%)
Tipo de alteración genitourinaria	
• Renal n (%)	5 (10%)
• Vesical n (%)	44 (84%)
• Genital n (%)	3 (6%)
No. de intervenciones quirúrgicas, med (rango)	
• 4-8 n (%)	5 (10%)
• 9-13 n (%)	44 (84%)
• ≥14 n (%)	3 (6%)
Edad de Primera Intervención Quirúrgica	
≤ 30 días	29 (56%)
>30 días	23 (44%)

*Intervenciones quirúrgicas*

La media de intervenciones quirúrgicas por paciente fue de 6.5 cirugías. No se encontró asociación estadísticamente significativa y el número elevado de cirugías (p=0.481) tampoco lo fue la edad menor de 30 días a la primera intervención quirúrgica para sensibilización a látex (p= 0.209).

Con antecedente de reacción alérgica a medicamentos se reportaron 6 pacientes (37.5%), los medicamentos reportados fueron: penicilina (dos pacientes), trimetoprima-sulfametoxazol (un paciente), eritromicina (un paciente), ciprofloxacina (un paciente), oxibutinina (un paciente). Sin asociación entre alergia a fármacos y *prick* positivo a látex (p=0.252).

*Antecedente personal de atopia.*

Se encontró asociación con el antecedente personal de atopia (p=0.047), y *prick* positivo. El antecedente de cuadros previos de urticaria

y angioedema (p=0.043) y el antecedente de anafilaxia (p=0.008) sí tuvieron influencia; no así la relación con el antecedente de dermatitis atópica (p= 0.657), ni el antecedente de rinitis o asma (p=0.234) (Cuadro 2).

*Reacción cruzada fruta-látex*

El 25% de los pacientes tuvo reacción cruzada fruta- látex (p = 0.043), que se identificó mediante interrogatorio dirigido. Los alimentos relacionados fueron: aguacate, papaya, pera y kiwi (Cuadro 3).

*Antecedente de reacción adversa con productos con látex*

En 11 pacientes se encontró antecedente de reacción adversa con productos con látex (p=0.003). En este grupo de pacientes las manifestaciones respiratorias fueron significativas (p=0.012). No así las manifestaciones dermatológicas (p=0.548).

**Cuadro 2.** Relación de antecedente de atopia y prueba de PRICK positivo a látex

Variable	n (16)	p
-Antecedente de atopia	10 (62%)	0.047
• Rinitis	0	0.234
• Asma	0	N
• Dermatitis Atópica	3 (19%)	0.657
• Urticaria y Angioedema	4 (25%)	0.043
• Anafilaxia	3 (19%)	0.008

**Cuadro 3.** Relación de reacción cruzada frutas-látex y alimentos asociados

Variable	n (16)	p
<b>Reacción cruzada frutas-látex</b>	4 (25%)	0.043
<b>Alimentos:</b>		
• Aguacate	1 (6%)	0.130
• Papaya	1 (6%)	0.130
• Fresa	1 (6%)	0.130
• Kiwi	1 (6%)	0.130



Los productos con látex con los que hubo reacción fueron globos ( $p=0.000$ ) y guantes ( $p=0.002$ ). (Cuadro 4).

#### Concentraciones séricas de IgE total

La concentración de IgE total según los límites establecidos para edad fue normal en 14 pacientes, y en dos estuvieron elevadas ( $p=0.643$ ). La media reportada fue de 393 UI/mL. En el Cuadro 5 se resumen los factores clínicos asociados con las prueba de *prick* positivas al látex.

## DISCUSIÓN

La alergia al látex es un problema de salud pública en pacientes de grupos de riesgo. El alar-

mante aumento de las reacciones anafilácticas al látex durante las cirugías o procedimientos radiológicos llevó a la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) a publicar una serie de recomendaciones del tema en 1990.<sup>9</sup>

La prevalencia de sensibilización o alergia al látex en niños con espina bífida o con anomalías urogenitales varía entre 32.6% en estudios que utilizan pruebas cutáneas y 34-72% en los basados en pruebas serológicas.<sup>10</sup>

Esta prevalencia varía dependiendo del país, la metodología utilizada y las pruebas para establecer el diagnóstico; van de 6 a 60% en los niños con espina bífida.<sup>11</sup>

**Cuadro 4.** Antecedente de reacción adversa con productos con látex, manifestaciones clínicas y productos asociados

Variable	n (16)	p
-Reacción adversa con productos con látex	11 (69%)	0.003
• Manifestaciones respiratorias n (%)	4 (25%)	0.012
• Manifestaciones dermatológicas n (%)	1 (7%)	0.548
• Anafilaxia n (%)	6 (37%)	0.000
-Productos		
• Globos n (%)	5 (31%)	0.000
• Guantes n (%)	4 (25%)	0.002
• Jeringas n (%)	1 (7%)	0.548
• Sondas vesicales n (%)	1 (7%)	0.548

**Cuadro 5.** Factores clínicos asociados a prueba de PRICK positivo a látex

Variable	OR	IC
-Manifestaciones respiratorias al contacto con productos con látex	11.66	(1.18-114.90)
-Manifestaciones dermatológicas al contacto con productos con látex	2.33	(0.13-39.82)
<b>-Antecedente de reacción adversa con productos con látex</b>	1.02	(1.77-58.9)
• Globos	-	-
• Guantes	2.4	-
• Jeringas	2.4	(0.140-40.93)
• Sondas vesicales		(0.140-40.93)

OR: odds ratio, IC: Intervalo de confianza

Nosotros encontramos una prevalencia de sensibilización al látex en pacientes con anomalías genitourinarias determinada mediante prueba cutánea de *prick* con extracto de látex de 30.7%, en los pacientes pertenecientes al grupo de riesgo de niños con malformaciones genitourinarias y espina bífida.

Los principales factores de riesgo reportados en la bibliografía para la alergia o sensibilización a látex son los antecedentes atópicos y el número de intervenciones quirúrgicas.<sup>6,12,13</sup>

Se reporta que más de 5 o 6 cirugías constituyen un factor determinante para alergia al látex.<sup>14</sup> Se propone que la propia enfermedad podría constituir un factor específico en sí mismo, aunque existen posibles factores asociados que pueden ser determinantes a la hora de estimular el inicio de una sensibilización al látex (válvula de derivación ventrículo peritoneal, precocidad de las intervenciones, tipo de éstas, etc.).<sup>15</sup>

Yassin y colaboradores reportaron, como factor de riesgo, 12.67 eventos quirúrgicos ( $p=0.001$ ),<sup>12</sup> mientras que Pires y su grupo encontraron que

más de cuatro cirugías implicaban un riesgo significativo para sensibilización al látex en pacientes con espina bífida ( $p=0.0001$ ).<sup>11</sup>

En nuestro estudio la media de cirugías en pacientes con sensibilización al látex fue de 6.5. No se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p=0.945$ ) con sensibilización al látex, a diferencia de lo que la mayor parte de los estudios reporta<sup>12</sup> de manera similar a lo informado por H. Kattan en 59 pacientes con espina bífida de Arabia Saudita, donde tampoco se encontró que la cantidad de cirugías tuviera relación con la alergia al látex, porque el número de eventos quirúrgicos era bajo.<sup>13</sup>

La mayor parte de los estudios se efectuaron en pacientes con espina bífida, que son intervenidos quirúrgicamente desde edades muy tempranas. Además, existe una contribución genética potencial apoyada por la asociación del fenotipo HLA-DRB1\_0701 (DR 7), con la respuesta mediada por IgE con el factor de elongación de goma Hev b1. Los fenotipos HLA-DRB4 y HLA-DQB8 se han relacionado con la producción de anticuerpos IgE en pacientes con espina bífida.<sup>14</sup>

El riesgo de alergia al látex es mayor cuando los individuos han sido intervenidos quirúrgicamente en los primeros días de vida.<sup>6</sup> Pires y colaboradores, quienes estudiaron los factores de riesgo de sensibilización al látex en 57 pacientes con espina bífida encontraron que las cirugías en los primeros tres meses de vida fueron significativas como factor de riesgo para sensibilización al látex en pacientes con esa enfermedad ( $p=0.008$ ; RM = 5.4; IC95% = 0.7-29.2).<sup>11</sup>

En nuestro estudio 11/16 pacientes con prueba de *prick* positiva al látex tuvieron su primera intervención quirúrgica antes del mes de edad; sin embargo, no encontraron asociación estadísticamente significativa ( $p=0.209$ ).

En el estudio de T Eiwegger, llevado a cabo en tres diferentes centros de Austria de 1996 a 2001, analizaron la exposición temprana a los productos del látex asociados con la sensibilización al mismo en tres diferentes grupos de pacientes: el grupo uno (pacientes con espina bífida), grupo dos (pacientes con hemorragia o hidrocefalia congénita), y grupo tres (pacientes con gastrosquisis y onfalocele). Encontraron que el primer grupo tuvo una prevalencia de 46% de sensibilización al látex ( $p=0.005$ ) demostrada por IgE específica *versus* 8.9% de los pacientes del segundo grupo, y 5% en los del tercer grupo. Compararon también el número de cirugías como factor de riesgo para sensibilización al látex, que solo fue significativo en el grupo de pacientes con espina bífida ( $p < 0.05$ ).<sup>16</sup>

En esta investigación se incluyeron pacientes con diferentes diagnósticos urológicos y no solo espina bífida o mielomeningocele, lo que pudiera explicar que el número de cirugías y edad a la primera intervención quirúrgica no tuvo relevancia significativa como lo demuestra T. Eiwegger en su estudio.

Se encontró que 62% de los pacientes con sensibilización al látex tenía antecedente de atopia ( $p=0.047$ ). Ausili y colaboradores reportaron el antecedente personal de atopia y sensibilización al látex en 62.5% de los pacientes con espina bífida ( $p < 0.01$ ).<sup>10</sup>

El hecho de ser atópico ejerce un efecto modulador en el sentido de que los pacientes atópicos parecen sensibilizarse con mayor rapidez y con menor número de intervenciones. Asimismo, la atopia se acompaña de mayor sensibilidad en los órganos diana, con un umbral más bajo para la aparición de síntomas clínicos que pueden producirse con concentraciones de IgE específica más bajas.<sup>15</sup>

Bueno de Sa y su grupo encontraron que 43.6% de los pacientes eran atópicos ( $p=0.007$ ).<sup>18</sup>

Yassin evaluó la alergia al látex en 76 pacientes con mielomeningocele y reportó el antecedente personal de atopia en 41% de los pacientes con alergia al látex ( $p=0.041$ ).<sup>12</sup>

En este estudio se encontró asociación entre el antecedente de reacción previa al contacto con productos con látex y prueba cutánea positiva al extracto de látex ( $p=0.003$ ). En el estudio de Yassin también se reportó asociación entre la reacción previa con látex ( $p < 0.001$ ). Ausili reportó que 37% de los pacientes de su estudio considerados como sensibilizados al látex tuvieron manifestaciones clínicas durante el contacto con el látex; sin embargo, no reporta los valores estadísticos de esta variable.<sup>10</sup>

El antecedente de manifestaciones respiratorias al contacto con productos con látex ocurrió en cuatro pacientes ( $p=0.012$ ), no se encontró relación con el antecedente de manifestaciones dermatológicas con látex ( $p=0.548$ ).

Se reporta que 4 de los 16 pacientes con sensibilización al látex tenían antecedente de reacción al contacto con productos con látex, sobre todo con globos y guantes ( $p=0.002\%$ ), los otros productos, como guantes, sondas, jeringas, no se asociaron con sensibilización al látex. En el estudio de T. Michael 14 de 165 pacientes estudiados con espina bífida tenían antecedente de síntomas clínicos al inflar globos lo que se asoció con sensibilización al látex.<sup>19</sup>

El 25% de los pacientes tuvo reacción cruzada al látex-frutas determinada mediante interrogatorio ( $p= 0.043$ ) (RM: 5.6 IC: 0.91-34), los alimentos fueron: aguacate, papaya, kiwi, fresa. Los pacientes refirieron síntomas de síndrome de alergia oral en los cuatro casos. Diversos trabajos han demostrado que entre 20 y 60% de los pacientes alérgicos al látex experimentan reacciones mediadas por IgE a una amplia variedad de alimentos, sobre todo frutas como: plátano, aguacate, castaña y kiwi.<sup>20</sup>

En las concentraciones de laboratorio de IgE sérica total no se encontró asociación significativa. La mayor parte de los estudios reporta cifras elevadas de IgE específica para látex asociadas con alergia o sensibilización al látex; sin embargo, no existen muchos reportes que describan asociación de IgE sérica total con sensibilización al látex. En el estudio de Pires se encontró asociación estadísticamente significativa con concentraciones de IgE sérica total  $\geq 44$  IU/mL ( $p = 0.02$ ; RM = 8.6; 95% CI = 1.4-53.4). En comparación con nuestra investigación, no encontramos asociación con concentraciones elevadas de IgE sérica total con sensibilización al látex ( $p=0.883$ ) aunque se reportó una mediana de 57.250 IU/mL se tomaron las concentraciones de IgE según los límites establecidos para edad, donde el límite superior normal para las edades de 6-8 años fue de 161.3 IU/mL y de 9 a 10 años límite superior normal de 570.6 IU/mL.<sup>21</sup>

El diagnóstico oportuno de sensibilización al látex en pacientes de grupos de riesgo permite implementar las medidas de prevención de alergia al látex y, de esta manera, disminuir el riesgo de reacciones severas, lo que disminuirá la morbilidad y mortalidad y los costos de atención médica. Es importante conocer la prevalencia de alergia al látex en nuestro país en el grupo de pacientes de riesgo, y realizar la prueba de *prick* a látex para determinar en quiénes deberá utilizarse quirófano libre de látex. El reconocimiento de este problema permitirá establecer las medidas de prevención primaria que han permitido en los países industrializados un descenso de la prevalencia de alergia al látex.

#### Agradecimientos y declaraciones

Agradecemos al equipo del laboratorio del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente el apoyo para el procesamiento de IgE sérica total. Al doctor Julio César Gómez Castellanos por el apoyo en el envío de pacien-

tes con factores de riesgo para la realización de prueba de *prick* al látex.

## REFERENCIAS

- Slater JE. Latex allergy. En: Kay AB, ed. Allergy and allergic diseases. Oxford: Blackwell Science: 1997;981-93.
- Cabañes N. Latex Allergy: Position Paper. J Invest Allergol Clin Immunol. 2012;22(5):313-330
- Stern G. Uberempfindlichkeit gegen kaustchuk als urasche von Urticaria and quinckeschemodem. Klin Wochenschrift. 1927;6:1096-7.
- Nutter AF. Contact urticaria to rubber. Br J Dermatol. 1979;101:597-8.
- Kahn SL, Podjasek JO, Dimitropoulos VA, Brown CW Jr. Natural rubber latex allergy. Dis Mon. 2016;62(1):5-17.
- Liss GM, Sussman GL. Latex sensitization: occupational versus general population prevalence rates. Am J Ind Med. 1999;35:196-200.
- Negro Alvarez JM, Miralles López JC. Alergia al látex. Rev Clin Esp. 2003;34;2:28-35.
- Blanco C. Latex-fruit syndrome. Curr Allergy Asthma Rep 2003;3:47-53.
- Thompson RL. Educational challenges of latex protein allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 1995;15:159-74.
- Ausili E, Tabacco F, Focarelli B, Nucera E, Patriarca G, Rendeli C. Prevalence of latex allergy in spina bifida: genetic and environmental risk factors. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007;11(3):149-153.
- Pires G, Morais-Almeida M, Gaspar A, Godinho N, Calado E, Abreu-Nogueira J. Risk factors for latex sensitization in children with spina bifida. Allergol et Immunopathol. 2002;30(1):5-13
- Yassin MS, Sanyurah, Fischer TJ. Evaluation of latex allergy in patients with meningomyelocele. Ann Allergy 1992;69(3):207-11 .
- Kattan H., Har H.A., Tipirneni P. Latex allergy in Saudi children with spina bifida. Allergy. 1999;54:70-3.
- Buck D, Michael T, Wahn U, Niggemann B. Ventricular shunts and the prevalence of sensitization and clinically relevant allergy to latex in patients with spina bifida. Pediatr Allergy Immunol. 2000;11:111-5.
- Kelly KJ, Pearson ML, Kurup VP, Havens PL, Byrd RS, Setlock, et al. A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors and latex hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 1994;94(1):53-61.
- Eiwegger T, Dehlink E, Schwindt J, Pomberger G, Reider N, Frigo E, Rokitansky AM, Urbanek R, Szépfalusi Z. Early exposure to latex products mediates latex sensitization in spina bifida but not in other diseases with comparable latex exposure rates. Clin Exp Allergy. 2006;36(10):1242-6.
- Turjanmaa K. Diagnosis of latex allergy. Allergy. 2001;56:810-2.
- Bueno de Sá A, Faria Camilo Araujo, Cavalheiro S, Carvalho Mallozi. Profile of latex sensitization and allergies in children and adolescents with myelomeningocele in Sao Paulo, Brazil. J Invest Allergol Clin Immunol. 2013;23(1):43-49.
- Michael T, Niggemann B, Moers A, Seidel U. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida. Clinical and Experimental Allergy, 1996;26:934-9.
- García JC, Moyano JC, Álvarez M, Bellido J. Latex allergy in fruit-allergic patients. Allergy. 1998;53:532-6
- Castor J. Rau R, The Harriet Lane Handbook. 19 ed. Mosby-Elsevier, 2012;395.

# Linfocitos TCD8+ autorreactivos en pacientes con leucemia mieloide crónica en asociación con HLA e infección con adenovirus

Sergio E Rivera,<sup>1,2</sup> Miriam Echeverría,<sup>1</sup> Pedro Salcedo,<sup>2</sup> Georgina Márquez,<sup>2</sup> Zuhey Carrillo,<sup>1</sup> Yennis Parra,<sup>1</sup> Ana María Cipriani,<sup>1</sup> José R. Núñez,<sup>1</sup> Melchor Álvarez de Mon,<sup>2</sup> Atilio Farruco<sup>1</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** algunos adenovirus se han señalado como activadores clonales en leucemias. El alelo HLA-DRB1\*14 subtipos DRB1\*14:21, 14:22, 14:45, 14:26, 14:33, 14:51, 14:35 se asociaron con leucemia mieloide crónica (LMC) en pacientes venezolanos.

**OBJETIVO:** evaluar el mimetismo molecular entre el adenovirus y la estructura del antígeno HLA-DRB1\*14 que exhiben el mismo cambio en la posición de aminoácido del epítipo DR53.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio experimental realizado en el IHO Banco de Sangre del Estado Zulia, Venezuela en muestras de sangre periférica de pacientes con LLA, LMC y controles sanos. Se realizaron cultivo mixto de linfocitos, serología, proliferación linfocitaria y citofluorometría.

**RESULTADOS:** los linfocitos DRB1\*14 del paciente reaccionaron en 48 horas *versus* los linfocitos DRB1\*14 estimuladores, que exhibieron aumento de los linfocitos T CD8+. Los pacientes con LMC tuvieron un perfil serológico diferente contra el adenovirus. Sólo pacientes con LMC reaccionaron frente al péptido secuencia LLERRRA con incremento de las células TCD8+.

**CONCLUSIÓN:** se estableció que la relación leucemia mieloide crónica, HLA-DRB1\*14, células TCD8+ de memoria autorreactivas y TCD8+ en respuesta específica frente al adenovirus podría estar en el origen de la leucemia mieloide crónica de pacientes venezolanos.

**PALABRAS CLAVE:** leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), TCD8+, HLA, adenovirus, autoinmunidad

<sup>1</sup> Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup> Instituto Hematológico de Occidente, Banco de Sangre del estado Zulia, Maracaibo Venezuela.

Recibido: 16 de noviembre 2015

Aceptado: 2 de marzo 2016

## Correspondencia

Dr. Sergio E. Rivera  
Av. 3F con calle 86, Edificio Luxus I, piso 3, Apto 3C,  
Maracaibo, estado de Zulia, Venezuela.  
sergio.rivera54@hotmail.es

## Este artículo debe citarse como

Rivera SE, Echeverría M, Salcedo P, Márquez G, Carrillo Z, Parra Y, Cipriani AM, Núñez JR, Álvarez de Mon M, Farruco A. Linfocitos TCD8+ autorreactivos en pacientes con leucemia mieloide crónica en asociación con HLA e infección con adenovirus. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun; 63(2):163-168.

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):163-168.

## Autoreactive TCD8+ lymphocytes in patients with chronic myeloid leukemia in association with HLA and adenovirus infection

Sergio E Rivera,<sup>1,2</sup> Miriam Echeverría,<sup>1</sup> Pedro Salcedo,<sup>2</sup> Georgina Márquez,<sup>2</sup> Zuhey Carrillo,<sup>1</sup> Yennis Parra,<sup>1</sup> Ana María Cipriani,<sup>1</sup> José R. Núñez,<sup>1</sup> Melchor Álvarez de Mon,<sup>2</sup> Atilio Farruco<sup>1</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** A possible interaction between a specific HLA type and Adenovirus has been postulated as a promoter in leukemia clonal evolution. The HLA-DRB1\*14, specifically DRB1\*14:21, 14:22, 14:45, 14:26, 14:33, 14:51, 14:35 subtypes was the most frequent in CML venezuelan patients.

**OBJECTIVES:** It is interesting to evaluate the molecular mimicry between the Adenovirus and the DRB1\*14 subtypes which exhibit the same change in the amino acid position of the DR53 epitope. This mimicked segment has been identified as a LLERRRA polypeptide.

**MATERIAL AND METHODS:** Experimental research conducted in the IHO Venezuela, in peripheral blood samples of patients with ALL, CML and healthy controls. Mixed culture, serology, lymphocyte proliferation and cytofluorometry were performed.

**RESULTS:** DRB1\*14 patient's lymphocytes reacted in 48 hours mixed culture against DRB1\*14 promoters lymphocytes exhibiting increased CD8+T lymphocytes. CML patients show a different serological profile against Adenovirus. Only CML patients reacted to LLERRRA peptide, increasing CD8+ T cells.

**CONCLUSION:** It is established that the relationship CML, HLA-DRB1\*14, autoreactive CD8+ T memory cell and CD8+T specific response from Adenovirus could be at the origin of the CML in venezuelan.

**KEYWORDS:** Leukemias, TCD4+, TCD8+, Adenovirus, HLA association and disease

<sup>1</sup> Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup> Instituto Hematológico de Occidente, Banco de Sangre del estado Zulia, Maracaibo Venezuela.

### Correspondence

Dr. Sergio E. Rivera  
Av. 3F con calle 86, Edificio Luxus I, piso 3,  
Apto 3C,  
Maracaibo, estado de Zulia, Venezuela.  
sergio.rivera54@hotmail.es

### ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica es una mieloproliferación clonal causada por la transformación neoplásica de una célula madre pluripotencial, caracterizada por una llamativa hiperproducción de granulocitos. Pareciera claro que la mayor parte de las leucemias en los seres humanos no son causadas por retrovirus oncogénicos,

sino por mutaciones aleatorias. Sin embargo, el estudio de retrovirus que causan leucemia en animales señala claramente la existencia de un mecanismo por el cual los genes pueden ser más comúnmente mutados.<sup>1,2</sup>

La asociación de esta enfermedad neoplásica con el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) se origina de los estudios en el virus



de Gross, inductor de la leucemia mérida, en los que se observó que los ratones con el haplotipo H-2<sup>k</sup> sucumbían más rápidamente a la leucemia que los ratones con el haplotipo H-2<sup>d</sup>. La asociación del alelo DRB1\* y la leucemia mieloide crónica se evaluó en pacientes japoneses y venezolanos con varias asociaciones positivas y negativas, coincidiendo con la asociación positiva DRB1\*14 y la leucemia mieloide crónica.<sup>3</sup> En la población venezolana se describió el alelo HLA-DRB1\*14, específicamente los subtipos DRB1\*14:21, 14:22, 14:45, 14:26, 14:33, 14:51, 14:35, de riesgo para la leucemia mieloide crónica en venezolanos.<sup>4</sup> Esta observación es de particular interés debido al mimetismo mostrado por varios virus oncogénicos para el epítope HVR3 del DR53 que se extiende a los alelos DRB1\*01, DRB1\*10 y DRB1\*14.<sup>5,6</sup> En este caso en particular interesa el mimetismo molecular entre el adenovirus y los subtipos del alelo DRB1\*14 (1401, 1407, 1408, 1410, 1411, 1414, 1418, 1423, 1426, 1428, 1431, 1432, 1434, 1435, 1436, 1438 y 1439), los cuales tienen el mismo cambio de posición observado en el aminoácido del epítope DR53.<sup>5,7</sup> Este segmento mimetizado se ha identificado como un polipéptido de 7 aminoácidos de secuencia LLERRRA según los trabajos realizados por Dorak y Matsuoka en 1996.<sup>5,7</sup> Es de acotar también que existen varios reportes que indican una asociación entre t(9;22) (q34;q11) y diferentes alelos HLA. Esta asociación sugiere un posible papel de las células T citotóxicas en la patogénesis de la enfermedad relacionado con las proteínas de fusión *bcr-abl*.<sup>8,9</sup>

Ninguna neoplasia humana ha sido inequívocamente asociada con los adenovirus, más aún, no se ha probado una asociación de las leucemias con procesos infecciosos causados por virus.<sup>10</sup> Se ha propuesto una posible interacción entre un tipo específico de HLA y tipos específicos de adenovirus como promotora en la evolución clonal de la leucemia linfoblástica aguda de

linaje B.<sup>5</sup> Pero además, podría plantearse, con base en el marcado tropismo hacia las células B, sus características inmuno-evasivas, su mimetismo molecular con HLA DR53 y el hecho que el alelo HLA DRB1\*14 muestra el mismo cambio de posición observado en el aminoácido del epítope DR53, que las infecciones tempranas con adenovirus representarían un riesgo relativo de generar leucemia mieloide crónica.<sup>4,5</sup>

## MÉTODOS

Es un estudio experimental, realizado en el Instituto Hematológico de Occidente (IHO), Banco de Sangre del Estado Zulia, Venezuela, Laboratorio de HLA Inmunología. Se evaluaron muestras de sangre periférica de pacientes con LLA, LMC y controles sanos quienes expresaron por escrito su consentimiento. Para la determinación serológica de anticuerpos IgG e IgM a adenovirus en plasma se tomaron 8 pacientes con leucemia mieloide crónica, 10 pacientes con LLA y cinco controles sanos. La determinación IgM e IgG para adenovirus se realizó con ELISA de fase sólida para determinación de anticuerpos (IgM e IgG) marca Laboratorio DRG Instruments GMBH, DRG products Ref. EIA 3447. Los controles 4/5 y pacientes LLA 9/10, solo mostraron IgM+. Los pacientes con leucemia mieloide crónica resultaron 2/8 IgM+, 1/8 IgG+, el resto 5/8 negativos.

La suspensión de linfocitos de 1 mL a  $2 \times 10^6$  mL en RPMI 1640 + suero de ternera fetal (STF) al 5% más penicilina-estreptomomicina (respondedores) se enfrent con 1 mL de linfocitos a  $4 \times 10^6$ /mL en RPMI 1640 más suero de ternera fetal (STF) al 5% más penicilina-estreptomomicina tratados con mitomicina (mitomicina sigma) a una concentración de 4 µg/mL durante 2 horas (estimuladores) en frascos Falcon, cultivadas en atmósfera húmeda de 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C durante 48 horas. Como respondedores se utilizaron: un control HLA-DRB1\*08-11 y un paciente con

leucemia mieloide crónica HLA-DRB1\*14-04. Como estimulador se utilizó un control sano HLA-DRB1\*13-14 tratado con mitomicina. Se evaluaron por citometría de flujo, marcadas con anticuerpos monoclonales anti-CD8, anti CD4 y anti-CD3 (Beckman Coulter,USA) alícuotas de 200 µL de la mezcla respondedor-estimulante, a tiempo 0 (T0) y otra a las 48 horas (T48).

**RESULTADOS**

El porcentaje de células TCD8+ aumentó de 5.54% (T0) a 18.9%, solo al enfrentar el paciente con leucemia mieloide crónica HLA-DRB1\*14-04 con el control mitomizado HLA-DRB1\*13-14 a las 48 horas de cultivo (T48), típico de células memoria (Cuadro 1). Otro paciente con leucemia mieloide crónica tipificado HLA-DRB1\*14-13 se encontró en estado blástico al momento de la toma de la muestra y no fue incluido en el cultivo. Sin embargo, al examen citofluorométrico mostró 25% de células marcadas con el TCD4+ y 41.3% marcadas con el TCD8+ y un índice CD4/CD8 de 0.61, totalmente diferente al observado en controles.

Se cultivaron linfocitos de sangre periférica obtenidos de: control 1: individuo sano HLA DRB1\*08-11, IgG e IgM anti adenovirus negati-

vo; control 2: individuo sano HLA DRB1\*14-13, IgM+ anti adenovirus; paciente 1: individuo con leucemia mieloide crónica, HLA DRB1\*16-03 y IgM e IgG anti adenovirus negativos y paciente 2: individuo con leucemia mieloide crónica, HLA DRB1\*14-04 IgG e IgM adenovirus negativo. Se resuspendieron dos mililitros de cada suspensión linfocitaria de todas las muestras de este estudio a 1.5 x 10<sup>6</sup>/mL en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal de ternera (SFT) al 10% más penicilia-estreptomocina y se colocaron en frascos Falcon. A cada frasco se le añadieron 25 microgramos del péptido LLERRRA (GenScript, 98,3% de pureza, NJ,USA, la concentración seleccionada del péptido fue calculada en base a un estudio de dosis respuesta) y 330 microgramos de interleucina 2 (IL-2 RD System; UK), concentración óptima recomendada por el fabricante. Los linfocitos se cultivaron en atmósfera húmeda de CO<sub>2</sub> al 5% por espacio de 120 horas (cinco días); posteriormente se marcaron con anticuerpos monoclonales anti-CD8, anti CD4 y anti-CD3 alícuotas de 200 µL de cada suspensión. Paralelamente se cultivaron los mismos pacientes y controles en la seroalbúmina humana (SAH) en lugar del péptido LLERRRA y se evaluaron de la misma manera alícuotas de 200 µL de cada una en citometría de flujo, antes descritas.

Después de la estimulación con el péptido LLERRRA del adenovirus, el porcentaje de TCD3+ aumentó en ambos controles; de 49% pasó a 64% para el control 1 y de 31 a 57% para el control 2. Para los pacientes, el aumento fue de 46 a 80% para el paciente 1 y de 34 a 57% para el paciente 2.

En cuanto al marcador TCD8+, los controles 1 y 2 se mostraron levemente disminuidos; para el control 1 los porcentajes variaron de 18 a 16.7% y para el control 2 esta variación fue de 10 a 9%. Por el contrario, en los pacientes 1 y 2 estimulados con el péptido LLERRRA del adenovirus, el marcador TCD8+ aumentó de 17 a 24% en el paciente 1 y de 8 a 14% en el paciente 2.

**Cuadro 1.** Porcentaje de positividad en citofluorometría para los marcadores linfocitarios CD3, CD4, CD8 e índices CD4/CD8 de controles y un paciente LMC en cultivo mixto de linfocitos frente a dianas HLA-DRB1\* y citometría de flujo en pacientes con LMC y controles sanos

Cultivo	1-3M/T0	2-3M/T0	1-3M/T48	2-3M/T48
Marcador				
%CD3	38,2	44,6	ND	ND
%CD4	28,5	38,5	26,1	28,8
%CD8	6,58	5,54	6,76	18,9
CD4/CD8	4,3	6,95	3,86	1,52

1 = Control DRB1\*08-11; 2 = Paciente LMC DRB1\*14-13; 3M = Control DRB1\*14-04 tratado con mitomicina (Estimulante); T0 = Tiempo de 0 horas; T48 = Tiempo de 48 horas. Los índices CD4/CD8 fueron expresados en valores absolutos.

Para los controles y los pacientes se observó una proliferación importante en la población TCD4+. El aumento fue de 25 a 42% para el control 1, de 17 a 48% en el control 2, de 23 a 55% en el paciente 1 y de 19 a 42% en el paciente 2 (Figura 1).

## DISCUSIÓN

Existe la posibilidad de que una respuesta contra el epítipo HVR3 del virus podría conducir, por reactividad cruzada, a una respuesta autoinmunitaria contra la estructura antigénica del DRB1\*14. En ambos casos la determinación serológica de anticuerpos contra adenovirus muestra una pobre respuesta humoral en pacientes con leucemia mieloide crónica. La determinación de linfocitos TCD8+ contra el epítipo HVR3 permitió valorar los mecanismos

inmunitarios celulares antivirales en controles sanos y pacientes con leucemia mieloide crónica, que mostró que existe una respuesta TCD8+ memoria en pacientes con leucemia mieloide crónica que pudo detectarse solo al enfrentarlos en cultivo mixto a individuos DRB1\*14. La respuesta proliferativa de pacientes con leucemia mieloide crónica frente al péptido LLERRRA del adenovirus a diferencia de los controles muestra una respuesta TCD8+ y no TCD4+.

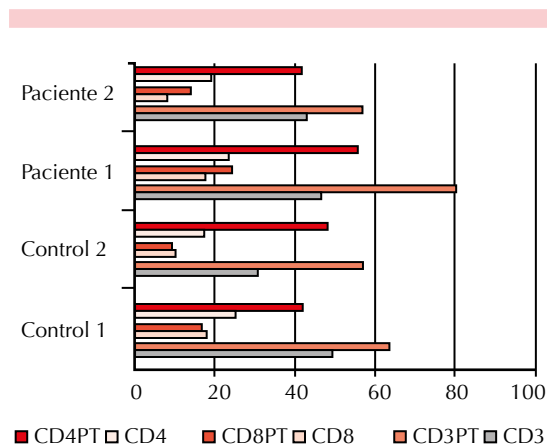
Invitamos a laboratorios con mejores recursos a replicar esta investigación. La estricta selección y la dificultad de contar con pacientes leucémicos no tratados encarecen enormemente este trabajo. Sin embargo, la fuerte asociación positiva HLA-DRB1\*14 con las leucemias mieloides crónicas, la generación de células TCD8+ memoria exclusiva anti DRB1\*14 y la reacción proliferativa TCD8+ frente al péptido LLERRRA del adenovirus en individuos serológicamente negativos, se encuentran a favor de un mecanismo de respuesta inmunitaria con un evidente componente autoinmune, al origen de las leucemias mieloides crónicas en pacientes venezolanos.

## Agradecimientos

Subvencionado por el Proyecto CONDES No. CC-0187-11 y el Instituto Hematológico de Occidente, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

## REFERENCIAS

1. Smith KA, Griffin JD. Following the cytokine Signaling pathway to leukemogenesis: a chronology J Clin Invest. 2008 Nov;118(11):3564-73.
2. Perrotti O, Jamieson C, Goloman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation J Clin Invest. 2010; 120(7):2254-64.
3. Yasukawa M, Ohminami H, Kojima K, Inokuchi K, Nishimura Y, Fujita S. Analysis of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with chronic myelogenous leukemia. Am J Hematol. 2000; 63(2):99-101.



Control 1: HLA DRB1\*08-11, IgG e IgM adenovirus negativo; Control 2: HLA DRB1\*14-13, IgM adenovirus positivo; Paciente 1: LMC HLA DRB1\*16-03, IgM e IgG adenovirus negativo; Paciente 2: LMC HLA DRB1\*14-04, IgG e IgM adenovirus negativo

**Figura 1.** Representación gráfica de la citometría de flujo de cultivo linfocitario de controles y paciente LMC estimulados con el péptido viral de secuencia LLERRRA del adenovirus. Las columnas marcadas con "PT" representan la estimulación frente al péptido. Los resultados se expresan en porcentajes para cada uno de los marcadores CD3, CD4 y CD8 medidos en citometría de flujo.

4. Rivera S, Echeverría M, Marquez G, Villalobos C.C, Pereira N, DE Salvo L, Carrillo Z, Parra Y. Asociación HLA-DR\*/DQ\*/DPA1\* con leucemias linfoides agudas (LLA) y leucemias mieloides crónicas (LMC) en la población mestiza del estado Zulia, Venezuela (Estudio Preliminar). *Ciencia* 2007;15(4):365-372.
5. Dorak M. Frequently asked questions about HLA-DR53 and LEUKEMIA HLA-related LINKS SNP analysis of HLA-DRB4. *entrez-gene: HLA-DRB4 dbSNP: HLA-DRB4 Uni Gene- HLA-DRB4: Hs.696211 protein database: HLA-DRB4*. Blog Last updated on 25 February 2008. Address for bookmark: <http://www.dprak.info/hla/hla-dr53.html>
6. Schlehofer B, Blettner M, Geletneký K. Sero-epidemiological analysis of the risk of virus infections for childhood leukemia. *Int J Cancer*. 1996;65:584-590
7. Matsuoka M, Hattori T, Nishimura Y, Takatsuki K. ATL cells recognize self class II HLA antigens: Implication to leukemogenesis. *Leukemia* 1995;8:1338-43.
8. Yasukawa M, Ohminami H, Kojima K, Hato T, Hasegawa A, Takahashi T, Hirai H, Fujita S. HLA class II-restricted antigen presentation of endogenous bcr-abl fusion protein by chronic myelogenous leukemia-derived dendritic cells to CD4+ T lymphocytes. *Blood* 2001;98(5):1498-1505.
9. Mundhada S, Luthra R, Cano P. Association of HLA Class I and Class II genes with bcr-abl transcripts in leukemia patients with t (9; 22) (q34; q11) *BMC Cancer* 2004;4:25. This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/4/25>.
10. Hunt K, Vorburgers S, Suisher S. Ed. 2007 Humana Press Inc. *Gene Therapy for Cancer*

## El cáncer como inmunodeficiencia secundaria. Revisión

María Eugenia Vargas-Camaño,<sup>1</sup> Ricardo Leopoldo Guido-Bayardo,<sup>2</sup> Nora Ernestina Martínez-Aguilar,<sup>3</sup> María Isabel Castrejón-Vázquez<sup>1</sup>

### Resumen

Las inmunodeficiencias secundarias aparecen en individuos previamente inmunocompetentes. La falta de respuesta primaria o secundaria a un antígeno extraño, en el caso de infecciones, es un dato centinela en el diagnóstico de inmunodeficiencia (puede ser primaria o secundaria); en el caso de un antígeno propio podría generar cáncer. Éste ha mostrado un aumento en la prevalencia e incidencia en forma global. La mayor parte de los tratamientos médicos actuales en cáncer se enfocan, fundamentalmente, a acciones inmunomoduladoras (inmunosupresión-inmunoestimulación o ambos). El conocimiento de los conceptos clave, desde la perspectiva de la inmunidad innata y adquirida, conduce al desarrollo de cáncer, involucrándose a la vigilancia inmunológica y los mecanismos de escape de ésta, que contribuyen a comprender mejor el origen, comportamiento y tratamiento de las neoplasias. Los tratamientos pueden originar alteraciones inmunológicas como: alergia, anafilaxia, falta de respuesta por inmunogenicidad, campos de atención del especialista en Alergia e Inmunología clínica.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer, inmunodeficiencia secundaria, inmunocompetentes, tratamientos inmunomoduladores.

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):169-179.

## Cancer as secondary immunodeficiency. Review

María Eugenia Vargas-Camaño,<sup>1</sup> Ricardo Leopoldo Guido-Bayardo,<sup>2</sup> Nora Ernestina Martínez-Aguilar,<sup>3</sup> María Isabel Castrejón-Vázquez<sup>1</sup>

### Abstract

secondary immunodeficiency's, previously presented in immunocompetent individuals. The lack of primary or secondary response to the presence of a foreign antigen, in the case of infections is a sentinel data in the diagnosis of immunodeficiency (can be primary or secondary), in the case of a self antigen may generate the presence of Cancer. Cancer has shown an increase in the prevalence and incidence globally. Most current medical treatments in cancer are focused primarily on immunomodulatory actions (immunosuppression / immune stimulation or both). Knowledge of key concepts from the perspective of innate and acquired immunity lead to cancer development, engaging immune surveillance and escape mechanisms of this that contribute to better understand the origin, behavior and treatment of neoplasm's. These treatments can cause immunological disorders such as allergy, anaphylaxis,

<sup>1</sup> Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Servicio Inmunología Clínica y Alergia. Hospital MG, Ciudad de México, México

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría, Inmunología Clínica y Alergia, Centro Médico Coyoacán, Ciudad de México, México.

Recibido: 11 de marzo 2016

Aceptado: 18 de abril 2016

### Correspondencia

Dra. María Eugenia Vargas-Camaño  
Teléfono: 52005003, extensión 14523.  
genavargas@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Vargas-Camaño ME, Guido-Bayardo RL, Martínez-Aguilar NE, Castrejón-Vázquez MI. El cáncer como inmunodeficiencia secundaria. Revisión. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun;63(2):169-179.

lack of response immunogenicity care fields specialist in Allergy and Clinical Immunology.

**KEYWORDS:** Cancer, Secondary Immunodeficiency, Immunocompetent, Immunomodulatory treatments.

### Correspondence

Dra. María Eugenia Vargas-Camaño  
Teléfono: 52005003, extensión 14523.  
genavargas@gmail.com

## ANTECEDENTES

Las inmunodeficiencias secundarias aparecen en individuos sin alteraciones genéticas en el sistema inmunitario inmunocompetente. La función esencial del sistema inmunitario es el reconocimiento entre lo propio y lo no propio; por ejemplo, la erradicación de las infecciones. La respuesta inmunitaria es el mecanismo por el que un organismo intenta mantener la integridad del genoma. Las células inmunitarias pueden identificar antígenos no propios expresados en la superficie de una célula infectada (proteínas virales o bacterianas) y hacer de ésta su blanco y destruirla. La falta de respuesta inmunitaria primaria o secundaria ante un antígeno propio es un dato que debe despertar sospecha en el diagnóstico de inmunodeficiencia (primaria o secundaria), y que en el caso de un antígeno propio podría generar cáncer.

La renovación celular continúa durante la vida de todos los individuos, y durante este proceso se generan algunas mutaciones en las células, éstas son eliminadas y reconocidas por un sistema inmunitario íntegro. De no ser así se podría originar cáncer, por estos mecanismos, reconociéndolo actualmente como una inmunodeficiencia secundaria. Por primera vez Paul Erlich, a mediados del siglo XIX, propuso que los tumores podrían ser reconocidos como tejidos cancerígenos y antigénicamente extraños para el huésped, y consideró a la activación de la respuesta inmunitaria como un mecanismo importante que podría contribuir al tratamiento

del cáncer. En 1970 Burnet y sus colaboradores propusieron el concepto de sobrevigilancia inmunológica y se inició la descripción de pacientes con deficiencia de respuesta clínica ante la existencia de células cancerosas con base en tres observaciones:

1. Existencia de regresiones espontáneas de cáncer.
2. Aumento de la incidencia de cáncer en pacientes inmunosuprimidos.
3. Existencia de infiltrados linfocitarios en tumores sólidos.

Entre las funciones importantes del sistema inmunitario está proporcionar protección contra la proliferación excesiva de las células neoplásicas, y quizá en la mayor parte de los cánceres esta actividad no sea exitosa.

La respuesta inmunitaria tumoral se dirige al reconocimiento de:

1. Las propiedades antigénicas de las células tumorales.
2. Reconocer a la respuesta inmunitaria del hospedero contra las células tumorales.
3. Las consecuencias inmunológicas del hospedero relacionadas con el crecimiento de células tumorales.
4. Valiéndose de los medios por los que puede modularse el sistema inmunitario pueden identificarse las células tumorales, para promover la erradicación del tumor.



Por ello, uno de los retos es diferenciar las células tumorales de las normales porque existen muchas similitudes entre ambas, excepto que las primeras tienden a proliferar en forma anormal, explicando con esto la capacidad de diseminarse por todo el hospedero, sin funciones diferenciadas específicas o ciclos apoptóticos regulados, por lo que no realizan una función diferenciada específica que interfiera con la función de los órganos. Las células normales tienen un índice de pérdida celular por apoptosis programada que se correlaciona con la producción de nuevas células que se encuentran como reservas celulares menos maduras, mecanismos estudiados y demostrados por diferentes autores.

La prevalencia e incidencia del cáncer se han incrementado en forma global. La mayor parte de los tratamientos médicos actuales en cáncer está enfocada, fundamentalmente, a las acciones inmunomoduladoras (inmunosupresión-inmunoestimulación, o en combinaciones diversas). Estos tratamientos pueden originar alteraciones inmunológicas como: alergia, anafilaxia, falta de respuesta por inmunogenicidad, que son campos de atención del especialista en Inmunología Clínica y Alergia.

El conocimiento de conceptos clave contribuirá a comprender mejor el origen, comportamiento y tratamiento de las neoplasias, como: vigilancia inmunológica y los mecanismos de evasión por parte de la inmunidad innata y adquirida. Algunos ejemplos son los anticuerpos monoclonales y la respuesta inmunitaria celular, inducida por citocinas u otros mediadores. Finalmente, las barreras de superficie (piel, moco, pH, microbiota) indudablemente participan en la formación del tumor.

### **Cáncer**

Como generalidad, en la aparición de cualquier tipo de cáncer o neoplasia maligna, las células

resistentes a la eliminación tienen como rasgos distintivos:

1. La capacidad de sostener la señalización y la inmortalidad proliferativas.
2. Resistir la muerte celular.
3. Inducir angiogénesis.
4. Activar la invasión y metástasis.
5. Evadir a los supresores del crecimiento.<sup>1</sup>

En estas condiciones, el sistema inmunitario no tiene la capacidad para reconocer o eliminar este tipo de células que darán origen a un cáncer, no sólo en situación de falta de vigilancia inmunológica, sino también cuando existan respuestas inmunitarias no resueltas, como la inflamación crónica. En otras palabras, el sistema inmunitario de un individuo es capaz de atenuar el crecimiento tumoral sin causar toxicidad a los tejidos normales, conservando una respuesta de memoria antitumoral o, por el contrario, promover la proliferación maligna.<sup>2</sup> El cáncer y los tratamientos contra el cáncer debilitan al sistema inmunitario.

### **Vigilancia inmunitaria**

Las primeras y escasas células con transformación maligna son detectadas por las células asesinas naturales (NK) a través de sus ligandos específicos en dichas células, llevando a su destrucción. Los macrófagos y células dendríticas recogen y procesan los fragmentos de estas células destruidas para activar la secreción de citocinas inflamatorias y presentar estas moléculas derivadas del tumor a las células T y B. Esto promueve la mayor producción de citocinas adicionales que activan aún más a la inmunidad innata y la producción de anticuerpos y células T (TC) específicas para tumor. La capacidad completa del sistema inmunitario adquirido con sus efectores específicos (anticuerpos, TCD4+, TCD8+) elimina a las células cancerosas rema-

mentes. Este proceso, denominado vigilancia inmunitaria, tiene actualmente al menos tres desenlaces reconocidos: eliminación, equilibrio y escape.<sup>3</sup>

**Eliminación:** un tumor sumamente inmunogénico en un individuo inmunocompetente conduce a una óptima estimulación del sistema inmunitario innato, con una elevada producción de citosinas inmunoestimulantes, inflamación aguda, y activación de gran número de linfocitos T y B, eliminando al tumor que emerge.

**Equilibrio:** en la situación de un individuo menos inmunocompetente o un tumor menos inmunogénico, algunas células malignas escapan a la vigilancia y a largo plazo, entre episodios de activación del sistema inmunitario y eliminación de las células tumorales, el tumor tendrá un lento crecimiento.

**Escape:** cuando las interacciones tumor-sistema inmunitario estimulan el crecimiento de un cáncer. Existe un aumento de células inmunosupresoras, como los linfocitos T reguladores (Treg) asociados con citosinas también inmunosupresoras como el TGF- $\beta$  (factor transformante de crecimiento de fibroblastos beta), que participan en la metástasis,<sup>4</sup> producción de interleucina-10 (IL-10), células supresoras de derivación mieloide (MDSC) y células TCr poco efectoras.<sup>4</sup> El tumor, por sí mismo, también puede producir sustancias inmunosupresoras, como la prostaglandina E2 (PGE-2).<sup>5</sup>

### Antígenos asociados a tumor (AAT)

El cáncer representa una carga antigénica muy extensa que se identifica cuando se detecta el crecimiento del tumor por los métodos diagnósticos habituales. Los marcadores tumorales hasta ahora desarrollados carecen de la precisión necesaria para determinar la existencia subclínica de una neoplasia maligna, además

de que pueden identificarse en otras afecciones en donde no hay cáncer.

La capacidad de destrucción tumoral por el sistema inmunitario reside en el reconocimiento de antígenos asociados a tumor. La evasión inmunitaria de la neoplasia está condicionada por la falta de reconocimiento de estos antígenos. Durante las últimas cuatro décadas se han tipificado antígenos asociados a tumor, con diversos objetivos:

- Para investigar la respuesta inmunitaria capaz de iniciar o evadir.
- Para ayudar a mejorar la detección temprana del tumor, utilizándolos como marcadores.
- Para evaluar la respuesta a los tratamientos.
- Como criterios en el diagnóstico y pronóstico.
- Como blancos terapéuticos (de anticuerpos monoclonales).
- Para producción de vacunas antitumorales.

En el Cuadro 1 se muestra la clasificación de los antígenos asociados al tumor<sup>6</sup> y su relación con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

### Antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH)

Además de la pérdida de antígenos asociados al tumor, que modifican su inmunogenicidad, las células tumorales pueden perder moléculas de los antígenos leucocitarios humanos o del complejo mayor de histocompatibilidad. La inducción de una respuesta inmunitaria por células T requiere de la presentación de los antígenos por células presentadoras de antígeno. Las células presentadoras de antígeno pueden ser monocitos, macrófagos, linfocitos B y células dendríticas. Éstas pueden capturar antígenos tumorales y presentarlos a las células T asociadas a moléculas del complejo mayor

**Cuadro 1.** Clasificación de antígenos asociados con tumores

Antígeno	Denominación	Expresión en cáncer
Cáncer de testículo (CT)	MAGE SSX2 (HOM-MEL-40)	Melanomas, carcinomas de testículo, pulmón y vejiga <sup>26</sup>
Silentes en testículo normal	NY-ESO	Melanomas, cáncer de colon, cáncer de mama, hepatocarcinomas, condrosarcomas
Codificados por genes mutados	p53 CDK4 (cyclin dependent kinase 4)	Cáncer de testículo, melanomas, condrosarcomas <sup>28</sup> liposarcomas <sup>29</sup>
De diferenciación	Tirosinasa Melan-A/MART 1	Células normales, cáncer de mama, colon, cervical, próstata, colorrectal, pulmón Cáncer de mama <sup>30</sup> y páncreas, <sup>31</sup> melanoma <sup>32</sup>
Productos genéticos amplificados	HER2/neu Anhidrasa carbónica	Piel, sobre todo melanoma. Autoinmunidad: vitiligo, <sup>33</sup> cáncer de mama <sup>34</sup> melanoma, <sup>35</sup> sarcoma de células claras <sup>36</sup>
Virales	Retrovirus Virus del papiloma humano (HPV) Virus de Epstein-Barr (EBV)	Cáncer pulmonar, <sup>37</sup> gástrico, de mama y ovario, <sup>38</sup> II: leucemias de varias estirpes, <sup>39</sup> IX: carcinoma renal <sup>40</sup> , cervical <sup>41</sup> . XII: carcinoma renal <sup>42</sup> Próstata. Cánceres experimentales Cáncer cervicouterino, <sup>44</sup> de pene <sup>45</sup> y orofaríngeo, <sup>46</sup> carcinoma nasofaríngeo, <sup>47</sup> linfomas <sup>48</sup> .

Nota: antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)

de histocompatibilidad clase I o II, expresando moléculas coestimuladoras. Una respuesta adecuada de células T forma parte de la vigilancia inmunológica correcta.

La mayor parte de los péptidos asociados al complejo mayor de histocompatibilidad clase I se cortan y procesan en los proteosomas, se transportan al retículo endoplásmico por proteínas llamadas TAP (transportadores asociados al procesamiento antigénico) y se asocian con el complejo mayor de histocompatibilidad para ser presentadas en la superficie de la célula presentadora de antígeno al linfocito. Cualquier defecto en este procesamiento, atribuido a mutaciones en la proteína beta 2 microglobulina o en transportadores asociados al procesamiento antigénico, incide en la capacidad del linfocito para reconocer a la célula tumoral y eliminarla. Estos defectos se han descrito principalmente en los melanomas.<sup>7</sup>

### Neutrófilos y macrófagos

El microambiente tumoral es una compleja red en la que las células mieloides juegan un papel

importante en la formación de un tumor desde su inicio, como las metástasis, mostrando su integración a las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas participantes. La plasticidad es un rasgo aceptado de las células mieloides, en particular el linaje monocito-macrófago. Incluye la capacidad de desplegar un amplio espectro de estados de activación en respuesta a las distintas señales, y los macrófagos clásicos M1 o los macrófagos alternos M2,<sup>8</sup> representan el paradigma de este rasgo. En el infiltrado inflamatorio de varios tumores existen macrófagos asociados al tumor (TAM) que producen numerosos mediadores (como las quimiocinas) responsables de sostener el proceso inflamatorio crónico.

Los neutrófilos polimorfonucleares son las células inmunitarias circulantes más abundantes; se consideran las principales células efectoras terminalmente diferenciadas, primera línea de defensa contra la infección, resistencia a los microbios y primordiales durante la fase aguda de la inflamación. Esto es un punto de vista limitado que se ha cuestionado según la evidencia reciente. El microambiente que rodea a un tumor sólido

típicamente posee muchas de las características de la inflamación crónica, situación que le es favorable para su crecimiento y diseminación. En circunstancias donde exista un cambio en el estado inflamatorio crónico agudo, los polimorfonucleares pueden convertirse en células anticancerosas efectoras muy eficientes. En varios reportes clínicos esto se ha asociado con un efecto antitumoral inesperado. El factor estimulante de colonias de granulocitos induce neutrofilia intensa y sostenida, lo que sugiere que un infiltrado peritumoral de este tipo puede representar una forma efectiva de luchar contra el cáncer.<sup>9,10</sup> Hay neutrófilos asociados con el tumor que pueden polarizarse en diferentes fenotipos en respuesta a estímulos derivados del tumor. Los neutrófilos asociados con el tumor pueden ejercer funciones tumorales y antitumorales, lo que explica que en el crecimiento tumoral se condiciona la expansión de otra población de células mieloides (MDSC) que tienen función inmunosupresora, en donde es bien conocido que las citosinas (IL-6, TNF, IL-1 $\beta$  e IL-23) que derivan de estas células mieloides, son reconocidas generalmente como fuerzas promotoras de tumores dominantes, que se han clasificado y encontrado en ratones. Todas estas poblaciones tienen mecanismos epigenéticos diversos para su expresión.<sup>11</sup>

### Linfocitos B, T y NK

En un experimento se demostró que el sistema inmunitario puede prevenir la aparición de tumores al proporcionar una fuerte protección contra el cáncer.<sup>12</sup>

Cada uno de los linfocitos B diferenciado en célula plasmática está programado para producir un anticuerpo específico contra un antígeno específico que le fue presentado por una célula presentadora de antígeno que libera citocinas, como IL1 y TNF, con la cooperación del linfocito T cooperador CD4+ Th, a través del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

Los linfocitos Th CD4+ liberan una citocina característica (IL-2) que tiene entre sus funciones la proliferación de linfocitos después de la activación por un antígeno específico.

Las células cancerosas pueden inducir la producción de anticuerpos que pueden adherirse a su superficie y facilitar la destrucción por las células "asesinas" NK a través de esta interacción o por fijación de complemento. Además, las células NK son capaces de eliminar, por sí mismas, a las células tumorales. Hay una deficiencia en función de NK detectadas en cáncer de pulmón, aunque su número total está aumentado.<sup>13</sup> Las células T citotóxicas CD8+ (Tcit), las células Th1 CD4+, productoras de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) funcionan como las mayores células efectoras antitumorales.

Algunos AAT son reconocidos por células presentadoras de antígeno, sobre todo por CD y presentados a los linfocitos Th CD4+ a través de moléculas MHC clase II, con activación de células efectoras Tcit, por medio de la producción de IL-2 e INF- $\gamma$ , las Tcit reconocen AAT a través del complejo mayor de histocompatibilidad clase I para aumentar la destrucción de las células neoplásicas. En un escenario de eliminación tumoral, como previamente se comentó, el individuo inmunocompetente en quien aparece un tumor sumamente inmunogénico se producirán células T reguladoras CD4+ CD25+ Foxp3+ (Treg) que dirigirán e iniciarán la cancelación de la respuesta inmunitaria cuando las células cancerosas hayan sido eliminadas.

En otro escenario el tumor puede evadir esta respuesta inmunitaria. Las Treg, con sus citocinas inmunorreguladoras, como TGF- $\beta$  y Th17, pueden funcionar como inmunosupresoras o inflamatorias, ayudar al crecimiento y diseminación del cáncer. Cada neoplasia parece expresar uno o varios mecanismos de evasión, todos ellos diferentes.

### Otros factores asociados con el cáncer

**NF- $\kappa$ B.** El factor de transcripción NF- $\kappa$ B regula importantes procesos celulares desde el establecimiento de respuestas inmunitarias e inflamatorias a la regulación de la proliferación celular o apoptosis, a través de la inducción de gran regulación y alineación de genes blanco, mecanismo reconocido de manera importante en la tumorigénesis porque ejerce fuertes funciones antiapoptóticas en las células cancerosas.

El factor de transcripción NF- $\kappa$ B se activa con tratamientos, como las quimio y radioterapias, para eliminar a las células cancerosas mediante la inducción de apoptosis. La inhibición del factor de transcripción NF- $\kappa$ B aumenta la sensibilidad de las células cancerosas a la acción apoptótica de diversos efectores, como el TNF $\alpha$ , quimio o radioterapia.<sup>14</sup>

**VEGF.** El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es una glicoproteína homodimérica y un factor clave en la angiogénesis que se une a sus receptores específicos en células vasculares endoteliales VEGF-1 y VEGF-2. VEGF que promueven a la angiogénesis en cáncer. La nueva vasculatura tumoral que desarrolla es desorganizada, frágil, condiciona hemorragia e hipoxia que, a su vez, aumenta aún más la producción de VEGF.<sup>15</sup> Experimentalmente se ha demostrado que el factor de crecimiento vascular endotelial también inhibe la maduración funcional de las células dendríticas, disminuye los cocientes LT/LB en órganos linfoides periféricos e induce atrofia tímica, situaciones que favorecen el crecimiento de tumores.<sup>16</sup>

**TLR.** Los receptores tipo Toll (TLRs) pertenecen al grupo de receptores de reconocimiento de patógenos de la superficie celular del sistema inmunitario innato. Algunos elementos del medio ambiente o el tabaquismo tienen efectos inmunitarios importantes en las diversas vías

de la respuesta innata mediadas por los receptores tipo Toll. Se ha encontrado una estrecha asociación entre polimorfismos de los genes de receptores tipo Toll y la susceptibilidad hacia diversos tumores malignos. En el cáncer, la expresión de receptores tipo Toll aún está en debate, debido a los resultados contradictorios que indican que tanto la inducción de la apoptosis, como la progresión del tumor, podrían depender de la señalización de receptores tipo Toll; algunos datos recientes más bien muestran un efecto pro-tumorigénico. Algunos cánceres relacionados con la modulación de receptores tipo Toll se asocian con algunas infecciones en particular, en las que se incrementa la expresión de receptores tipo Toll, lo que favorece el proceso carcinogénico a través de la inducción de la inflamación; por ejemplo, la asociación del polimorfismo de TLR2 $\Delta$ 22, tabaquismo y cáncer gástrico. Así mismo, tanto TLR5 como TLR7 se expresan en grandes cantidades en el carcinoma adenoide quístico de glándulas salivales, tanto en las membranas celulares, como en el citoplasma viral.

### Leucemias y linfomas

La diseminación del cáncer en la médula ósea detiene la producción de todas las progenies celulares hematológicas coexistentes y son fundamentales en la respuesta inmunitaria contra la infección y el cáncer. Esto sucede más frecuentemente en las leucemias o linfomas, pero puede ocurrir con invasión de la médula ósea por otros tipos de cáncer. La médula ósea afectada se altera aún más por otros factores relacionados, principalmente terapéuticos, como la quimioterapia, las terapias biológicas y la radioterapia, que producen alteraciones celulares temporales en el sistema inmunitario innato y adaptativo, lo que a su vez hace que aumente el riesgo de infecciones, principalmente virales. Esos mismos cambios pueden observarse cuando se administran dosis muy altas de corticoides. Los

pacientes con mieloma múltiple en fase plana tienen mayor riesgo de infecciones bacterianas que amenazan la vida y una inmunosupresión humoral policlonal.

La terapia celular es una alternativa prometedora para la quimioterapia y radioterapia en el cáncer. Las células NK, en particular, tienen un gran potencial para su uso en la inmunoterapia como terapia alternativa en cáncer y para mejorar el efecto de injerto contra huésped del trasplante de células madre hematopoyéticas, en la terapia de las leucemias.

### Cáncer de ovario

Las pacientes con cáncer de ovario tienen una respuesta inmunitaria celular normal, pero menor cantidad de células positivas con inmunoglobulinas de superficie y disminución de la producción de anticuerpos, con función anormal de linfocitos B.<sup>17</sup> Además, se ha documentado un aumento de Treg que influye en el crecimiento del tumor.<sup>18</sup>

### Gliomas y neuroblastoma

El neuroblastoma es un tumor extracraneano sólido, de aparición en la infancia, con mal pronóstico de supervivencia en fases avanzadas. Está demostrado que las células de neuroblastoma, humanas y murinas, ejercen actividades inmunosupresoras locales y sistémicas, por aumento de la actividad de arginasa. La isoforma predominante que expresan es arginasa II, que inhibe la activación de células mieloides y la inhibición de la proliferación del progenitor CD34+ en médula ósea, además de suprimir la proliferación específica de células T y su acción de citotoxicidad. Los pacientes con concentraciones de expresión más elevadas de arginasa II tienen peor pronóstico de supervivencia quizá asociada con la eficacia subóptima de los tratamientos.<sup>19</sup>

Los gliomas son resistentes a los tratamientos debido a:<sup>20</sup>

- La barrera hematoencefálica que funciona para excluir elementos del sistema inmunitario del tumor y del parénquima cerebral.
- En el sistema nervioso central no hay tejidos linfáticos secundarios organizados para apoyar respuestas inmunitarias locales eficientes.
- En el sistema nervioso central existen bajos niveles de expresión de las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad.
- Hay una aparente escasez de células presentadoras de antígeno más eficientes (células dendríticas).
- Se producen factores inmunosupresores derivados del glioma, como TGF- $\beta$  que interfiere en respuestas inmunitarias locales.

### Cáncer colorrectal

Las lesiones tumorales con mayor infiltración linfocitaria, sobre todo del tipo CD8+, tienen mejor pronóstico; por eso algunos autores proponen una clasificación diferente de la TNM con base en este tipo de infiltrados.<sup>21</sup> En algunos pacientes con cáncer colorrectal a quienes se extirpó por completo el tumor o en donde se observó aumento de las metástasis, a pesar del tratamiento, se encontró aumento de los complejos inmunitarios circulantes y en las concentraciones de IgA, lo que puede asociarse con disminución del antígeno carcinoembrionario, que es un marcador oncogénico, y que podría interpretarse en forma inadecuada para el diagnóstico de cáncer.<sup>22</sup>

Es imposible abordar, aunque sea de forma resumida, el estado actual de la inmunoterapia contra el cáncer. Existen casi 200 medicamentos biotecnológicos registrados para esta intención terapéutica.



Sólo se hará mención de algunas medidas generales importantes para sostener un mejor equilibrio inmunitario en el tratamiento de un paciente con cáncer:

- En el paciente con cáncer deben evitarse la desnutrición o la obesidad. La desnutrición asociada con cáncer es multifactorial: sustancias producidas por el tumor y en respuesta al mismo, tratamientos, ansiedad y depresión: las citocinas inflamatorias y hormonas se asocian con desnutrición y caquexia.<sup>23</sup> La desnutrición debe revertirse con suplementos nutricionales como el ácido graso poliinsaturado icosapentaenoico.<sup>24</sup>
- Si el paciente cursa con comorbilidad metabólica, debe haber una vigilancia estricta de ésta.
- Vigilar estrechamente la salud bucal del enfermo con cáncer, porque los tratamientos pueden empeorar las caries y la enfermedad periodontal. Recientemente se demostró que gérmenes como *Fusobacterium nucleatum*, un gramnegativo anaeróbico común en la boca, primariamente una bacteria periodontal, pueden inhibir la actividad de las células NK que protegen que se inicie la formación de una neoplasia.<sup>25</sup>

De acuerdo con la clasificación de los antígenos asociados con tumores se observa un vínculo muy estrecho e importante entre el antígeno reconocido, la denominación o nomenclatura y la expresión del cáncer en los diferentes órganos y sistemas.<sup>27-49</sup>

A nivel mundial, una quinta parte de los cánceres en la población se relacionan con infecciones virales. Entre ellos, gamma herpes virus, específicamente HHV4 (EBV) y HHV8 (VHSK), ambos agentes virales oncogénicos se han asociado con gran número de tumores malignos. Los virus recurren a diferentes mecanismos para inducir cáncer, a través de la utilización del ci-

clo celular, apoptosis, modulación inmunitaria, modificación epigenética, y la alteración de las vías de transducción de señales. Es importante establecer diferencias puntuales entre cambios infecciosos en donde se considera a las células del sistema inmunitario capaces de identificar antígenos extraños expresados en la superficie de una célula infectada, como proteínas virales o bacterianas y hacer blanco en estas células para su destrucción. La falta de respuesta a las infecciones debe considerarse un dato relevante en el diagnóstico de inmunodeficiencia, que puede ser primaria o secundaria y, como sucede en el cáncer, esta falta de respuesta inmunológica ante un antígeno propio puede generar cáncer.<sup>50-54</sup>

## REFERENCIAS

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674.
2. Whiteside TH, Robinson BWS, June GH, Lotze MT. Principles of tumour immunology. In: Robert E Rich Ed. *Clinical Immunology*. 4a ed. 2013;925-934
3. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565-1570.
4. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (Sup. 8): viii6-viii9, doi:10.1093/annonc/mds256.
5. Mnich SJ, Veenhuizen AW, Monahan JB, Sheehan KC, Lynch KR, et al. Characterization of a monoclonal antibody that neutralizes the activity of prostaglandin E2. *J Immunol* 1995;155: 4437-4444
6. Stockert E, Jäger E, Chen Y-T, Scanlan MJ, Gout I, Karbach J, et al. A Survey of the Humoral Immune Response of Cancer Patients to a Panel of Human Tumor Antigens. *J Exp Med* 1998; 187 (8): 1349-1354.
7. Salazar FO. El sistema inmunológico, herramienta estratégica en la batalla contra el cáncer. *Rev Chil Ped* 2000; 71; 4 <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-4106200000400003>
8. Vargas-Camaño ME. Inmunodeficiencias secundarias de tipo metabólico. 1a. Parte. *Galenus*; 2015;2(6): 6-10.
9. Galdieroa MR, Bonavitas E, Barajonc I, Garlandaa C, Mantovania A, Jaillona S. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Inmunobiol* 2013; 218(11:1402-1410 doi:10.1016/j.imbio.2013.06.00
10. Soulo JC, Via L, Brú A. Polymorphonuclear neutrophils and cancer: Intense and sustained neutrophilia as a treatment against solid tumors. *Med Res Rev* 2011; 31 (3): 311-363. DOI:10.1002/med.20185

11. Mantovani A. Macrophages, Neutrophils, and Cancer: A Double Edged Sword. *New Journal of Science* Vol. 2014, Article ID 271940, 14 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/271940>
12. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, et al. IFN- $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001; 410, 1107-1111 doi:10.1038/35074122
13. Al Omar SY, Marshall E, Middleton D, Christmas SE. Increased numbers but functional defects of CD56+CD3+ cells in lung cancer. *International Immunology*, Vol. 24(7): 409-415 doi:10.1093/intimm/dxr122
14. Magné N, Toillon RA, Bottero V, Didelot C, Van Houtte P, Gérard JP, Peyron JF. NF- $\kappa$ B modulation and ionizing radiation: mechanisms and future directions for cancer treatment. *Cancer Let* 2006;231:158-168.
15. Camellet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology* 2005; 69 (Sup 3): 4-10.
16. Carbone DP. Immune Dysfunction in Cancer Patients Cancer Network. January 2002: 1-10.
17. Mandell GL, Fisher RI, Bostick F, Young RC. Ovarian cancer: A solid tumor with evidence of normal cellular immune function but abnormal B cell function. *Am J Med* 1979; 66; 621-62.
18. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nature Medicine* 2004;10, 942-949. doi:10.1038/nm1093
19. Mussai F, Egan S, Hunter S, Webber H, Fisher J, Wheat R, McConville C, et al. Neuroblastoma arginase activity creates an immunosuppressive microenvironment that impairs autologous and engineered immunity. *Can Res Published Online First* June 8, 2015; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3443
20. Pollack IF, Okada H, Chambers WH. Exploitation of immune mechanisms in the treatment of central nervous system cancer. *SemPediatric Neurol* 2000; 7: 131-143
21. Tougeron D, Fauquembergue E, Latouche JB. Immune response and colorectal cancer. (Artículo en francés) *Bull Cáncer*. 2013 Mar; 100(3):283-94. doi: 10.1684/bdc.2013.1716.
22. Steele G, Lahey S, Rodrick M, Ross D, Deasy J, Zamcheck N, Osteen R, Wilson R. Circulating immune complexes in patients with colorectal cancer. *Am J Surg* 1983; 145: 549-553.
23. Van Cutsem E, Aren J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; (9): 51-563
24. Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(S2): S39-S50.
25. Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, Yamin R, AbedJ, GamlielM, Enk J, et al. Binding of the Fap2 Protein of *Fusobacterium nucleatum* to Human Inhibitory Receptor TIGIT Protects Tumors from Immune Cell Attack. *Immunity*. 2015; 42 (2): 344-355.
26. Jungbluth AA, Busam KJ, Kolb D, Iversen K, Coplan K, et al. Expression of MAGE-antigens in normal tissues and cancer. *Int J Cancer*. 2000 15; 85(4):460-5.
27. Türeci O, Sahin U, Schobert I, Koslowski M, Schmitt H, Schild H-J, et al. The SSX-2 gene, which is involved in the t (X; 18) translocation of synovial sarcomas, codes for the human tumor antigen HOM-MEL-40. *Can Res*.1996; 56:4766-4772.
28. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, et al. Tumor Regression in Patients With Metastatic Synovial Cell Sarcoma and Melanoma Using Genetically Engineered Lymphocytes Reactive With NY-ESO-1. *Clin Oncol* 2011 Mar 1; 29(7): 917-924, doi:10.1200/JCO.2010.32.2537.
29. Pollack SM, Jungbluth AA, Hoch BL, Farrar EA, Bleakley M, et al. NY-ESO-1 is a ubiquitous immunotherapeutic target antigen for patients with myxoid/round cell liposarcoma. *Cancer*. 2012 Sep 15; 118(18):4564-70. doi: 10.1002/cncr.27446.
30. Yu Q, Sicinska E, Geng Y, Ahnström M, Zagodzón A, Kong Y, Gardner H, et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell*. 2006 Jan;9(1):23-32.
31. Liu F, Korc M. Cdk4/6 Inhibition Induces Epithelial-Mesenchymal Transition and Enhances Invasiveness in Pancreatic Cancer Cells. *Mol Cáncer Ther*. 2012 11; 2138.10.1158/1535-7163.MCT-12-0562.
32. Goldstein AM, Chidambaram A, Halpern A, Holly EA, Guerry IV D, et al. Rarity of CDK4 germline mutations in familial melanoma. *Melanoma Res*. 2002 Feb; 12(1):51-5.
33. Merimsky O, Shoenfeld Y, Baharav E, Zigelman R, Fishman P. Reactivity to tyrosinase: expression in cancer (melanoma) and autoimmunity (vitiligo). *Hum Antibodies Hybridomas*. 1996; 7(4):151-6.
34. Sellapan S, Grijalva R, Zhou X, Yam W, Bar Eli M, Mills GB, Yu D. Lineage Infidelity of MDA-MB-435 Cells. Expression of Melanocyte Proteins in a Breast Cancer Cell Line. *Cancer Res* May 15, 2004 64; 3479. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-3299-2.
35. Berset M, Cerottini JP, Guggisberg D, Romero P, et al. Expression of Melan-A/MART-1 antigen as a prognostic factor in primary cutaneous melanoma. *Int J Cáncer* 2001;20 (95): 73-7.
36. Tazzari M, Palassini E, Vergani B, Villa A, Rini F, Negri T, et al. Melan-A/MART-1 immunity in a EWS-ATF1 translocated clear cell sarcoma patient treated with sunitinib: a case report. *BMC Cancer* 2015, 15:58 doi:10.1186/s12885-015-1044-0
37. Hoffman M, Stoss O, Shi D, Büttner R, Van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathol* 2008; 52 (7) 797-895. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03029.x.
38. Hirsch FR, Franklin WA, Veve R, Varela-García M, Bunn Jr PA. HER2/*neu* expression in malignant lung tumors. *Sem Oncol* 2002; 29 (1, S1): 51-58 doi:10.1053/s0nc.2002.31523

39. Leppilampi M, Koistinen P, Savolainen E-R, Hannuksela J, Parkkila AK, et al. The Expression of Carbonic Anhydrase II in Hematological Malignancies. *Clin Cancer Res* 2002; 8; 2240-2245.
40. Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbrigde E, Youmans A, Febbo P, et al. Carbonic Anhydrase IX Expression Predicts Outcome of Interleukin 2 Therapy for Renal Cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11; 3714-3721, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2019.
41. Olive PL, Aquino-Parsons C, MacPhail SH, Liao S-Y, Raleigh JA, et al. Carbonic Anhydrase 9 as an Endogenous Marker for Hypoxic Cells in Cervical Cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8924-8929.
42. Türeci Ö, Sahin U, Vollmar E, Siemer S, Göttert S, Seitz G, Parkkilal A-K, et al. Human carbonic anhydrase XII: cDNA cloning, expression, and chromosomal localization of a carbonic anhydrase gene that is overexpressed in some renal cell cancers. *PNAS* 1998; 95 (13) 7608-7613.
43. Kim S, Kim N, Dong B, Boren D, Lee SA, Das Gupta J, Gaughan C, et al. Integration Site Preference of Xenotropic Murine LeukemiaVirus-Related Virus, a New Human Retrovirus Associated with Prostate Cancer. *J. Virol* 2008; 82 (20): 9964-9977.
44. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *International Biological Cancer: a Worldwide Perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study GroupJ Natl Cancer Inst* 1995; 87 (11): 796-802 doi: 10.1093/jncj/87.11.796.
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).HPV-Associated Penile Cancer Rates by Race and Ethnicity. *Human papillomavirus-associated cancers-United States, 2004-2008 MMWR* 2012; 61(15):258-261.
46. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, et al. Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol*.2011; 29:4294-4301.
47. Fähræus R, Lu HL, Emberg I, Finke J, Rowe M, Klein G, et al. Expression of Epstein-Barr virus-encoded proteins in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 42 (3): 329-338 DOI 10.1002/ijc.2910420305.
48. Bollard CM, Gottschalg S, Leen AM, Weiss H, Straathof KC, Carrum G, et al. Complete responses of relapsed lymphoma following genetic modification of tumor-antigen presenting cells and T-lymphocyte transfer. *Blood* 2007; 110 (8):2838-2845.
49. Khan AA1, Khan Z2, Warnakulasuriya S3.Cáncer associated Toll like receptor modulation and insinuation in infection susceptibility: association or coincidence? *Ann Oncol*. 2016 Feb 9.pii: mdw053. Epub ahead of print.
50. Mukherjee D, Devi KR, Deka M, Malakar M, et al. Association of toll-like receptor 2 Δ22 and risk for gastric cancer considering main effects and interactions with smoking: a matched case-control study from Mizoram, India. *Tumour Biol*. 2016 Feb 15. Epub ahead of print.
51. Hirvonen K, Bäck L, Haglund C, et al. Toll-like receptor 5 and 7 expression in adenoid cystic carcinoma of major salivary glands. *Tumour Biol*. 2016 Feb 18. Epub ahead of print.
52. Jha HC, Banerjee S, Robertson E. The Role of gamma herpesviruses in cancer pathogenesis. *Pathogens*. 2016 Feb 6; 5(1).pii: E18. doi: 10.3390/pathogens5010018.
53. Baggio L, Laureano ÁM, da Rocha Silla LM, Lee DA. Natural killer cell adoptive immunotherapy: Coming of age. *Clin Immunol*. 2016 Feb 13. pii: S1521-6616(16)30019-5. doi: 10.1016/j.clim.2016.02.003. Epub ahead of print.

## Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias

Claudia Hernández-Martínez,<sup>1</sup> Francisco Espinosa-Rosales,<sup>1</sup> Sara Elva Espinosa-Padilla,<sup>1</sup> Ana Rosa Hernández-Martínez,<sup>1</sup> Lizbeth Blancas-Galicia<sup>1</sup>

### Resumen

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico, la mayoría se manifiestan a edad temprana por infecciones, datos de malignidad o por disregulación en la respuesta inmune, ya sea autoinflamación, autoinmunidad o alergia. Debido a que las inmunodeficiencias primarias son trastornos genéticos, la mayoría se heredan de forma autosómica recesiva. Las inmunodeficiencias primarias son más prevalentes en el sexo masculino y en edad pediátrica; las inmunodeficiencias de anticuerpos son las inmunodeficiencias primarias con más prevalente de la edad adulta. Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes están la infección de vías respiratorias seguida de infecciones de la piel, abscesos, candidiasis, diarrea, BCGosis, etc. El abordaje inicial debe contar con una biometría hemática completa y cuantificación de inmunoglobulinas. El retraso del diagnóstico se debe principalmente a que las infecciones recurrentes pueden ser aceptadas como variaciones de la normalidad o a una percepción errónea de que su presentación es exclusiva de la infancia. El reconocimiento temprano por cualquier médico de primer contacto es importante para el tratamiento oportuno y el mejor pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Inmunodeficiencias primarias, enfermedades con inmunodeficiencias, infecciones recurrentes, tratamiento con inmunoglobulina, profilaxis.

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):180-189.

## Basics of primary immunodeficiencies

Claudia Hernández-Martínez,<sup>1</sup> Francisco Espinosa-Rosales,<sup>1</sup> Sara Elva Espinosa-Padilla,<sup>1</sup> Ana Rosa Hernández-Martínez,<sup>1</sup> Lizbeth Blancas-Galicia<sup>1</sup>

### Abstract

Primary immunodeficiencies (PID) are a heterogeneous group of inherited disorders, the etiology are the defects in the development or function of the immune system. The principal PID manifestations are the infections in early age, malignancy and diseases of immune dysregulation as autoimmunity and allergy. PIDs are genetics disorders and most of them are inherited as autosomal recessive, also this group of diseases is more prevalent in males and in childhood. The antibody immunodeficiency is the PID more common in adults. The more frequent disorders are the infections in the respiratory tract, abscesses, candidiasis, diarrhea, BCGosis etc. Initial approach included a complete blood count and quantification of immunoglobulins. The

<sup>1</sup>Unidad de Investigación en inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

Recibido: 6 de noviembre 2015

Aceptado: 21 de enero 2016

### Correspondencia

Dra. Lizbeth Blancas-Galicia  
Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias  
Torre de Investigación, piso 9,  
04530 Ciudad de México  
blancas.lizbeth@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun;63(2):180-189.

delay in diagnosis could be explained due to a perception that the recurrent infections are normal process or think that they are exclusively of childhood. The early diagnosis of PID by primary care physicians is important to opportune treatment and better prognosis.

**KEYWORDS:** primary immunodeficiency, immunodeficiency diseases, recurrent infections, immunoglobulin therapy, prophylaxis.

#### Correspondence

Dra. Lizbeth Blancas-Galicia  
Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias  
Torre de Investigación, piso 9,  
04530 Ciudad de México  
blancas.lizbeth@gmail.com

## INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

La función primordial del sistema inmune es la diferenciación entre los antígenos propios y los no propios (por ejemplo, agentes infecciosos); cuando existe una alteración en él, las manifestaciones clínicas más frecuentes son las infecciones, así como la autoinflamación, la autoinmunidad, las alergias y las neoplasias.<sup>1</sup>

En el proceso de protección contra la propagación de agentes infecciosos en el organismo, solo algunos individuos experimentan infecciones que se salen de control. El trastorno cuya causa es un defecto genético en uno o más componentes del sistema inmune recibe el nombre de inmunodeficiencia primaria (IDP), originada por la alteración de una o más proteínas del sistema inmune celular o humoral, lo que explica la diversidad o heterogeneidad en la susceptibilidad particular a diferentes agentes infecciosos. Es importante hacer énfasis en que las inmunodeficiencias primarias (IDP) no están relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ni son contagiosas.<sup>2</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

En 1952, O. Bruton describió la primera IDP, la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; más tarde se identificó que el responsable es el gen mutado de *BTK*. Los avances en biología molecular han favorecido el incremento explosivo

en la caracterización de nuevas inmunodeficiencias primarias. La prevalencia de las IDP en los países desarrollados es de 1 entre 200 000 nacidos vivos. En Francia, la incidencia es de 1 entre 400 000, de modo que se estima que cada año nacen de 150 a 200 niños con IDP.

Tanto la distribución como la prevalencia de las IDP varían entre los distintos grupos humanos debido a las características genéticas y al acceso a los recursos diagnósticos.

En cuanto al sexo, las IDP son más frecuentes en hombres debido al patrón de herencia ligado al cromosoma X. En cuanto a la clasificación, son más frecuentes las IDP que afectan al sistema humoral (Cuadro 1). En México, los datos epidemiológicos de las IDP se registran en la página electrónica de LASID (Latinoamerican Society for Immunodeficiency).<sup>3-6</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LAS IDP

Se han propuesto diversas clasificaciones de las IDP con base en criterios como la edad de inicio, el tipo de susceptibilidad a los agentes infecciosos y la localización de la infección. La clasificación más reciente, de 2015, fue propuesta por expertos de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología" (IUIS, *International Union of Immunological Societies*). En ella se describen nueve grupos: inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral, inmu-

**Cuadro 1.** Clasificación de las inmunodeficiencias primarias

Deficiencia de linfocitos B (humoral)
Deficiencia de linfocitos T (celular)
Deficiencia de linfocitos B y T (combinada)
Defectos de fagocitosis
Defectos de complemento
Asociadas a un fenotipo característico
Otras

inmunodeficiencias combinadas con características específicas o relacionadas con un síndrome, deficiencias predominantemente de anticuerpos, enfermedades de disregulación inmune, defectos congénitos en el número o función de fagocitos, defectos en la inmunidad intrínseca e innata, trastornos autoinflamatorios, deficiencias del complemento y fenocopias de IDP.

Existe otra clasificación útil para orientar acerca del tipo de estudios que pueden solicitarse en caso de sospecha diagnóstica (ver más adelante la sección de diagnóstico).<sup>1 7,8</sup>

## GENÉTICA

Las IDP son enfermedades con una etiología genética o hereditaria: un gen sufre una mutación que se traduce en la síntesis anormal de una proteína, lo que da lugar a una susceptibilidad anormal de un agente infeccioso, con un patrón de herencia determinado. Una misma mutación en un mismo gen específico puede generar diferentes expresiones fenotípicas. A la fecha se han descrito más de 300 genes responsables de IDP.<sup>7</sup>

Por otro lado, existen individuos con clara susceptibilidad a infecciones en quienes no se ha detectado un gen responsable; de su estudio surgirán las nuevas descripciones de las IDP. En los últimos años, el descubrimiento de los genes responsables de las IDP ha permitido entender mejor el desarrollo y la función del sistema inmune.<sup>3</sup>

Los dos tipos de transmisión hereditaria más frecuentes son el ligado al cromosoma X (antecedentes familiares de varones fallecidos durante la infancia temprana) y el autosómico recesivo (la consanguinidad entre los padres incrementa la posibilidad); otro es el autosómico dominante. Algunas familias no tienen un tipo de herencia definido aun cuando hay más de un integrante afectado y con mayor susceptibilidad a las infecciones (antecedente de muerte en la infancia de individuos de uno u otro sexo).<sup>9</sup> El antecedente familiar negativo no excluye la posibilidad de una IDP debido a que pueden darse algunas de las siguientes situaciones:

- La madre es portadora de una enfermedad ligada al cromosoma X y ella no lo sabe.
- Ambos padres son portadores de una enfermedad autosómica recesiva.
- La anomalía genética es *de novo*, por una mutación durante el proceso de fertilización del espermatozoide al ovocito.

## EDAD DE PRESENTACIÓN

Las IDP pueden evidenciarse a cualquier edad, sin embargo, con frecuencia se manifiestan durante la infancia (55% del total de casos). La inmunodeficiencia combinada severa afecta la respuesta inmune humoral y celular y se presenta desde el nacimiento; otras inmunodeficiencias pueden manifestarse durante la edad adulta, principalmente las humorales, como la inmunodeficiencia común variable (87% de todos los casos son adultos). Recientemente se han descrito pacientes adultos con infecciones por micobacterias atípicas y mutaciones en los genes *IRF8* y *GATA2*.<sup>10-13</sup>

## INFECCIONES EN INMUNODEFIENCIAS PRIMARIAS

Las IDP se manifiestan principalmente con infecciones, cuyas características pueden hacer sospechar el diagnóstico:



1. *Recurrencia*. No hay un evento aislado infeccioso, sino que las infecciones son recurrentes y su cronicidad puede llevar a daño permanente de un órgano. El diagnóstico diferencial de la neumonía recurrente relacionada con bronquiectasia incluye la inmunodeficiencia humoral. De igual forma, la recurrencia de otitis o sinusitis debe hacer pensar en inmunodeficiencia de antígenos polisacáridos específicos.<sup>14</sup>
2. *Severidad*. Algunos pacientes con IDP comienzan sus manifestaciones con infecciones banales que posteriormente evolucionan a eventos severos por los que requieren hospitalización, por ejemplo, por sepsis, meningitis o abscesos profundos (en hígado o anal).<sup>8</sup>
3. *Agentes etiológicos*. Las IDP pueden ser causadas por agentes etiológicos oportunistas (micobacterias, *Nocardia*, *Aspergillus* o *Pneumocystis*, entre otros). El tipo de susceptibilidad infecciosa depende de la IDP, de ahí la importancia de los aislamientos, por ejemplo:<sup>1</sup>
  - A bacterias y enterovirus, inmunodeficiencias humorales.
  - A bacterias y hongos, enfermedad granulomatosa crónica.
  - A virus, hongos y bacterias, inmunodeficiencia combinada severa.
  - A micobacterias o salmonella, inmunodeficiencia por defecto del receptor IL12RB1.

Si bien desde hace tiempo se registró que un individuo padecía infecciones recurrentes por un solo agente infeccioso, apenas hace dos décadas se identificó que el trastorno de una sola molécula del sistema inmune es capaz de generar susceptibilidad a un solo germen, por ejemplo, la alteración de TLR3 produce sensibilidad a encefalitis herpética; de STAT1, a candidiasis mucocutánea; de IL12RB1, a salmonelosis. Ca-

sanova comparó las características de las IDP en 1952 y en 1996 (Cuadro 2).<sup>15</sup>

4. *Cronicidad*. La infección no mejora con los tratamientos ordinarios (por ejemplo, la candidiasis que tiene su base en el defecto de la molécula CARD 9).<sup>16</sup>
5. *Respuesta a agentes antimicrobianos*. No hay mejoría satisfactoria con la administración de antibióticos, y hay recaída cuando éstos se suspenden por haberse completado el esquema o se tienen que emplear esquemas terapéuticos más agresivos, largos o combinados (antibióticos más antimicóticos o antivirales).<sup>3</sup>
6. *Reacciones adversas a vacunas*. Las vacunas de agentes vivos atenuados pueden causar infección en pacientes con IDP. La infección por la vacuna BCG se observa en enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada severa y en pacientes con defectos del eje IL12/IFN $\gamma$ . La infección por la vacuna de Sabin se observa en pacientes con agammaglobulinemia. El antecedente de reacción adversa por administración de agentes vivos debe ser un signo de alerta.<sup>17</sup>

La Fundación Jeffrey Modell ha descrito y difundido 10 signos de alarma que pueden indicar la existencia de una IDP, sin embargo, con el tiempo se ha demostrado que pueden pasarse

**Cuadro 2.** Evolución del concepto de las infecciones en las inmunodeficiencias IDP en las primeras descripciones, según Casanova

1952	1996
Múltiples	Única
Recurrente	Única (aguda o crónica)
En la Infancia	A cualquier edad
Gérmenes oportunistas	No necesariamente
Raras	Raras o comunes
Familiares	Esporádicas

por alto ciertos casos. El Centro de Referencia de Déficit Inmunitarios Hereditarios (CEREDIH, *Centre de Référence Déficit Immunitaires Héritaires*), uno de los más calificados en Europa, ha sugerido signos de alarma para IDP tanto en niños como en adultos (Cuadro 3).<sup>18</sup>

### OTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NO INFECCIOSAS

*Patrón familiar.* Antecedente de muertes en la infancia sin una etiología determinada.<sup>15</sup>

*Peso y talla.* En la infancia, la cronicidad de las infecciones relacionadas con IDP tiene repercusión en el peso y la talla, sin embargo, la talla y el peso normales no descartan una IDP. Algunos adultos con inmunodeficiencia común variable cursan con granulomas en intestino y peso bajo.<sup>1</sup>

*Tejido linfoide.* La ausencia de amígdalas y ganglios se observa en las agammaglobulinemias (ausencia de inmunoglobulinas séricas), así como la ausencia de timo en la inmunodeficiencia combinada severa o síndrome de DiGeorge.<sup>14</sup>

*Fenotipos clínicos característicos.* En general, las IDP se presentan con mayor susceptibilidad a infecciones sin ninguna otra manifestación, pero en ocasiones tienen un fenotipo clínico característico como implantación baja de orejas, micrognatia, hipertelorismo, úvula bífida y defectos cardiacos en el síndrome de Di George; facies tosca en el adulto con síndrome de hiperIgE (patrón autosómico dominante); Petequias y eccema en la enfermedad de Wiskott-Aldrich; cabellos plateados en los síndromes de Griscelli y Chediak-Higashi; así como telangectasias oculares en el síndrome de ataxia telangiectasia.<sup>14</sup>

*Autoinmunidad.* En general, los pacientes con IDP tienen mayor riesgo (respecto a la población general) de presentar eventos autoinmunes como

**Cuadro 3.** Signos de alarma sugeridos por el *Centre de Référence Déficit Immunitaires Héritaires*

#### Signos clínicos que deben hacer pensar en una IDP en el adulto

1. Más de 2 otitis por año.
2. Más de 2 sinusitis agudas o crónicas en un año.
3. Más de 2 meses de tratamiento con antibiótico o necesidad de tratamiento antibiótico por vía intravenosa.
4. 2 neumopatías al año.
5. Diarrea crónica con pérdida de peso.
6. Episodios de fiebre alta, inexplicable.
7. Micosis mucocutánea persistente.
8. Dos infecciones graves en un año.
9. Un caso de inmunodeficiencia ya conocido en la familia.
10. Manifestaciones autoinmunes o granulomas.
11. Infecciones virales de repetición o crónicas (herpes, verrugas, aftas, condilomas, infecciones genitales en la mujer).
12. Dilatación de bronquios y/o bronquitis de repetición sin una causa conocida.

#### Signos clínicos que deben hacer pensar en una IDP en el niño

1. Infecciones recurrentes de vías respiratorias altas y bajas.
  - o Más de 8 otitis por año en menores de 4 años.
  - o Más de 4 otitis por año en niños de más de 4 años de edad.
2. Más de 2 de neumonías o más de 2 sinusitis anualmente.
3. Infecciones severas con gérmenes de tipo neumococo, *Haemophilus* o *Neisseria*. Un solo evento de sepsis o meningitis debe ser motivo para sospechar la existencia de IDP.
4. Infecciones recurrentes con un mismo patógeno.
5. Infecciones habituales con evolución inusual (diarrea infecciosa persistente, algodoncillo o candidiasis cutánea recidivante).
6. Interrupción del incremento en el peso y la talla o diarrea persistente.
7. Antecedentes heredo-familiares de IDP o signos clínicos que la sugieran.

anemia hemolítica, plaquetopenia, vitíligo, lupus eritematoso sistémico o anemia perniciosa.<sup>3</sup>

*Neoplasias.* Al igual que la autoinmunidad, los pacientes con IDP tienen mayor riesgo de padecer neoplasias, principalmente linfoma.<sup>19</sup>

## INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS ¿SIN INFECCIONES?

En la clasificación de IDP propuesta en 2015 por la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología se reconoce que éstas pueden presentarse sin infecciones, tan solo con eventos autoinflamatorios como fiebre, artritis, rash, enfermedad inflamatoria intestinal o angioedema.<sup>7</sup>

## INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN EL ADULTO

Las inmunodeficiencias humorales son las más frecuentes en el adulto. En este grupo de edad, además de las infecciones, las manifestaciones autoinmunes (anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, vitíligo, tiroiditis, lupus, anemia perniciosa), la esplenomegalia o las adenopatías con hiperplasia folicular, timoma, diarrea crónica, granulomas, poliartritis atípica pueden sugerir una IDP (Cuadro 3).<sup>4</sup>

## DIAGNÓSTICO

La premisa para diagnosticar una IDP es reconocer que si bien se catalogan como enfermedades raras, son una realidad médica y no un mito. En el diagnóstico de presunción deben descartarse las inmunodeficiencias secundarias a:<sup>1,3,8</sup>

- Causas mecánicas:
  - \* Obstrucción o ruptura de las barreras naturales.
  - \* Mucoviscidosis, estenosis de vías urinarias, fugas de líquido cefalorraquídeo, dermatitis atópica o quemaduras.
- Causas inmunológicas:
  - \* Pérdida de inmunoglobulinas por riñón o intestino.
  - \* Infección por VIH.
  - \* Tratamiento inmunosupresor.
  - \* Neoplasias (leucemias, linfomas).

- \* Quimioterapia.
- \* Lupus eritematoso sistémico.
- \* Diabetes mellitus.
- \* Desnutrición.

Ante la sospecha clínica puede solicitarse estudios iniciales como los siguientes:<sup>1,3,8,20</sup>

1. *Biometría hemática*. La presencia de linfopenia orienta a una IDP de tipo celular (dependiente de linfocitos T). La neutropenia con  $< 500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> explica la ocurrencia de infecciones, sin embargo, un valor normal no descarta neutropenia cíclica. La citopenia autoinmune también se relaciona con IDP.
2. *Inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM, IgA, IgE)*. La IgG es valorable después de los 4 meses de vida extrauterina debido a que antes de esa edad es de origen materno. Es indispensable interpretar los niveles de acuerdo con los valores de referencia según la edad. La disminución de inmunoglobulinas sugiere inmunodeficiencia humoral (linfocitos B) o combinada (linfocitos T y B)
3. *Pruebas de hipersensibilidad retardada (candidina)*. Con ellas se evalúa la inmunidad celular.
4. *Ultrasonido o radiografía de tórax*. En los lactantes sirve para evaluar la presencia de timo; se observa ausencia de timo en inmunodeficiencia combinada.
5. *Complemento hemolítico total (CH50)*. Si los niveles son bajos es necesario solicitar cuantificación de C1-C9.

No obstante lo anterior, los resultados “normales” de las pruebas señaladas no descartan la existencia de IDP. Las pruebas que confirman el diagnóstico solo se realizan en centros especializados (en México, por ejemplo, la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría es uno de ellos):<sup>3,14,20</sup>

1. Identificación de poblaciones linfocitarias en sangre periférica. Se puede diferenciar entre los diferentes tipos de linfocitos mediante marcadores específicos como anticuerpos monoclonales fluorescentes, para ser detectados con un citómetro de flujo:
  - Linfocitos B o CD19+, CD20+.
  - Linfocitos T o CD3+, CD4+, CD8+.
  - Linfocitos NK o CD16+/CD56+.
  - Linfocitos B de memoria IgM-, IgD-, CD27+.

Los resultados se interpretan de acuerdo a la edad.

2. Respuesta a antígenos proteicos y polisacáridos (después de la aplicación de la vacuna contra tétanos y contra neumococo, respectivamente).
  - Consiste en aplicar al paciente la vacuna polisacárida de neumococo (no conjugada) y enviar al día siguiente al laboratorio para la cuantificación de los anticuerpos contra 14 antígenos polisacáridos (que incluyan los de la vacuna aplicada). Un mes después es necesario medir nuevamente los niveles de anticuerpos contra antígenos polisacáridos (que incluyan los de la vacuna aplicada). Implica comparar los valores de anticuerpos antes y después de la vacuna:
    - \* Para un niño mayor de 5 años debe existir un nivel superior a 1.3 mcg/mL en 70% de los anticuerpos estudiados.
    - \* Para un niño menor de 5 años debe identificarse un valor mayor de 1.3 mcg/mL en 50% de los anticuerpos estudiados.
    - \* Cuando las cuantificaciones son menores a los rangos establecidos será necesario pensar en una deficiencia a antígenos polisacáridos.
3. Medición de subclases de inmunoglobulinas de IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Se recomien-

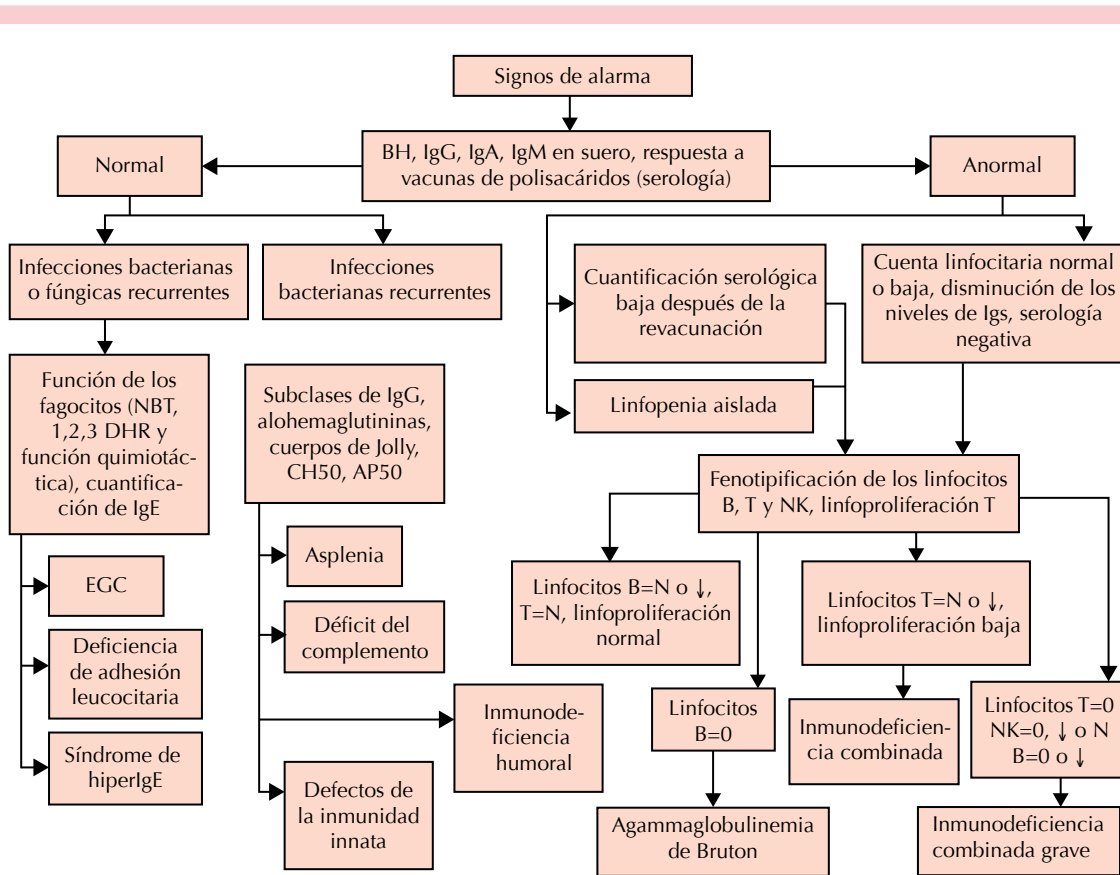
da ante niveles normales de IgG relacionados con infecciones recurrentes de vías respiratorias. Para que el resultado sea valorable se debe realizar después de los 18 meses de edad.

4. Detección de aglutininas (anti-A y anti-B) en grupos sanguíneos A o B.
  - Evalúa la producción de anticuerpos naturales contra antígenos polisacáridos.
  - No puede realizarse antes de los 2 años de edad.
  - No se debe solicitar en pacientes con grupo sanguíneo AB.
5. Linfoproliferación.
  - Medición de la proliferación de los linfocitos con estímulos antigénicos no específicos (PHA, anticuerpos anti-CD3)
  - Medición de la proliferación de los linfocitos con estímulos antigénicos como toxina antitetánica, candidina o tuberculina.
  - Se solicita por sospecha de una IDP con déficit celular.
6. Evaluación de la producción de radicales libres por los neutrófilos (fagocitosis).
  - Por técnica de 1,2,3 dihidrorodamina.
  - Por técnica de nitroazul de tetrazolio.

La falta de producción de radicales libres confirmada por ambas técnicas es indicativa de enfermedad granulomatosa crónica.

En la Figura 1 se muestra el algoritmo para el diagnóstico de las IDP, en que están integrados los estudios descritos.

Otras pruebas para precisar el diagnóstico solo se realizan en laboratorios de los países desarrollados; los grupos médicos que lo requieran pueden comunicarse con los expertos que colaboran en ellos mediante el correo electrónico asentado en los artículos que dan a conocer el trabajo realizado en dichos centros.<sup>3,18,20</sup>



**Figura 1.** Algoritmo para diagnóstico de un paciente con probable IDP. BH: biometría hemática; IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; IgM: inmunoglobulina M; NBT: nitroazul de tetrazolio; 1,2,3 DHR: dihidrorodamina; EGC: enfermedad granulomatosa crónica; Igs: inmunoglobulinas; CH50: complemento hemolítico (vía clásica); AP50: vía alterna del complemento.

### TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

De forma general, las infecciones en los pacientes con inmunodeficiencias requieren varios ciclos de antibióticos, esquemas más prolongados, dosis mayores o la administración de antibióticos intravenosos para una respuesta terapéutica favorable. Los antibióticos profilácticos se recomiendan en algunas IDP.

Otros tratamientos incluyen inmunomoduladores (interferón gamma recombinante), reemplazo

de la inmunoglobulina recombinante intravenosa o subcutánea (la dosis óptima se determina con la ausencia de infecciones antes de la aplicación siguiente), terapia enzimática (deficiencia de adenosindeaminasa), trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y terapia génica.

Otra medida que no debe ser olvidada por los médicos es el uso de productos radiados cuando sea necesaria una transfusión sanguínea.

La fiebre, relacionada o no con infección, es un dato de alarma en los pacientes con IDP y

requerirá un protocolo de estudio que incluya diversos cultivos y aislamiento en el hospital.<sup>3,21</sup>

En los pacientes con ciertas IDP deben evitarse las vacunas con agentes vivos atenuados, como la BCG, la Sabin oral (antipolio), aquellas contra rotavirus, fiebre amarilla, sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. En general, se pueden aplicar las vacunas inactivadas, sin embargo, la inmunogenicidad es variable según el tipo de IDP. En ciertas IDP es recomendable la aplicación de vacunas como la antipneumococo, *antihaemophilus influenzae* tipo b y antimenigococo, como en los pacientes con asplenia o con déficit de complemento. Existen guías específicas de vacunación para cada IDP.<sup>17</sup>

Por otro lado, además de educar a los pacientes y a sus familiares en los aspectos específicos de las IDP, el personal médico no debería omitir formular las siguientes recomendaciones generales:<sup>18</sup>

1. La fiebre debe ser considerada un dato de alarma, tanto en los pacientes pediátricos como en los adultos.
2. Evitar la humedad en la casa y el uso de aire acondicionado (favorecen la inhalación esporas).
3. La limpieza periódica de los juguetes de los niños.
4. Evitar el tabaquismo, tanto el activo como el pasivo.
5. La ingestión de una dieta balanceada, así como evitar comer alimentos fuera de casa, alimentos crudos o poco cocidos (huevo, carne) o vegetales sin desinfectar (lechuga, espinacas, rábanos o cilantro, por ejemplo).
6. Evitar ingerir agua no potable.
7. Evitar inhalar café molido, té a granel, pimienta molida o sopas liofilizadas (pueden contener esporas de hongos).
8. Evitar asistir a lugares concurridos o donde pueda haber contacto con personas que cursen con alguna infección.

9. Evitar asistir a la escuela en caso de brotes epidémicos.
10. Evitar nadar en albercas, mar o ríos contaminados.
11. Evitar el contacto con mascotas (los lamidos, rasguños, mordeduras son vías de infección).
12. Procurar la adecuada higiene corporal y bucodental.
13. Limpieza continua de las manos.
14. Realizar lavados nasales con solución salina.
15. Lavar y curar las heridas.
16. Evitar las perforaciones corporales con finalidades cosméticas.
17. Drenar las secreciones con fisioterapia.
18. Consultar al médico especialista antes de aplicar una vacuna, incluso aquellas incluidas en las campañas del Sistema Nacional de Salud.
19. Evitar la exposición al polvo en los ambientes cotidianos en los que se desempeña el paciente.
20. Evitar la exposición a excretas de palomas.

### ¿POR QUÉ NO SE DIAGNOSTICAN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS?

El retraso en el diagnóstico de las IDP es variable y depende del tipo de deficiencia; para algunas condiciones puede ser hasta de 10 años. El retraso se relaciona con mayor morbilidad. Las razones de la demora en el diagnóstico son diversas:<sup>3</sup>

1. Las infecciones recurrentes pueden ser aceptadas como variaciones de la normalidad.
2. Existe la percepción errónea de que las IDP se presentan exclusivamente durante la infancia.
3. Las características de las IDP pueden ser difíciles de distinguir de las condiciones de otras enfermedades, tales como las bronquiectasias, sarcoidosis, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



4. Las IDP pueden ser valoradas por médicos generales o especialistas como pediatras, internistas, gastroenterólogos, hematólogos u reumatólogos, quienes no están familiarizados con este grupo de enfermedades

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Fundación Mexicana de Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primarias A.C. (FUMENI), así como a la doctora Selma Scheffler, por la revisión y sugerencias realizadas a este artículo.

## REFERENCIAS

- Suárez F. Immune deficit. *Rev Prat.* 2010;60(4):551-558.
- Conle ME, Notarangelo LD, Casanova JL. Definition of primary immunodeficiency in 2011: a “trialogue” among friends. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:1-6.
- Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary immune deficiencies. Principles of care. *Front Immunol.* 2014 Dec 15;5:627.
- Group CTFPs. The French National Registry Of Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Immunol.* 2010;135(2):264-272.
- Condino-Neto A. The relevance of collaborative work: the Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) registry model. *Clin Exp Immunol.* 2014;178 Suppl 1: 16-17.
- Abel L, EL Baghdadi J, Bousfiha AA, Casanova JL, Schurr E. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1645):20130428.
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726.
- Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino-Neto A, De La Morena MT, et al. ICON: the early diagnosis of congenital immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):398-424.
- Bousfiha AA, Jeddane L, El Hafidi N, Benajiba N, Rada N, El Bakkouri J, et al. First report on the Moroccan registry of primary immunodeficiencies: 15 years of experience (1998-2012). *J Clin Immunol.* 2014;34(4):459-468.
- Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):478-490.
- Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, Jandus P, Duppenhaler A, Wuillemin WA, et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years’ activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol.* 2015;182(1):45-50.
- European Society for Immunodeficiencies [sitio web]. Welcome to the Registry Working Party! Disponible en <http://esid.org/Working-Parties/Registry>.
- Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(8):968-980.
- Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol.* 2013;33(6):1078-87.
- Casanova JL. Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(51):E7118-E7127.
- Lanternier F, Mahdavian SA, Barbati E, Chaussade H, Kumar Y, Levy R, et al. Inherited CARD9 deficiency in otherwise healthy children and adults with Candida species-induced meningoencephalitis, colitis, or both. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(6):1558-68 e2.
- Bezrodnik L, Di Giovanni D, Gómez Raccio A, Paz R, Regairaz L, et al. Guías de manejo: vacunas en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(5):454-464.
- CEREDIH, Le Centre de Référence Déficiets Immunitaires Hérititaires [sitio web]. Home. Disponible en <http://www.ceredih.fr/>
- Lugo Reyes SO, Ramirez-Vazquez G, Cruz Hernández A, Medina-Torres EA, Ramirez-Lopez AB, España-Cabrera C, et al. Clinical features, non-infectious manifestations and survival analysis of 161 children with primary immunodeficiency in Mexico: a single center experience over two decades. *J Clin Immunol.* 2016 Jan;36(1):56-65.
- Picard C. [How to diagnose a hereditary immunodeficiency?]. *Rev Prat.* 2007;57(15):1671-166.
- Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2014;59(10):1462-1470.

## Evolución y filogenia de los linfocitos B

Fabiola Claudio-Piedras, Humberto Lanz-Mendoza

### Resumen

Los linfocitos B son unos de los tipos celulares más importantes de la respuesta inmunitaria de los mamíferos. El origen y evolución de este tipo celular se desconocen, pero el linfocito B *bona fide* aparece en peces. En esta revisión se analizan los principales componentes de la respuesta inmunitaria en invertebrados, su distribución filogenética y la permanencia de algunas propiedades que permitieron el surgimiento del linfocito B. Se parte de la idea de que muchos de los componentes que caracterizan a los linfocitos B están distribuidos desde los invertebrados; sin embargo, es en el linfocito donde se integran todos estos componentes que le dan identidad a este tipo celular. El conocimiento actual de los linfocitos proviene, en su mayor parte, del estudio de la fisiología en mamíferos y como mayor representante el ratón. El origen del linfocito B, sus mecanismos alternativos de generación de diversidad de receptores, su respuesta inmunitaria efectora y la generación de memoria, requieren para su estudio de un abordaje multidisciplinario y con enfoque evolutivo.

**PALABRAS CLAVE:** linfocito B, evolución, filogenia, invertebrados

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):190-200.

## Evolution and phylogeny of B lymphocytes

Fabiola Claudio-Piedras, Humberto Lanz-Mendoza

### Abstract

B lymphocytes are one of the most important cell types involved in the immune response of mammals. The origin and evolution of this cellular type is unknown, but the B lymphocyte *bona fide* appeared first in fish. In this review we analyze the principal components of the immune response of invertebrates, their phylogenetic distribution and the permanence of some properties that allowed the emergence of the B lymphocyte. We started from the idea that many of the components that characterize the B lymphocyte are found distributed among the invertebrates, however, it is in the B lymphocyte, where all these components that give this type of cell its identity, converged. The actual knowledge we have in regards of the lymphocytes comes, in the most part, from physiological studies in mammals, being the mice the more representative. The origin of the B lymphocyte, its alternative mechanisms for generating receptor diversity, its immune effector response, and the generation of memory, require an evolutionary and multidisciplinary approach for its study.

**KEYWORDS:** B lymphocytes, evolution, phylogeny, invertebrates.

Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud, Cuernavaca, Morelos, México

Recibido: 18 de noviembre 2015

Aceptado: 7 de abril 2014

### Correspondencia

Humberto Lanz-Mendoza  
Teléfono: 52 (777) 329 3074.  
humberto@insp.mx

### Este artículo debe citarse como

Claudio-Piedras F, Lanz-Mendoza H. Evolución y filogenia de los linfocitos B. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun;63(2):190-200.

## El linfocito B

Los linfocitos B son uno de los tipos celulares más importantes de la respuesta inmunitaria de los mamíferos.<sup>1</sup> Su gran plasticidad funcional, la repercusión pleiotrópica de sus efectos y el establecimiento de sus interacciones con otros tipos celulares posiciona a los linfocitos B como células centrales en la inmunidad. Constantemente se ha acotado la participación de los linfocitos B en la inmunidad adaptativa, sin embargo, su biología ha hecho constar su participación en la función y comportamiento de la fisiología global de los organismos. Incluso, las manifestaciones funcionales de los linfocitos B trascienden a la noción típica de lo que es un linfocito. En conciliación con lo anterior, consideramos preciso dar un paso atrás en la construcción conceptual de lo que es un linfocito B, con la finalidad de comprender su naturaleza.

Con base en sus características moleculares, los linfocitos B se clasifican en tres principales subgrupos: linfocitos *B1*, linfocitos *B foliculares* y linfocitos *B de la zona marginal*.<sup>2</sup> Los linfocitos B son células con una notable adaptabilidad al ambiente.<sup>3</sup> Después de su residencia temporal en el órgano hematopoyético se convierten en células migrantes que se dirigen a sitios con microambientes especializados y regionalizados dentro de los órganos linfoides, en donde se activan y, si es el caso, migran y se dirigen a otro microambiente tejido-específico para poblarlo, sin olvidar las condiciones propias del fluido por el que transitan para llegar a sus destinos. Además, la adaptabilidad del linfocito se extiende a sus funciones y, si bien son células residentes y migratorias que producen anticuerpos, también secretan citocinas, fagocitan, reconocen lo propio de lo no propio, tienen capacidad microbicida, procesan y presentan antígenos, regulan la actividad de los linfocitos T, adquieren y mantienen memoria de encuentros con antígenos y tienen la capacidad de residir en diversos tejidos resguardando la memoria adquirida.<sup>4</sup> Otro rasgo

de su adecuación es la manera en que desarrollan memoria, que depende en gran medida de la forma en que se produce la diversidad de su receptor a través de diferentes mecanismos y de la maduración de su afinidad.

La contribución conceptual de la presencia distintiva de los receptores en los linfocitos B se plantea en la teoría desarrollada por Frank Macfarlane Burnet a mediados del siglo pasado.<sup>5,6</sup> Burnet sostiene que los linfocitos son diversos y únicos, pues cada uno de ellos tiene un receptor de superficie que al unirse con el antígeno conduce a su proliferación y establecimiento de una descendencia clonal. La aceptación generalizada de la propuesta de Burnet llevó a la pregunta fundamental de cómo se genera la diversidad de los receptores en los linfocitos capaces de reconocer el universo antigénico. La pregunta anterior quedó resuelta molecularmente después del abordaje en 1976 por Susumu Tonegawa: el receptor es ensamblado a través de recombinación somática de segmentos de genes (V, D, J) que se encuentran en la línea germinal. Además, los mecanismos de *diversidad de unión*, *conversión génica* e *hipermutación somática* incrementan sustancialmente la diversidad de los receptores de los linfocitos.<sup>7</sup> La *diversidad de unión* es un mecanismo por el que se genera diversidad a través de la adición o la sustracción de nucleótidos en los puntos de unión entre los diferentes segmentos de los genes, mientras que la *conversión génica* es el proceso en el que se incrementa la diversidad a través de la sustitución homóloga de las secuencias en los genes re-arreglados del receptor, con las secuencias derivadas de los pseudogenes. Por su parte, la *hipermutación somática* es un mecanismo que produce diversidad en los receptores por mutaciones puntuales que permiten aumentar su afinidad al antígeno.

Experimentalmente se ha corroborado que el receptor de antígeno del linfocito B se expresa como un tipo de receptor en forma monoalélica y es altamente específico en el reconocimiento

del antígeno. Más aún, desde 1975 la producción de inmunoglobulinas por líneas celulares inmortalizadas o *hibridomas*, son una poderosa tecnología basada en la biología de los linfocitos B y es aplicada en la biología experimental, en el quehacer médico como estrategia para el diagnóstico de enfermedades y en el desarrollo de vacunas.<sup>8</sup>

### Las peculiaridades del linfocito B

Burnet, entre otros, atribuyen a la inmunidad adaptativa un tipo celular fundamental: el linfocito B. Concretamente, esta célula contiene el elemento en el que se apoya la adaptación, el receptor del linfocito B. Lo que es más, a través de su diversidad de reconocimiento y gran especificidad, el receptor del linfocito B edifica la base de la inmunidad adaptativa humoral. En sí, la inmunidad adaptativa humoral es inseparable de la existencia de la célula B. La inmunología evolutiva ofrece una analogía con esta convicción de Burnet. Según Burnet, la función del sistema inmunitario es conservar la integridad del organismo, identificar la existencia de componentes extraños en él y eliminarlos o inactivarlos. Lo anterior fundamenta su percepción del sistema inmune como una unidad homeostática y de autovigilancia, con capacidad de procesar información y tomar decisiones que son ejecutadas por células y moléculas especializadas para ajustar y conservar el *statu quo*. Por ello, la inmunología evolutiva recoge la idea de Burnet: la necesidad de la existencia de un componente como el sistema inmune, que se adapte al entorno, que retenga huellas de lo ocurrido, de la que nazca la memoria de los encuentros. De esta manera se apunta que en toda adaptación hay memoria y que la adaptación es también creativa. El sistema inmune de los organismos ha evolucionado con el paso del tiempo, ha adquirido y perdido componentes, ha adaptado otros y ha retenido huellas.

Volviendo a lo que designa e identifica al linfocito B, a la relevancia de su receptor, podemos preguntar: ¿qué características son indispensables para considerar a una célula como linfocito B?, ¿qué factores conducen a la necesidad de la existencia de una célula de tipo B?, será a caso la colectividad multicelular, la presencia de órganos especializados, el surgimiento de seres de sangre caliente, o más bien, ¿es un producto del surgimiento eventual del receptor del linfocito B?

Para entender el origen y la evolución del sistema inmunitario, en los últimos años los científicos han dirigido su interés hacia la inmunología comparada. La inmunología comparada permite discriminar a los aspectos de la respuesta inmunitaria que son específicos de cada especie y devela cuáles son los generales e indispensables para integrarlos en todas las especies.

Lo que sigue representa un intento provisional por analizar los principales componentes de la respuesta inmunitaria en invertebrados, su distribución filogenética y la permanencia de algunas propiedades que permitió el surgimiento del linfocito B, así como de cuestionar las posibles razones para considerar a una célula como tal. Partimos de la idea de que muchos de los componentes que caracterizan a los linfocitos se encuentran distribuidos desde los invertebrados; sin embargo, es en el linfocito donde se integran todos estos componentes que le dan identidad a este tipo celular. Así, nos adentramos en un camino que se intenta recorrer en este artículo, no sin la guía de preguntas elementales como: ¿por qué aparecieron los linfocitos B?, ¿cuándo aparecieron en la evolución?, ¿cuáles fueron los puntos críticos para que se diera su desarrollo?, ¿qué los hizo indispensables para la respuesta inmunitaria de los vertebrados y en especial de los mamíferos?

### El sistema inmune y el linfocito B como adaptaciones

Una de las contribuciones más interesantes e influyentes que Darwin hizo al pensamiento biológico actual fue *que la evolución de las adaptaciones complejas puede ser explicada por reglas simples de cambio a través del tiempo*<sup>9</sup> y *por la selección natural*. La propuesta darwiniana del origen común de todas las especies ha abierto la puerta para el estudio de las adaptaciones en los sistemas biológicos. Una de las adaptaciones más significativas en la biología es el sistema inmunitario.<sup>9</sup>

El sistema inmunitario es una compleja red de moléculas, células y tejidos que interactúan entre sí para mantener la integridad genética y fisiológica de los individuos.<sup>10</sup> Por más de 400 millones de años de evolución, los distintos grupos de animales han generado diversas estrategias de reconocimiento, de eliminación de patógenos y mecanismos de reparación de tejidos y órganos.<sup>11</sup> Algunas de las estrategias que aparecieron desde los invertebrados se han conservado en la mayoría de los grupos animales, incluyendo el hombre. Otras de las estrategias fueron innovaciones propias de grupos animales particulares, cuya consolidación obedeció a las condiciones ambientales o a la presencia de ciertos patógenos. El sistema inmune adaptativo de los vertebrados surge como una innovación en los peces y se caracteriza por la existencia de células especializadas que expresan receptores con una variabilidad casi ilimitada para reconocer un amplio universo antigénico en constante cambio, los *linfocitos*. Actualmente se conoce con cierto detalle al sistema inmune basado en *linfocitos*; sin embargo, es importante subrayar que el grupo de animales que cuentan con este sistema es verdaderamente pequeño: tan solo 3% de las especies animales conocidas en la actualidad pertenecen al grupo de los vertebrados que ya cuentan con sistema inmune adaptativo (peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos), mientras que 97% no

posee un sistema inmune basado en linfocitos y corresponden al gran grupo de los invertebrados.<sup>12</sup>

El marco geológico en donde surgió la respuesta inmune nos remonta a los comienzos de la Era Paleozoica, hace unos 570 millones de años. En los principios de esta era se produjo un fenómeno en el que súbitamente apareció la vida pluricelular, la denominada *explosión cámbrica* --este surgimiento de los animales pluricelulares ha quedado respaldado por los registros fósiles que revelan la única existencia de vida unicelular en periodos previos--. La emergencia explosiva de los diversos grupos de organismos vivos dio lugar a una radiación adaptativa generalizada que permitió el surgimiento de los principales grupos de animales modernos.<sup>13</sup> A lo largo de esos muchos millones de años que separan al Cámbrico de nuestros días, la vida sufrió una serie de cambios que produjo a los seres vivos actuales, no sin antes haber experimentado fases de aparición y desaparición de numerosas formas.

### Generalidades funcionales de los linfocitos B

La capacidad para reconocer lo propio y mantener la individualidad de las especies quizá apareció desde los organismos unicelulares y, en especial, en los organismos formadores de colonias. Las moléculas involucradas en esta capacidad de los organismos para distinguir lo propio y los mecanismos para destruir agentes patógenos están presentes desde las células fagocíticas libres hasta los organismos evolutivamente recientes. En los organismos multicelulares parecen ser un pre-requisito para el reconocimiento de la compatibilidad sexual para asegurar la descendencia.<sup>14</sup> La fagocitosis como mecanismo ancestral apareció en los primeros eucariontes. Es difícil trazar el origen simultáneo de todos los pasos que involucran a la fagocitosis; el reconocimiento de la partícula extraña, la endocitosis, la activación del estallido respiratorio, la formación de la vacuola endocítica y la eliminación, pero su presencia desde



protozoarios hasta vertebrados es innegable. Tal parece que el mecanismo fagocítico presente en protozoarios ameboides se desarrolló y especializó durante la evolución de la inmunidad innata. Por su parte, las *lectinas*, los *receptores parecidos a Toll*, los *receptores tipo scavenger*, entre otras moléculas con importancia notable en la fagocitosis, aparecieron desde las esponjas y los corales y tienen un papel crucial en la detección de la presencia de potenciales patógenos o invasores.<sup>14</sup> Además, los receptores tipo *scavenger* involucrados en la inducción de la fagocitosis de bacterias, están codificados en los genomas de diversos animales, que van desde algunas de las esponjas más antiguas hasta el humano y la amplia distribución del sistema de transducción de señal implicado en la fagocitosis se extiende a todos los metazoarios.<sup>14</sup>

En todos los vertebrados con mandíbulas estudiados hasta la fecha, la activación de la fagocitosis también conduce a la regulación de la maquinaria de procesamiento de antígenos, moléculas estimuladoras y citocinas pro-inflamatorias que pueden mejorar la inmunidad adaptativa.<sup>15</sup> En los invertebrados, los hemocitos son las células responsables de la fagocitosis. En el lepidóptero *Galleria mellonella*, los hemocitos previamente tratados con lipopolisacárido muestran intensa actividad de una metaloproteasa que degrada a la colágena de tipo IV. Interesantemente, los péptidos derivados de su degradación activan la melanización y la expresión de péptidos antimicrobianos. Un dato interesante es que las metaloproteasas de diversos patógenos son capaces de activar a los mecanismos de defensa de esta especie de mariposas a través de la degradación de la colágena de tipo IV y la inducción de actividad antibacteriana por activación de las vías Toll e IMD en el cuerpo graso, lo que permite la síntesis de moléculas antibacterianas.<sup>16</sup>

Si bien los linfocitos B tienen la capacidad ancestral de fagocitar, los primeros organismos

donde aparecen linfocitos B *bona fide* son los peces. La capacidad para procesar y presentar antígenos de naturaleza proteica y activar la respuesta inmunitaria está presente en los linfocitos B.<sup>17</sup> A pesar de que la capacidad para procesar moléculas de mayor tamaño y activar la respuesta inmunitaria no parece ser única de los linfocitos B o de las células dendríticas de los mamíferos, la presentación del antígeno con base en la restricción genética del complejo principal de histocompatibilidad sí lo es, pues apareció tardíamente en la evolución con la consolidación de los peces. Es probable que la capacidad de procesar antígenos sea muy antigua, pero adquirió una especificidad enorme y un control genético cuando aparece el complejo principal de histocompatibilidad.

Los receptores de los linfocitos B y T aparecieron súbitamente en el ancestro de los peces mandibulados, probablemente como consecuencia de una transferencia horizontal de genes bacterianos denominados *transposones*, que tienen la capacidad de cortar y pegar fragmentos de DNA<sup>18</sup> o, por las *dos rondas de duplicación de todo el genoma* que quizá ocurrió en el ancestro común de los vertebrados.<sup>19</sup> Este *accidente evolutivo* tuvo profundas consecuencias en la adaptación y la radiación de los vertebrados, especialmente en su interacción con su medio ambiente biótico. Tal vez los antígenos en forma de parásitos o patógenos, terminaron de moldear poco a poco la respuesta adaptativa en los vertebrados. Sin embargo, es tema de intenso debate cómo convergieron todos estos mecanismos de la respuesta adaptativa para dar origen a los linfocitos B.

Algunos autores consideran que la respuesta inmune adaptativa fue un evento que ocurrió al azar. Los genes RAG 1 y RAG 2 se incorporaron en la línea germinal del ancestro de los vertebrados a partir de *transposones* bacterianos o virales y tienen el papel primordial de rearreglar las cadenas V, D y J para la producción de los



anticuerpos. Los *transposones* tipo RAG se han integrado en el genoma de muchos invertebrados como en medusas, anémonas, corales, estrellas y erizos de mar,<sup>14</sup> pero la capacidad recombinante solo fue explotada a partir de los peces mandibulados. La pregunta es: ¿por qué los invertebrados no usaron esta capacidad? Tal parece que la incorporación al azar de RAG no es suficiente para explicar las diferencias de la respuesta inmune de invertebrados y vertebrados ni tampoco para entender la aparición del linfocitos B.

Es muy probable que el ancestro común de los vertebrados se haya sometido a *dos rondas de duplicación del genoma completo* o 2RoWGD. Estas *rondas de duplicación del genoma* en el ancestro común podrían proporcionar las *materias primas* sobre las que la evolución podría trabajar con el fin de producir sistemas adaptativos, incluyendo células como los linfocitos B. En apoyo a este punto de vista, se señaló que el genoma de *Petromyzon marinus* (lamprea) indica que las *dos rondas de duplicación del genoma* precedieron a la divergencia de estos animales con mandíbula. La duplicación del genoma aumenta el potencial de diversificación de un linaje, pero no garantiza el desarrollo de nuevos fenotipos. En otras palabras, queda por demostrar cómo y por qué las *rondas de duplicación del genoma completo* resultaron en el desarrollo de un sistema inmune adaptativo y su participación en la formación de los linfocitos B. Sin lugar a dudas, 2RoWGD debe haber jugado un papel crítico en el desarrollo de la respuesta inmunitaria de los vertebrados, pero no es suficiente para explicar el origen de células como los linfocitos B.

Una característica distintiva de los receptores de los linfocitos B y T es que están formados de proteínas con dominios de *inmunoglobulina*. Estos dominios ancestrales se encuentran desde invertebrados como las esponjas, medusas, anémonas, corales e insectos.<sup>14</sup> Las proteínas de la *súperfamilia de las inmunoglobulinas* o IgSF reci-

ben su nombre por poseer un dominio estructural conocido como *dominio de inmunoglobulina*, formado por 70-110 aminoácidos estabilizadas con un puente disulfuro. Las proteínas de las IgSF incluyen miembros que están implicados en funciones del sistema inmune, como receptores de antígeno, receptores de cooperación, moléculas inmunitarias coestimuladoras, moléculas implicadas en la presentación del antígeno a los linfocitos, moléculas de adhesión celular y ciertos receptores para citocinas. Esta superfamilia es ampliamente distribuida en el genoma humano con 765 miembros identificados.<sup>20,21</sup>

Pocas proteínas representantes de esta familia pueden ser inducidas por la respuesta inmunitaria en invertebrados. En particular, la proteína inducible denominada *hemolina* presente en lepidópteros, ha mostrado características inmunes muy interesantes. La *hemolina* es una proteína cuya expresión es inducida por la presencia de bacterias en la hemolinfa de la polilla de seda gigante *Hyalophora cecropia* y cuenta con cuatro dominios de *inmunoglobulina*. Esta proteína es producida principalmente en el cuerpo graso y en los hemocitos. La concentración de *hemolina* después de un reto bacteriano puede llegar a ser de hasta miligramos de proteína. En otros lepidópteros como *Manduca sexta*, *Monacha dispar*<sup>22</sup> y *Antheraea pernyi*<sup>23</sup> también ha sido descrita.

La *hemolina* está implicada en la regulación de la respuesta inmune celular, pues previene la agregación de los hemocitos estimulados por ésteres de forbol o lipopolisacáridos y estimula la actividad fagocítica en hemocitos y de la línea celular *mbn-2*.<sup>24</sup> El incremento de la fagocitosis provocada por la acción combinada de la *hemolina* y el lipopolisacárido es prevenida por la estaurosporina y el H7, que son inhibidores de la proteínasa C. La *hemolina* también induce la fosforilación de tirosinas en algunas proteínas. Además, la *hemolina* es una proteína de

unión a lipopolisacárido y parece que funciona como un receptor de amplia especificidad para patrones moleculares asociados a patógenos.<sup>25</sup> Interesantemente, la *hemolina* es inducida por ARN bicatenario y por baculovirus.<sup>26</sup> Además, una forma membranal de 52 kDa de *hemolina* en hemocitos media su unión homofílica dependiente de calcio.<sup>27</sup> Por otro lado, la importancia de la *hemolina* para los procesos de desarrollo fue reportada en los experimentos que utilizan ARN de interferencia para silenciar la expresión *hemolina* en *Hyalophora cecropia*, mostrando la necesidad de su expresión para el desarrollo normal de los embriones.<sup>28</sup> Las hembras en las que la expresión de la *hemolina* es silenciada, producen huevos con embriones malformados y las larvas no eclosionan de sus huevos. Así mismo, la supresión de la respuesta inmune mediada por *hemolina* a través ARN de interferencia provoca un aumento de la susceptibilidad a los patógenos en *Manduca sexta*.<sup>29</sup>

Resulta interesante que en los invertebrados se encuentre una proteína como la *hemolina*, con funciones en el reconocimiento y en la regulación de la respuesta inmunitaria. La súper familia de las inmunoglobulinas ha sido muy relevante en la evolución de la respuesta inmune, pero hay que subrayar que aunque la *hemolina* tiene características análogas a los anticuerpos, no tienen las mismas funciones y tampoco se ha observado que en esta proteína se presenten mecanismos generadores de diversidad como en los anticuerpos.

El intento por identificar a las *inmunoglobulinas*, al receptor de los linfocitos T o a las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad en organismos diferentes a los mamíferos se mantuvo por muchos años, pero fue en las lampreas donde se encontraron analogías interesantes. Se sabía que este grupo de animales tienen células de tipo linfoide y que producen *aglutininas*. Recientemente se demostró que poseen receptores de antígeno altamente variables que no están relacionados estructuralmente con las *inmu-*

*noglobulinas*.<sup>30,31</sup> Estos receptores se conocen como VLRs (*Variable Lymphocyte Receptors*) y están formados por varias repeticiones ricas en leucina y una región constante de unión a la membrana.<sup>32</sup> Además, las células que tiene en su superficie a los VLRs se expanden clonalmente como ocurre en los mamíferos. La generación de la diversidad de los VLRs es independiente de las recombinasas RAG, responsables de la generación de diversidad en los linfocitos de vertebrados, aunque al parecer involucra un mecanismo de conversión génica. Se ha reportado la presencia de dos VLRs: VLRA y VLRB. VLRA se expresa en una población de células que se comportan como linfocitos T y, VLRB en otra población celular de tipo linfocito B.<sup>33</sup>

Los VLRs nos son los únicos receptores de antígeno en animales que generan variabilidad de manera independiente de las recombinasas RAG. Un candidato para la generación de receptores inmunológicamente diversos independientes de RAG, es la proteína *Dscam* (*Down Syndrome Cell Adhesión Molecule*) de *Drosophila melanogaster*.<sup>34-36</sup> Este gen combina la *variación somática y genotípica* para crear diversidad. A través de *splicing alternativo*, *Dscam* potencialmente podría producir más de 152 000 isoformas. Recientemente se observó que la molécula funciona como un receptor de antígenos.<sup>25</sup> Los genes de *Dscam* están compuestos por alrededor de 15 exones que codifican para dominios de *inmunoglobulina*, una región transmembranal y una región citoplasmática. Tres de los exones codificantes para dominios de *inmunoglobulina* están compuestos por docenas de casetes, cada uno de los cuales codifica para un único dominio de *inmunoglobulina* través de un mecanismo recombinatorio a nivel del procesamiento de RNA, en el que se generan más de 31 000 moléculas *Dscam* distintas. Este ejemplo nos indica que la evolución ha seguido diferentes rutas para generar un repertorio de receptores de antígenos suficientemente diverso para discriminar entre miles de antígenos. La participación de *Dscam*

en la respuesta inmunitaria contra patógenos se ha observado en el mosquito *Anophles gambiae*, en el cual esta molécula puede reconocer diversos antígenos y funcionar como opsonina.<sup>37,38</sup> El silenciamiento de este gen disminuye la capacidad de reconocimiento de diversos microorganismos incluyendo al parásito de la malaria y la capacidad fagocítica de bacterias.

Una de las características más sobresalientes de la respuesta inmunitaria de los vertebrados es su capacidad para generar *memoria*. El término *memoria inmunológica* se ha empleado para describir a la capacidad del sistema inmune para responder más rápida y eficazmente contra los antígenos con los que se ha encontrado previamente el organismo.<sup>28</sup> Por décadas, el estudio de la *memoria inmunológica* se ha abordado con la consideración de que es una adquisición evolutiva reciente y por tanto, exclusiva de la respuesta inmune adaptativa de los vertebrados y en particular de los mamíferos.<sup>39</sup> Sin embargo, en los últimos años se ha descrito un fenómeno en invertebrados denominado *priming inmunológico*. El *priming inmunológico* se define como la capacidad adquirida de los organismos para enfrentar a los patógenos con mayor eficiencia después de una exposición a dosis subletales y se propone que es funcionalmente análogo a la memoria inmunológica en vertebrados.<sup>40-42</sup>

De manera general, el *priming inmunológico* tiene efecto un protector<sup>43</sup> y específico frente al agente responsable de su inducción,<sup>42,44</sup> de comportamiento bifásico<sup>45</sup> e incluso, se puede transmitir de generación en generación<sup>46</sup> (*transgeneracionalmente*). Este fenómeno se ha observado en distintos grupos de invertebrados, incluyendo esponjas, moluscos, anélidos, crustáceos, insectos y equinodermos.<sup>40</sup>

Se desconoce cuál o cuáles son los mecanismos que subyacen a la memoria inmunológica de los invertebrados y en particular de los mosquitos, sin embargo, es posible anticipar algunos

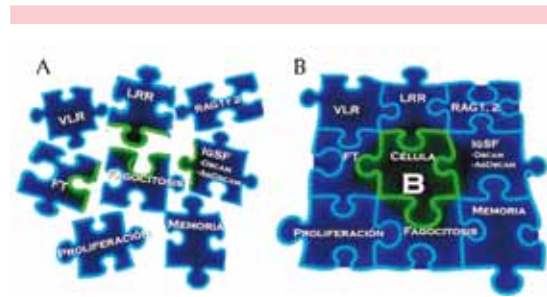
elementos a considerar. En primer lugar, las moléculas implicadas en el reconocimiento y en la protección deben de ser inducidas por un reto inmunológico; esta inducción puede ocurrir a nivel transcripcional, traduccional o postraduccional. En segundo lugar, para dar cuenta de la especificidad observada, se espera que algunas de las moléculas sean susceptibles a mostrar diversidad. En tercer lugar, se requiere algún tipo de proceso de selección que favorezca la especificidad en la respuesta inmune. En *Drosophila* infectadas con *Streptococcus pneumoniae* o con *Beauveria bassiana* se ha observado una protección a la reinfección con los mismos microorganismos, pero no con otros patógenos.<sup>44</sup> Estos mecanismos de protección durante la reinfección se han atribuido a la activación de hemocitos a través de un mecanismo dependiente de Toll.<sup>44</sup> Sin embargo, carecemos de información sobre las moléculas o genes de los hemocitos que se modifican durante el *priming*.

En los mamíferos, los linfocitos son seleccionados clonalmente y tras el reconocimiento antigénico específico proliferan.<sup>46</sup> La proliferación celular representa un reto energético y demanda recursos, sobre todo en los insectos. Un mecanismo alternativo a la proliferación y con menor inversión energética es la *endoreplicación*. La *endoreplicación* es un proceso que consiste en la síntesis de múltiples copias del genoma o de amplicones sin que la célula entre en mitosis o proliferación. Es probable que los hemocitos y las células de distintos tejidos en los mosquitos entren en este proceso en respuesta a un reto inmunológico. En cultivos primarios de varios tejidos de *A. albimanus* se observa una intensa síntesis del ADN en respuesta a la inoculación con la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Por otro lado, durante el *priming inmunológico* en *A. albimanus* se observa la sobre expresión de un gen descrito en *Drosophila* y que está involucrado en el cambio del ciclo celular que va de mitosis a endociclo, el

gen *hnt*. La síntesis del ADN y la formación de los cromosomas politénicos son en potencia un mecanismo de incremento de la actividad de los genes para sintetizar grandes cantidades de proteínas de defensa, tales como *Dscam*. La proteína *Dscam* es candidata como molécula portadora de la memoria inmune por su potencial para expresarse en múltiples isoformas. El número correspondiente de isoformas en el mosquito *An. gambiae* es de casi 16 000.<sup>35</sup> Aunque estos números son muchos órdenes de magnitud menores que los calculados para la diversidad de los receptores de los linfocitos B, de los linfocitos T y de los anticuerpos,<sup>47</sup> esta diversidad sin precedentes removería la concepción que se tiene de los efectores inmunes conocidos en insectos. Estas observaciones permiten sugerir la generación de diversidad durante la defensa en los invertebrados, permitiendo la inducción de respuestas anticipatorias

La memoria inmunitaria no es exclusiva de los vertebrados y a pesar de que aún se desconocen las bases moleculares de este fenómeno en otros organismos, es probable que los mecanismos básicos se hayan conservado a través de la filogenia. Hace poco varios investigadores presentaron evidencias de la *inmunidad entrenada* (trained immunity)<sup>48</sup> en macrófagos y células NK, por lo que será muy interesante entender las relaciones filogenéticas de estos tipos de memoria.

En resumen, el propósito de este artículo fue dibujar un mapa general de los cambios ocurridos a través de la evolución que dieron origen a los linfocitos B. Partimos de la siguiente idea: *si los componentes pilares de la biología de los linfocitos B se encontraban dispersos entre los invertebrados, como si se tratara de un rompecabezas, su organización e integración durante la evolución pudo dar lugar al nacimiento del linfocito B* (Figura 1). Aunque el rompecabezas propuesto en este manuscrito se logra armar, todavía desconocemos los mecanismos que permitieron su conjunción y



**Figura 1.** Se representan en forma de piezas de rompecabezas, las principales características de las células B que están dispersas entre los invertebrados (A). Al organizarse las principales características celulares (azul) e integrarse (verde) se forma a la célula B de los vertebrados (B). De izquierda a derecha: VLR= Receptores Variables de Linfocitos. LRR=Repetidos Ricos en Leucinas; RAG 1,2= Recombinasas 1 y 2; FT= Factores de Transcripción. IgsF= Proteínas de la superfamilia de las inmunoglobulinas; También se incluyen las características de proliferación celular, fagocitosis y memoria.

el surgimiento de los linfocitos B. También sabemos que las principales moléculas para generar una respuesta inmune adaptativa se encuentran en los invertebrados pero, ¿por qué no generó una respuesta parecida a la de los linfocitos B? Tal vez la respuesta más sencilla es *porque no la necesitan*. Sus mecanismos de adaptación al entorno son diferentes lo mismo que su capacidad para responder a distintos patógenos. Es importante entender cómo se desarrollaron estos mecanismos en invertebrados con el objeto de desarrollar abordajes comparativos, filogenéticos y entender su relación con los mecanismos mejor caracterizados de los vertebrados. Seguramente se podrán trazar en un futuro las posibles razones para considerar a una célula como linfocito B y que resulte en la inclusión de la mayoría de las especies animales, pero se requieren más esfuerzos e interés científico para investigar la inmunología del gran grupo animal. A manera de reflexión planteamos las siguientes interrogantes: ¿cuáles son las características mínimas e indispensables para considerar a una célula

como de tipo B?, ¿deben de secretar receptores?, ¿deben de generar diversidad del repertorio?, ¿deben de tener transformación linfoblástico?, ¿deben de proliferar tras un reto inmunológico?, ¿deben de adquirir marcadores de superficie tras la activación?, ¿deben de adquirir especificidad y afinidad? ó ¿deben de producir memoria por los mecanismos conocidos de generación de diversidad?

## REFERENCIAS

- Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(4):959-71. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.046
- Oropallo MA, Cerutti A. Germinal center reaction: Antigen affinity and presentation explain it all. *Trends in Immunology*. 2014;35(7):287-9. doi:10.1016/j.it.2014.06.001
- Tsuneto M, Kajikhina E, Seiler K, Reimer A, Tornack J, Bouquet C, Melchers F. Environments of B cell development. *Immunology Letters*, 2014;157(1-2):60-63. doi:10.1016/j.imlet.2013.11.011
- Kurosaki T, Kometani K, Ise W. (). Memory B cells. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(3):149-59. doi:10.1038/nri3802
- Jerne NK. The Natural-Selection Theory of Antibody Formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1955;41:849-57. doi:10.1073/pnas.41.11.849
- Nossal GJV. One cell, one antibody: prelude and aftermath. *Immunological Reviews*. 2007;185(10):15-23. doi:10.1038/ni1007-1015
- Parra D, Takizawa F, Sunyer JO. Evolution of B Cell Immunity. *Annual Review of Animal Biosciences*. 2013;1:65-97. doi:10.1146/annurev-animal-031412-103651
- Herrin BR, Cooper MD, Merino MC, Gruppi A, Weissman IL. Immunology: Fifty years of B lymphocytes. *Journal of Immunology* 2015;1(3):139-41. doi:10.1038/517139a
- Cadavid LF. La evolución de sistemas complejos: el caso del sistema inmune en animales. *Acta biol. Colomb*. 2009;14:247-54.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Elsevier. 7ª edición. 2012. pp 2-6.
- Lanz-Mendoza H, Hernández-Martínez S. Y Darwin tenía razón. La evolución del sistema inmunitario. *Ciencia*. 2015;66:60-6.
- Ruppert EE, Barnes RD. Zoología de los invertebrados. 6ª edición. Mc Graw Hill-Interamericana; 1996. p 2.
- Bromham L. Molecular clocks and explosive radiations. *J. Mol Evol* 2003;13-20
- Dzik JM. The ancestry and cumulative evolution of immune reactions. *Acta Biochimica Polonica*. 2010;57(4):443-66. doi:20101980 [pii]
- Gordon S. Elie Metchnikoff, the man and the myth. *J Innate Immun*. 2016 Feb 3. [Epub ahead of print]. doi:10.1159/0004433312016.
- Altincicek B, Vilcinskas A. Metamorphosis and collagen-IV-fragments stimulate innate immune response in the greater wax moth, *Galleria Mellonella*. *Dev Comp Immunol*. 2006;30:1108-18.
- Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:137-54.
- Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. *Nat Rev Genet* 2009;11:47-59.
- Van de Peer Y, Maere S, Meyer A. The evolutionary significance of ancient genome duplications. *Nat Rev Genet*. 2009;10:725-32.
- Barclay A. Membrane proteins with immunoglobulin-like domains--a master superfamily of interaction molecules. *Semin Immunol*. 2003;15:215-23.
- Leshchyn'ska I, Sytnyk V. Reciprocal interactions between cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily and the cytoskeleton in neurons. *Front Cell Dev Biol*. 2016;16;4:9.
- Lee KY, Horodyski FM, Valaitis AP. Molecular characterization of the insect immune protein hemolin and its high induction during embryonic diapause in the gypsy moth, *Lymantria dispar*. *Insect Biochem Mol Biol*. 2002;32:1457-67.
- Li W, Terenius O, Hirai M. Cloning, expression and phylogenetic analysis of Hemolin, from the Chinese oak silkworm, *Antheraea pernyi*. *Dev Comp Immunol*. 2005;29:853-64.
- Lanz-Mendoza H, Bettencourt R, Fabbri M. Regulation of the insect immune response: the effect of hemolin on cellular immune mechanisms. *Cell Immunol*. 1996;169:47-54.
- Daffre S, Faye I. Lipopolysaccharide interaction with hemolin, an insect member of the Ig-superfamily. *FEBS Lett*. 1997;19;408(2):127-30.
- Hirai M, Terenius O, Li W. Baculovirus and dsRNA induce Hemolin, but no antibacterial activity, in *Antheraea pernyi*. *Insect Mol Biol*. 2004;13:399-405.
- Bettencourt R, Lanz-Mendoza H, Lindquist KR. Cell adhesion properties of hemolin, an insect immune protein in the Ig superfamily. *Eur J Biochem*. 1997;15:630-7.
- Bettencourt, R, Terenius O, Faye I. Hemolin gene silencing by ds-RNA injected into *Cecropia* pupae is lethal to next generation embryos. *Insect Mol Biol* 2002;11(3):267-71.
- Eleftherianos I, Millichap PJ, Reynolds SE. RNAi suppression of recognition protein mediated immune responses in the tobacco hornworm *Manduca sexta* causes increased



- susceptibility to the insect pathogen *Photorhabdus*. *Dev Comp Immunol*. 2006;30:1099-107.
30. Guo P, Hirano M, Brantley R. Dual nature of the adaptive immune system in lampreys. *Nature* 2009;459:796-902.
  31. Im SP, Lee JS, Kim SW, Yu JE, Kim YR, Kim J, Lee JH, Jung TS. Investigation of variable lymphocyte receptors in the alternative adaptive immune response of hagfish. *Dev Comp Immunol*. 2016;55:203-10.
  32. Alder MN, Rogozin IB, Iyer LM, Glazko GV, Cooper MD, Pancer Z. Diversity and function of adaptive immune receptors in a jawless vertebrate. *Science* 2005;310:19703. doi:10.1126/science.1119420
  33. Guo P, Hirano, M Herrin BR, Li J, Yu C, Sadlonova A, Cooper MD. Dual nature of the adaptive immune system in lampreys. *Nature*. 2009;459(7248):796-801. doi:10.1038/nature08354
  34. Smith PH, Mwangi JM, Afrane YA, Yan G, Obbard DJ, Ranford-Cartwright LC, Little TJ. Alternative splicing of the *Anopheles gambiae* Dscam gene in diverse *Plasmodium falciparum* infections. *Malar J*. 2011;10:156
  35. Dong Y, Taylor HE, Dimopoulos G. AgDscam, a hypervariable immunoglobulin domain-containing receptor of the *Anopheles gambiae* innate immune system. *PLoS Biol*. 2006;4(7):e229.
  36. Watson FL, Puttmann-Holgado R, Thomas F. Extensive diversity of Ig-superfamily proteins in the immune system of insects. *Science*. 2005;309:1874-1878.
  37. Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:251-262.
  38. Schmid-Hempel P. Natural insect host-parasite systems show immune priming and specificity: puzzles to be solved. *BioEssays*. 2005;27:1026-34.
  39. Roth O, Sadd B M, Schmid-Hempel P. Strain-specific priming of resistance in the red flour beetle, *Tribolium castaneum*. *Procc Biol Scien.Proc*. 2009;276:145-51.
  40. Garduño-Contreras J, Lanz-mendoza H, Franco B, Nava A, Pedraza-reyes M, Canales-Lazcano J. Insect Immune priming: ecology and experimental evidence. *Ecol Entomol*. 2016; DOI: 10.1111/een.12300.
  41. Moret Y, Siva-Jothy MT. Adaptive innate immunity? Responsive-mode prophylaxis in the mealworm beetle, *Tenebrio molitor*. *Proc Biol Sci*.2003;270:2475-2480.
  42. Pham LN, Dionne M S, Shirasu-Hiza M. A specific primed immune response in *Drosophila* is dependent on phagocytes. *PLoS Pathogens* 2007;3:e26.
  43. Contreras-Garduño J, Rodríguez, MC Rodríguez MH, Alvarado A. *Plasmodium berghei* induces priming in *Anopheles albimanus* independently of bacterial co-infection *Dev Comp Immunol*. 2015;52:172-81.
  44. Kleinlogel Y, Schmid-Hempel R, Schmid-Hempel P. Transgenerational immune priming in a social insect. *Biol Lett*. 2005;1:386-8.
  45. Cannistra SA, Vellenga E, Groshek P. Human granulocyte-monocyte colony-stimulating factor and interleukin 3 stimulate monocyte cytotoxicity through a tumor necrosis factor-dependent mechanism. 1988;71:672-676.
  46. Contreras-Garduño J, Rodríguez MC, Hernández-Martínez S, Martínez-Barnette J, Alvarado-Delgado A, Izquierdo J, Herrera-Ortiz A, Moreno-García M, Velazquez-Meza ME, Valverde V, Argotte-Ramos R, Rodríguez MH, Lanz-Mendoza H. *Plasmodium berghei* induced priming in *Anopheles albimanus* independently of bacterial co-infection. *Dev Comp Immunol*. 2015;52:172-81.
  47. Klein, J. Are invertebrates capable of anticipatory immune responses? *Scand J Immunol*. 1989;29:499-505.
  48. Blok BA, Arts RJ, van Crevel R. Trained innate immunity as underlying mechanism for the long-term, nonspecific effects of vaccines. *J Leukoc Biol*. 2015;pii: jlb.SRI0315-096R



## El protocolo de investigación III: la población de estudio

Jesús Arias-Gómez,<sup>1</sup> Miguel Ángel Villasís-Keever,<sup>2</sup> María Guadalupe Miranda-Novales<sup>3</sup>

### Resumen

La población de estudio es un conjunto de casos, definido, limitado y accesible, que formará el referente para la elección de la muestra que cumple con una serie de criterios predeterminados. Los objetivos de este artículo están dirigidos a especificar cada uno de los elementos que se requiere tomar en cuenta para la selección de los participantes de una investigación, en el momento en que se está elaborando un protocolo, donde se incluyen los conceptos de población de estudio, muestra, criterios de selección y técnicas de muestreo. Posterior a definir la población de estudio, el investigador debe especificar los criterios a cumplir por los participantes. Los criterios que especifican las características que la población debe tener se denominan criterios de elegibilidad o de selección. Estos criterios son los de inclusión, exclusión y eliminación, que delimitan la población elegible. Los procedimientos de muestreo se dividen en dos grandes grupos: 1) muestreos probabilísticos o aleatorios y 2) muestreo no probabilístico. La diferencia entre ambos está dada por la utilización de métodos estadísticos para la elección de los sujetos. En toda investigación siempre debe determinarse, desde el principio, el número específico de participantes que será necesario incluir a fin de lograr los objetivos planteados. Este número se conoce como tamaño de muestra, que se estima o calcula mediante fórmulas matemáticas o paquetes estadísticos.

**PALABRAS CLAVE:** población de estudio, criterios de selección, muestreo, tamaño de muestra.

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):201-206.

## The research protocol III. Study population

Jesús Arias-Gómez,<sup>1</sup> Miguel Ángel Villasís-Keever,<sup>2</sup> María Guadalupe Miranda-Novales<sup>3</sup>

### Abstract

The study population is defined as a set of cases, determined, limited, and accessible, that will constitute the subjects for the selection of the sample, and must fulfill several characteristics and distinct criteria. The objectives of this manuscript are focused on specifying each one of the elements required to make the selection of the participants of a research project, during the elaboration of the protocol, including the concepts of study population, sample, selection criteria and sampling methods. After delineating the study population, the researcher must specify the criteria that each participant has to comply. The criteria that include the specific characteristics are denominated selection or eligibility criteria. These criteria are inclusion, exclusion and elimination, and will delineate the eligible population. The sampling methods are

<sup>1</sup> Casa Cuna Tlalpan, Desarrollo Integral de la Familia (DIF), Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Hospital de Pediatría, Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 1 de abril 2016

Aceptado: 2 de abril 2016

### Correspondencia

Dra. María Guadalupe Miranda-Novales  
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22507  
guadalupe.miranda@terra.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Arias-Gómez J, Villasís-Keever MÁ, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación III: la población de estudio. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun;63(2):201-206.

divided in two large groups: 1) probabilistic or random sampling and 2) non-probabilistic sampling. The difference lies in the employment of statistical methods to select the subjects. In every research, it is necessary to establish at the beginning the specific number of participants to be included to achieve the objectives of the study. This number is the sample size, and can be calculated or estimated with mathematical formulas and statistic software.

**KEYWORDS:** study population, selection criteria, sampling, sample size.

#### Correspondence

Dra. María Guadalupe Miranda-Novales  
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22507  
guadalumiranda@terra.com.mx

## INTRODUCCIÓN

La integración del grupo de sujetos o participantes de los estudios, con las características particulares que permitirán responder los objetivos planteados, es una parte fundamental de todo protocolo de investigación porque cuando se logra una apropiada selección, no solo se podrá disponer de resultados confiables, sino que es posible que dichos resultados puedan ser extrapolados a otras poblaciones similares. Además, una buena elección de los participantes para el proyecto cumple con el propósito esencial de asegurar que los hallazgos representarán, de forma exacta, lo que sucede en la población de interés.

Los objetivos de este artículo están dirigidos a especificar cada uno de los elementos que se requiere tomar en cuenta para la selección de los participantes de una investigación, en el momento en que se está elaborando un protocolo, donde se incluyen los conceptos de población de estudio, muestra, criterios de selección y técnicas de muestreo.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio es un conjunto de casos, definido, limitado y accesible, que formará el referente para la elección de la muestra, y que cumple con una serie de criterios prede-

terminados. Es necesario aclarar que cuando se habla de población de estudio, el término no se refiere exclusivamente a seres humanos sino que también puede corresponder a animales, muestras biológicas, expedientes, hospitales, objetos, familias, organizaciones, etc.; para estos últimos, podría ser más adecuado utilizar un término análogo, como *universo de estudio*.

Es importante especificar la población de estudio porque al concluir la investigación a partir de una muestra de dicha población, será posible generalizar o extrapolar los resultados obtenidos del estudio hacia el resto de la población o universo. Por ejemplo, si se desea evaluar la evolución de las concentraciones séricas de IgE en pacientes con alergia alimentaria menores de 2 años, entonces la población de estudio estará constituida por los pacientes pediátricos con alergia alimentaria, atendidos en cierto hospital o unidad médica.

Es conveniente que la población o universo se identifique desde los objetivos del estudio, y puede ser en términos clínicos, geográficos, sociales, económicos, etc.

## SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIAR

En general, para cualquier estudio de investigación se incluyen muestras o subgrupos de poblaciones y, en pocas ocasiones, la población total o universo

completo. Las razones para estudiar muestras en lugar de las poblaciones son diversas y entre ellas: a) ahorrar tiempo, estudiar un número menor de individuos necesariamente se realiza en menor tiempo; b) en consecuencia se ahorran recursos; c) estudiar a la totalidad de los miembros con una característica determinada, en muchas ocasiones puede ser una tarea inaccesible o imposible de realizar; d) aumentar la calidad del estudio, al disponer de más recursos, las observaciones y mediciones efectuadas a un número reducido de individuos pueden ser más exactas; e) la selección de la muestra permitirá reducir la heterogeneidad de una población, y f) en un sentido estricto y ético no es necesario estudiar al total de la población cuando con una proporción de sujetos puede conseguir los objetivos del estudio.

En la selección de la población de estudio existen características decisivas que deben considerarse. Una de ellas es la homogeneidad, que se refiere a que todos los miembros de la población tienen las mismas características según las variables que se habrán de estudiar, ya que si no se asegura que la población sea homogénea puede conducir a elaborar conclusiones equivocadas durante el análisis, ya que por la mezcla de subpoblaciones (heterogéneas) no se obtendrá una representación clara de las variables en estudio.

Otra característica es la temporalidad; es decir, el periodo donde se sitúa a la población de interés. Debe establecerse si el estudio se ubica en el presente, o si se trata de una población atendida en el pasado, o de una conjunción de poblaciones de diferentes generaciones. Esta característica es importante porque las condiciones de las poblaciones pueden variar con el tiempo, ya sea por avances en la forma de establecer diagnósticos o tratamiento, o por los cambios en factores ambientales.

La tercera característica es la necesidad que en la población a estudiar se definan los límites espa-

ciales, esto significa que se debe especificar si la población es de una comunidad, país, o unidad médica. En esta última, siempre es conveniente señalar si es de primer, segundo o tercer nivel de atención ya que en cada uno de estos niveles, los pacientes atendidos generalmente son diferentes (por su gravedad, tipo de tratamiento, comorbilidades, entre otros).

Con lo anteriormente expuesto es más claro entender que en cualquier investigación no se estudiará al total de la población, y que solo se elegirá a una fracción o muestra de la población definida en los objetivos. A este respecto diversos autores han propuesto un cambio en la nomenclatura de las poblaciones que se emplean para marcar las diferencias entre una población general y una muestra. Así, se refieren varios tipos de universos: el finito, infinito e hipotético; además se consideran diferentes niveles de población: población diana o blanco, accesible y elegible. Mientras que otros autores las denominan población muestra o población participante. A continuación se describen las definiciones:

El *universo finito* es aquel donde los elementos que lo constituyen pueden ser delimitados y cuantificados. Como ejemplos: 1) pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica de un hospital de tercer nivel de atención, y 2) residentes de la especialidad de Alergia en la Ciudad de México. Se identifica el universo infinito cuando los elementos que lo conforman no tienen límite o en términos prácticos, cuando no es posible determinar su magnitud debido al tamaño. Un ejemplo puede ser, pacientes con asma en la Ciudad de México; otro ejemplo es la población de médicos de un determinado país.

Con respecto al *universo hipotético* se reconoce cuando el tamaño de la población no es posible definirlo en forma precisa porque se trata de eventos o hechos que aún no han ocurrido. Por ejemplo, el número de pacientes con diagnóstico

de asma de un determinado hospital durante el segundo semestre del 2016. En este estudio el universo estará conformado por todos los que presenten a partir del 1 de julio del 2016, por lo que no se tiene certeza del número exacto y será necesario la estimación del total a estudiar.

La *población diana* o *blanco* se conoce a la delimitación del grupo a estudiar, basado en ciertas características clínicas, demográficas, sociales, estilos de vida, etc. De esta manera, en el ejemplo del estudio con niños con alergia alimentaria se puede agregar quienes tengan manifestaciones más graves de la enfermedad. De esta forma, al ser más específica la población a estudiar, entonces será más probable la generalización de los hallazgos de una investigación. Un subgrupo de la población diana es la que corresponde a *población accesible*, que se determina por consideraciones prácticas en función de las posibilidades o recursos que dispongan los investigadores. Por ejemplo, es posible que solo se puedan estudiar pacientes con asma que acudan a un hospital de tercer nivel.

### Criterios de selección

Posterior a definir la población de estudio, el investigador debe especificar los criterios que deben cumplir los participantes. Los criterios que especifican las características que la población debe tener se denominan criterios de elegibilidad o criterios de selección. Estos criterios son los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, que son los que van a delimitar a la población elegible:

1. *Criterios de inclusión*: son todas las características particulares que debe tener un sujeto u objeto de estudio para que sea parte de la investigación. Estas características, entre otras, pueden ser: la edad, sexo, grado escolar, nivel socioeconómico, tipo específico de enfermedad, estadio de la enfermedad y estado civil. Además, cuando la población son seres humanos es conveniente señalar la

aceptación explícita de su participación mediante carta de consentimiento informado y, en caso de niños, de carta de asentimiento.

2. *Criterios de exclusión*: se refiere a las condiciones o características que presentan los participantes y que pueden alterar o modificar los resultados, que en consecuencia los hacen no elegibles para el estudio. Típicamente estos criterios de exclusión se relacionan con la edad, etnicidad, por la presencia de co-morbilidades, gravedad de la enfermedad, presencia de embarazo, o las preferencias de los pacientes. Es importante destacar que estas características no corresponden a lo "contrario" de los criterios de inclusión; por ejemplo, si en el estudio se define que se incluirán mujeres, en los de exclusión no debe señalarse hombres, o bien, si el estudio será de adultos, no es correcta la exclusión de niños.
3. *Criterios de eliminación*: Este aspecto corresponde con las características que se pueden presentar en el desarrollo de la investigación. Es decir, serán circunstancias que pueden ocurrir después de iniciar la investigación y de haber seleccionado a los participantes. Por ejemplo, en un estudio longitudinal con la vigilancia mensual de los pacientes durante un año, los pacientes que dejaron de acudir por cualquier causa (entre otras, muerte, cambio de domicilio, no deseo de seguir participando en el estudio) en algún momento, no deberán ser considerados al final, por esta razón serán *eliminados* del estudio. En el caso de estudios transversales, como en una encuesta, el criterio de eliminación sucede cuando los participantes no completan apropiadamente la o las evaluaciones programadas.

### Método de selección o técnicas de muestreo

Una vez definidas las características de los participantes en el estudio, es necesario que se

garantice, en la medida de lo posible que dicha muestra sea representativa de la población de estudio. Como se comentó, los resultados de toda investigación deberían poder generalizarse en vista que no se puede estudiar al total de la población, es decir, que se puedan hacer inferencias a partir de la muestra estudiada. La mejor forma de hacerlo es que la muestra de participantes sea elegida de manera aleatoria, con el propósito que todos los elementos de la población tengan la misma probabilidad de ser incluidos en el estudio. Sin embargo, esto no es posible realizarlo en todos los estudios por diferentes razones, por lo cual se necesario recurrir a los procedimientos denominados técnicas de muestreo; según la técnica de muestreo empleada podremos tener mayor o menor seguridad en cuanto a que la muestra sea representativa.

Los procedimientos de muestreo se dividen en dos grandes grupos: 1) los muestreos probabilísticos o aleatorios y 2) muestreo no probabilístico. La diferencia entre ambos está dada por la utilización de métodos estadísticos para la elección de los sujetos.

Dentro de los métodos de muestreo probabilísticos encontramos los siguientes tipos:

1. *Muestreo aleatorio simple*: El procedimiento empleado es el siguiente: 1) se asigna un número a cada individuo de la población y 2) a través de algún medio (tablas de números aleatorios, números aleatorios generados con un programa de computadora, etc.) se eligen tantos sujetos como sea necesario para completar el tamaño de muestra requerido. Este procedimiento, atractivo por su simpleza, tiene poca o nula utilidad práctica cuando la población que estamos manejando es muy grande.
2. *Muestreo aleatorio estratificado*: trata de obviar las dificultades que presenta el anterior, ya que simplifican los procesos y suelen reducir el error muestral. Consiste en considerar

categorías típicas diferentes entre sí (estratos) que poseen gran homogeneidad respecto a alguna característica (se puede estratificar, según la profesión, municipio de residencia, sexo, estado civil, etc.). Lo que se pretende con este tipo de muestreo es asegurarse de que todos los estratos de interés estarán representados adecuadamente en la muestra. Una de las dificultades que se plantea con este tipo de muestreo es la necesidad de disponer de un conocimiento detallado de la población.

3. *Muestreo aleatorio por conglomerados*: En el muestreo por conglomerados la unidad muestral es un grupo de elementos de la población que forman una unidad, a la que llamamos conglomerado. Las unidades hospitalarias, los departamentos universitarios, una caja de determinado producto, etc., son conglomerados naturales. En otras ocasiones se pueden utilizar conglomerados no naturales como, por ejemplo, las urnas electorales. Cuando los conglomerados son áreas geográficas suele hablarse de “muestreo por áreas”. El muestreo por conglomerados consiste en seleccionar aleatoriamente un cierto número de conglomerados, a fin de investigar todos los elementos pertenecientes a los conglomerados elegidos.

### **Métodos de muestreo no probabilísticos**

A veces, para estudios exploratorios, el muestreo probabilístico resulta excesivamente costoso y se acude a métodos no probabilísticos, aun siendo conscientes que no sirven para realizar generalizaciones, pues no se tiene certeza de que la muestra extraída sea representativa. En general se seleccionan a los sujetos siguiendo determinados criterios. A continuación se describen algunos de los métodos de muestreo no probabilísticos más utilizados:

1. *Muestreo por cuotas*: También denominado en ocasiones “accidental”. Se asienta

generalmente sobre la base de un buen conocimiento de los estratos de la población y/o de los individuos más “representativos” o “adecuados” para los fines de la investigación. Mantiene, por tanto, semejanzas con el muestreo aleatorio estratificado, pero no tiene el carácter de aleatoriedad. En este tipo de muestreo se fijan unas “cuotas” que consisten en un número de individuos que reúnen determinadas condiciones, por ejemplo: 20 niños de 2 a 10 años, de sexo femenino, y residentes en Aguascalientes. Una vez determinada la cuota se eligen los primeros que se encuentren que cumplan esas características.

2. *Muestreo intencional o de conveniencia*: Consiste en la selección por métodos no aleatorios de una muestra cuyas características sean similares a las de la población objetivo. También puede ser que el investigador seleccione directa e intencionadamente los individuos de la población. El caso más frecuente de este procedimiento es utilizar como muestra los individuos a los que se tiene fácil acceso (por ejemplo, los profesores de universidad emplean con mucha frecuencia a sus propios alumnos, o bien, el número de pacientes que acudió en un tiempo determinado). En general, el método puede resultar de utilidad cuando se pretende realizar una exploración de un fenómeno en una población o cuando no existe un tamaño muestral definido.
3. *Bola de nieve*: Se localiza a algunos individuos, los cuales conducen a otros, y estos a otros, y así hasta conseguir una muestra suficiente. Este tipo se emplea muy frecuentemente cuando se hacen estudios con poblaciones “marginales”, delincuentes, sectas, determinados tipos de enfermos, etc.

### Tamaño de muestra

En toda investigación siempre debe determinarse el número específico de participantes que será necesario incluir a fin de lograr los objetivos planteados desde un principio. Este número se conoce como tamaño de muestra, que se estima o calcula mediante fórmulas matemáticas o paquetes estadísticos. Este cálculo es diferente para cada investigación y depende, entre otras cosas, de su diseño, hipótesis planteadas, número de grupos a estudiar, y de la escala de medición de las variables. En virtud de que es un tema muy amplio y que sale de los objetivos de este artículo, se abordará en el futuro en un artículo subsiguiente. En tanto el lector puede consultar otras fuentes bibliográficas.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Álvarez Cáceres R. Estadística aplicada a las ciencias de la salud. 1a ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2007
2. Borda Pérez M. Métodos cuantitativos: herramientas para la investigación en salud. 2ª ed. Barranquilla, Colombia 2009.
3. Donaldson RJ, Donaldson LJ. Medicina comunitaria. 1ª ed. Madrid. Ediciones Díaz Santos, 1989.
4. Gordillo Moscoso AA. Manual de Investigación clínica. 1ª ed. México: El Manual Moderno, 2012.
5. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Designing clinical research. 4 th ed. Philadelphia, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
6. Kothari CR. Research methodology. Methods & techniques. 2nd ed. New Dehli: New Age International (P) Ltd., Publishers, 2004.
7. Martirosyan L, Arah OA, Haaijer-Ruskamp FM, Braspenning J, Denig P. Methods to identify the target population: implications for prescribing quality indicators. BMC Health Services Research. 2010;10: 137.
8. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Investigación clínica V. Tamaño de muestra. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49:517-522.
9. Weng Ch, Tu SW, Sim I, Richesson R. Formal representations of eligibility criteria: a literature review. J Biomed Inform 2010; 43: 451-467.



# Eficacia a largo plazo de la desensibilización a aspirina en enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Revisión de 2 casos clínicos

Julio César Cambray-Gutiérrez,<sup>1</sup> Ulises Noel García-Ramírez,<sup>2</sup> Leonel Gerardo Del Rivero-Hernández,<sup>1</sup> Sean Alejandro Lozano-Martínez,<sup>2</sup> Patricia López-Pérez,<sup>1</sup> Aurora Chávez-García<sup>1</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** la prevalencia de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es de 7% en pacientes asmáticos y se incrementa, incluso, a 14% en pacientes con asma de difícil control. El tratamiento incluye la prescripción de inhibidores de los receptores de leucotrienos, esteroides intranasales, polipsectomías, tratamiento del asma según su severidad y evitar los antiinflamatorios no esteroides. En algunos pacientes es necesario realizar el protocolo de desensibilización a la aspirina.

**CASOS CLÍNICOS:** se describen 2 mujeres con diagnóstico de enfermedad respiratoria exacerbada por la administración de aspirina, con escaso control de los cuadros de asma y a quienes fue necesario realizar múltiples polipsectomías, a pesar del manejo farmacológico óptimo. Se llevó a cabo protocolo de desensibilización a aspirina (AAS); la respuesta fue positiva. Después de cuatro años, las pacientes presentan adecuado control del asma, con una dosis de mantenimiento de AAS de 150 mg/día y no han requerido polipsectomías.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, desensibilización.

Rev Alerg Méx 2016 Apr-Jun;63(2):207-212.

## Long-term efficacy of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. Review of two clinical cases

Julio César Cambray-Gutiérrez,<sup>1</sup> Ulises Noel García-Ramírez,<sup>2</sup> Leonel Gerardo Del Rivero-Hernández,<sup>1</sup> Sean Alejandro Lozano-Martínez,<sup>2</sup> Patricia López-Pérez,<sup>1</sup> Aurora Chávez-García<sup>1</sup>

## Abstract

**BACKGROUND:** The aspirin exacerbated respiratory disease (AERD) shows a prevalence of 7% among asthmatics and increases to 14% in patients with difficult to control asthma. Treatment includes the use of

<sup>1</sup>Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

<sup>2</sup>Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional del Bajío, Guanajuato. Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

Recibido: 26 de noviembre 2015

Aceptado: 24 de febrero 2016

## Correspondencia

Julio César Cambray-Gutiérrez  
jcesar\_963@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Cambray-Gutiérrez JC, García-Ramírez UN, Del Rivero-Hernández LG, Lozano-Martínez SA, López-Pérez P, Chávez-García A. Eficacia a largo plazo de la desensibilización a aspirina en enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Revisión de 2 casos clínicos. Rev Alerg Méx. 2016 abr-jun;63(2):207-212.

inhibitors of leukotriene receptor ( $\text{L}_1$ ), intranasal steroids, polypectomy, asthma management according to the severity and avoid taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In some patients it is necessary desensitization protocol to it.

**CLINICAL CASES:** 2 patients diagnosed with respiratory disease exacerbated by aspirin, with poor asthma control and need for multiple polypectomies, despite optimal pharmacological management, carrying out protocol desensitization to aspirin (AAS) successful, now after 4 years of having carried out, they have adequate asthma control without need for polypectomies with a maintenance dose of aspirin 150 mg/day.

**KEYWORDS:** Aspirin exacerbated respiratory disease, desensitization.

<sup>1</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional del Bajío, Guanajuato. Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

#### Correspondence

Julio César Cambray-Gutiérrez  
jcesar\_963@hotmail.com

## ANTECEDENTES

El primer caso de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina fue descrito en 1902, Widal y su grupo fueron los primeros en establecer la asociación entre asma con sensibilidad a la aspirina y poliposis nasal. En 1922 y 1968 Samter y Beers, respectivamente, denominaron la tríada de Samter.<sup>1</sup>

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es una enfermedad caracterizada por la coexistencia de asma, rinosinusitis crónica, poliposis nasal y reacciones adversas al ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroides. Sus síntomas clínicos son: congestión nasal y broncoconstricción, que suelen manifestarse a los 20 minutos a 3 horas posteriores a la ingestión de antiinflamatorios no esteroides. También se conoce como asma sensible a la aspirina o asma con intolerancia a la aspirina.<sup>2</sup>

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina tiene una prevalencia de 7% en pacientes asmáticos y se incrementa incluso a 14% en pacientes con asma de difícil control. Coexiste en 10% de los pacientes con poliposis nasal y en 9% de quienes padecen rinosinusitis crónica.<sup>3</sup>

Las reacciones de los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, posteriores a

la ingestión de ácido acetilsalicílico, se denominan pseudoalergia debido a que no se encuentran mediadas por IgE. Son generadas por su capacidad de inhibir la ciclooxigenasa tipo 1 (COX-1). En estos pacientes existe una desregulación del metabolismo del ácido araquidónico, con sobreproducción de los cisteinil leucotrienos (cysLTs): LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, potentes broncoconstrictores, inductores de la producción de moco, congestión nasal y quimiotaxis de eosinófilos en las vías aéreas; con bloqueo de la producción de broncodilatadores y antiinflamatorios, como; PGE<sub>2</sub> y lipoxinas, que inducen el desequilibrio entre la producción de mediadores pro y los antiinflamatorios.<sup>4</sup>

La mayoría de los pacientes resulta con rinitis resistente, seguida por rinosinusitis eosinofílica crónica, caracterizada clínicamente por congestión nasal, anosmia y poliposis nasal, y requerimiento de múltiples polipeptomías; posteriormente padecen asma, en la mayoría de los casos de difícil control, lo que disminuye su calidad de vida.<sup>5</sup>

El diagnóstico es clínico y basado en el informe de la tomografía computada de senos paranasales; puede corroborarse con la prueba de reto nasal, bronquial u oral para ácido acetilsalicílico.<sup>5</sup>

En la mayor parte de los centros hospitalarios se prefiere la prueba de reto oral, que se inicia con

la administración de dosis baja de aspirina, de 30 a 41.5 mg, duplicando la dosis cada 3 horas hasta alcanzar 325 o 650 mg. Como esquema de premedicación se indica montelukast a dosis de 10 mg/día durante tres días antes de su realización o 10 mg cada 12 horas un día antes.

No está indicada la premedicación con anti-histamínicos, cromonas, ni la suspensión de broncodilatadores ni esteroides intranasales e inhalados. Algunos autores recomiendan el uso de placebo.<sup>6</sup>

El costo de cada polipectomía en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), informada en el Diario Oficial del IMSS de 2015, es de 55,667.00 pesos mexicanos, por lo que es un padecimiento con alto impacto socioeconómico.<sup>7</sup> (Cuadro 1).

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Mujer de 56 años de edad, con antecedente de reacciones adversas tipo B (broncoespasmo) a los antiinflamatorios no esteroides (diclofenaco, naproxeno y metamizol). A los 45 años de edad inició con rinosinusitis crónica moderada-severa, persistente y asma moderada persistente con

**Cuadro 1.** Costo desglosado derivado de una polipectomía en el IMSS

Procedimiento	Costo en hospital de tercer nivel. (pesos)
Consulta especialista (envío a otorrinolaringología)	1,717.
Tomografía computarizada de control.	2,787.
Renta de equipo por IMSS para realizar cirugía	13,000.
Intervención quirúrgica	31,432.
Un día de hospitalización	6,731.
Total	55,667.

múltiples exacerbaciones y con pobre respuesta al tratamiento con fármacos, previamente requirió 12 polipectomías nasales por obstrucción nasal recurrente (1 polipectomía cada 0.9 años); además, padecía anosmia, por lo que fue enviada a nuestro servicio.

Las pruebas epicutáneas con aeroalergenos fueron negativas, se diagnostica enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y el tratamiento se inició con inhibidores de los receptores de leucotrienos y esteroide nasal. El tratamiento se ajustó al paso 4 de la GINA, sin mejoría clínica, por lo que se consideró apta para el protocolo de desensibilización del ácido acetilsalicílico (Cuadro 2).

Esquema de desensibilización (Cuadro 3)

- Día 0 se administraron 4 dosis de placebo con intervalos de 20 minutos, sin síntomas.
- Día 1: se administraron dosis crecientes de aspirina (AAS) con intervalos de 20 minutos,

**Cuadro 2.** Características de pacientes sometidas a esquema de desensibilización

Variable	Paciente 1	Paciente 2
Edad	56 años	49 años
Antecedente de alergia a los antiinflamatorios no esteroides	Sí (diclofenaco, naproxeno, metamizol)	Si. (aspirina, metamizol)
Edad de inicio de los síntomas	45 años.	29 años
Clasificación del asma según su severidad	Moderada persistente	Grave persistente
Cantidad de polipectomías	12	6
Pruebas cutáneas a aeroalergenos	Negativas	Positivas
Efectos adversos durante la desensibilización	Sí	Sí
Efectos adversos durante el mantenimiento	No	No
Recurrencia de poliposis nasal	No	Si (grado II)
Control del asma	Sí	Sí

**Cuadro 3.** Esquema de desensibilización a ácido acetilsalicílico

Día 0	Día 1	Día 2	Dosis de mantenimiento
Placebo	0.3 mg	300 mg	300 mg/día
Placebo	3 mg		Posterior descenso a 150 mg/día.
Placebo	30 mg		
Placebo	150 mg		
	300 mg		
	Dosis acumulada: 483.3 mg		

hasta alcanzar una dosis total acumulada de 483.3 mg. A los 30 minutos siguientes a la última dosis tuvo rinorrea y obstrucción nasal, reversibilidad con antihistamínico de primera generación y permaneció en vigilancia.

- Día 2: se administraron 300 mg de aspirina sin reacciones adversas. El procedimiento concluyó con desensibilización exitosa (Cuadro 1).

Se continuó con la administración de 300 mg al día como dosis de mantenimiento de forma ambulatoria, además de protección de la mucosa gástrica con un inhibidor de la bomba de protones, sin efectos adversos asociados con la ingesta de aspirina.

Se disminuyó la dosis a 150 mg al día a los 3 años de la desensibilización y en la actualidad, después de transcurridos 4 años de la desensibilización, tiene buen control del asma con paso 2 de GINA, sin exacerbaciones (Asthma Control Test 24 puntos y FEV1 84%) y control de los síntomas nasales sin necesidad de polipeptomías, con recuperación parcial del olfato, sin otro tratamiento farmacológico. Al momento sin pólipos nasales.

**Caso 2**

Mujer de 49 años de edad, con antecedentes heredofamiliares de atopía, refiere anafilaxia asociada con la aspirina y metamizol, eritema

polimorfo por penicilinas y anafilaxia por sulfas. A los 29 años de edad inició con rinosinusitis crónica moderada-severa persistente con poliposis nasal y anosmia y asma grave persistente, tratamiento con dosis altas de esteroide inhalado, LABA, inhibidores de los receptores de leucotrienos, esteroide nasal y ciclos cortos de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día de forma frecuente, con múltiples exacerbaciones y pobre control; requirió 6 polipeptomías nasales durante los últimos 10 años (1 polipeptomía cada 1.6 años). Hace 10 años se le realizaron pruebas epicutáneas con aeroalergenos con resultado positivo a ácaros y pólenes de árboles, recibió inmunoterapia específica durante 3 años con escasa mejoría clínica.

Se aplicó el esquema de desensibilización descrito en el caso 1. Las complicaciones al tratamiento se observaron de la siguiente forma:

Día 1: rinorrea, obstrucción nasal, hiperemia y prurito ocular a los 20 minutos siguientes a la última dosis, síntomas que remitieron con antihistamínico de primera generación y esteroide, permaneció en vigilancia.

El tratamiento concluyó exitosamente, con dosis de mantenimiento de 300 mg al día, con reducción a 150 mg al día a los tres años de haber realizado la desensibilización, siguió asintomática, con paso 2 de GINA y esteroide nasal.

Durante los últimos cuatro años no ha tenido exacerbaciones de asma (Asthma Control Test 25 puntos y FEV1 87%) con síntomas intermitentes de la rinosinusitis crónica, pólipos nasales grado II bilateral en la endoscopia nasal, ni necesidad de requerir polipeptomía y sin efectos adversos asociados con la ingesta de ácido acetilsalicílico.

**DISCUSIÓN**

El tratamiento de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina incluye a los inhibido-

res de los receptores de leucotrienos, esteroide intranasal, polipsectomías, control del asma según su severidad y evitar la ingestión de antiinflamatorios no esteroides. En caso de requerir analgésicos se recomiendan los salicilatos no acetilados, por su inhibición débil de la COX1, como el salsalato, dosis bajas de paracetamol (máximo 1000 mg/día) o inhibidores selectivos de la COX2.

Existen algunos estudios en donde se ha indicado omalizumab y mepolizumab con buenos resultados. El hecho de no ingerir antiinflamatorios no esteroides no implica la desaparición de la enfermedad.<sup>6,7</sup> Existen indicaciones para realizar la desensibilización al ácido acetilsalicílico, como en:

- Pacientes con poliposis nasal recurrente a pesar de un tratamiento farmacológico apropiado.
- Pacientes que requieran frecuentemente antiinflamatorios no esteroides, con evaluación del riesgo-beneficio.

La dosis indicada para mantenimiento de aspirina es de 325 mg dos veces al día o 650 mg dos veces al día, mientras que para pacientes con cardiopatía isquémica es de 81 mg al día.

La desensibilización debe efectuarla el personal calificado y con experiencia; está contraindicada en pacientes con padecimientos pulmonares o cardiovasculares no estables o que muestren FEV1 menor de 70%.<sup>5,6</sup>

Aunque algunos protocolos recomiendan iniciar con dosis de 81 mg, algunos autores señalan que 75% experimenta reacciones con dosis de 45 a 60 mg, por lo que se recomienda iniciar con 40.5 mg y duplicar la dosis cada 90 a 240 minutos. La mayoría de los autores recomienda intervalos de 3 horas, puesto que un alto porcentaje tiene reacciones a las dos horas de su administración.

En pacientes con reacciones severas, incluida la anafilaxia asociada con la ingesta de aspirina, se recomienda iniciar con dosis de 10 mg o menos. La dosis de mantenimiento recomendada en la mayoría de los casos es de 650 mg dos veces al día y reevaluar la eficacia a los tres meses si ha reportado beneficio se deberá continuar, de lo contrario se suspende.<sup>8,9</sup>

Los mecanismos implicados en la desensibilización a la aspirina sugieren que se induce un estado de tolerancia temporal a los antiinflamatorios no esteroides con reducción de la expresión de IL-4 y de la activación de STAT-6.<sup>10</sup>

En caso de suspender la terapia en menos de tres días puede reiniciarse a la misma dosis; si el paciente suspende el tratamiento de 3 a 5 días debe reintroducirse a dosis de 325 mg con evaluación de la tolerancia; sin embargo, si se suspende más de 5 días se considera pérdida de la tolerancia.<sup>10</sup>

Los beneficios demostrados con la desensibilización a la aspirina incluyen la reducción de: síntomas de rinosinusitis crónica, número de intervenciones quirúrgicas debidas a la poliposis nasal, gravedad del asma, con dosis de 650 mg cada 12 h. Algunos pacientes también muestran estas ventajas con dosis de 325 mg cada 12 h, en menor proporción se exacerban al reducir la dosis, la que debe incrementarse nuevamente.<sup>11</sup>

La principal causa de abandono del tratamiento es la toxicidad gastrointestinal asociada con la ingesta de ácido acetilsalicílico, por lo que se recomienda la prescripción concomitante de protectores de la mucosa gástrica.<sup>11</sup>

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina afecta la calidad de vida de los pacientes y genera un alto costo del tratamiento farmacológico y quirúrgico; por esto se sugiere evaluar la utilidad del protocolo de desensibilización al ácido acetilsalicílico.

En el caso 1 la paciente tenía el antecedente de 12 polipeptomías y pobre control a pesar del paso 4 de GINA e inhibidores de los receptores de leucotrienos y esteroide intranasal. En la actualidad, luego de cuatro años de desensibilización al ácido acetilsalicílico se ha reducido la necesidad del uso de fármacos para el control del asma sin que haya tenido exacerbaciones. Con base en la evolución de la paciente puede determinarse que de no haber efectuado el protocolo de desensibilización, teóricamente le habrían realizado 3.6 polipeptomías en ese periodo. Mostró alta efectividad en el control de la rinosinusitis crónica y la poliposis nasal y buena respuesta al control del asma.

Por lo que se refiere al caso 2, también se demostró alta eficacia del control del asma y la rinosinusitis crónica; en teoría, se calcula que de no haber realizado el protocolo de desensibilización habría requerido 2.5 polipeptomías en los últimos 4 años.

En ambos casos la dosis de mantenimiento actual es de 150 mg al día, a diferencia de lo que se señala en la bibliografía que sugiere mantener, al menos, la dosis de 325 mg al día; manteniendo la efectividad y sin experimentar efectos adversos gastrointestinales.

## CONCLUSIÓN

La desensibilización al ácido acetilsalicílico es un tratamiento útil en la reducción de los síntomas asmáticos y respiratorios, principalmente de rinosinusitis crónica y poliposis nasal. Además de disminuir la severidad del asma mejora la calidad

de vida de los pacientes y reduce el costo del tratamiento farmacológico y quirúrgico. En ambos casos se demostró la eficacia de la desensibilización a la aspirina puesto que en los últimos cuatro años no han requerido ingresos al servicio de urgencias por exacerbaciones, con menor dosis de fármacos y sin necesidad de intervención quirúrgica. La dosis de mantenimiento se deberá ajustar individualmente, según la respuesta de cada paciente.

## REFERENCIAS

1. Marek L. Kowalski, Classification of Reactions to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013, 33:135-145.
2. Laidlaw, T. Aspirin- Exacerbated Respiratory Disease. Up To Date, 2015; 1-20.
3. Rajan JP. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:676.
4. Laidlaw, T. Pathogenesis of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease and Reactions. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2013;33:195-210.
5. Bochenek, G. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Clinical Disease and Diagnosis. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2013, 33:147-161
6. Simon, R. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: nSAID Challenge And Desensitization. Up To Date, 2014; 1-14.
7. Diario Oficial IMSS, 2015: 1-4.
8. Alvarez-Puebla, M. Inhibidores de la COX-2 en la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. *Alergol Inmunol Clin* 2004; 19: 39-40
9. Lee J. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:157.
10. Świerczyńska-K. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:883.
11. Cho KS, Soudry E, Psaltis AJ, et al. Long-term sinonasal outcomes of aspirin desensitization in aspirin exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151:575.