

Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con acidosis tubular renal secundaria que acudieron a un hospital pediátrico de tercer nivel*

Blanca María Morfín-Maciél *et al.*

Perfil clínico-epidemiológico del síndrome de alergia oral en población de 6 a 18 años

Amyra Ali Azamar-Jácome *et al.*

Sensitization to 10 mites in a tropic area. Der p and Der f are important risk factor for sensitization to other mites from *Pyroglyphidae*, *Acaridae*, *Chortoglyphidae*, and *Glyciphagidae* families

Jorge Sánchez *et al.*

Prevalencia de urticaria en Cartagena, Colombia

Pablo Andrés Miranda-Machado *et al.*

Manejo de la anafilaxia en América Latina: situación actual

Victoria Cardona *et al.*

Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mexicanos con asma alérgica

Martín Bedolla-Barajas *et al.*

Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios

Jaime Ocampo *et al.*

Mediadores de la respuesta inflamatoria en asma y su relación con obesidad

Gustavo Galicia-Negrete *et al.*

Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma

Gloria Bertha Vega-Robledo *et al.*

El protocolo de investigación V: el cálculo del tamaño de muestra

Mario Enrique Rendón-Macias

Angioedema como única manifestación inicial de hipogammaglobulinemia

Eunice López-Rocha *et al.*

Good's syndrome. Report of case

Diana Andrea Herrera-Sánchez *et al.*



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. Martin 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

Dra. Paula Duarte.

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan.

Asociación Colombiana de Asma Alergia e Inmunología

Cuba

Dra. 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

Dra. Ana Elizabeth Buoggermini.

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 64, núm. 2, abril-junio 2017, 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.

Editora 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.

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

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a los autores y a Revista Alergia México.

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C.

Contents

Original articles

- 133 Prevalence of allergic diseases in children with secondary renal tubular acidosis attending a tertiary care pediatric center**
Blanca María Morfin-Maciel, Silvestre García-De la Puente, Aurora Bojórquez-Ochoa, Alfonso Huante-Anaya, Socorro Orozco-Martínez, Samuel Zaltzman-Girshevich, Elizabeth Guzmán-Vázquez
- 142 Clinical-epidemiological profile of oral allergy syndrome in the population aged 6 to 18 years**
Amyra Ali Azamar-Jácome, Manuel Affid Azamar-Jácome, Karla Leversia Borjas-Aguilar, David Alejandro Mendoza-Hernández, José Guadalupe Huerta-López
- 153 Sensitization to 10 mites in a tropic area. Der p and Der f are important risk factor for sensitization to other mites from Pyroglyphidae, Acaridae, Chortoglyphidae, and Glyciphagidae families**
Jorge Sánchez, Víctor Calvo, Andrés Sánchez, Susana Díez, Ricardo Cardona
- 163 Prevalence of urticaria in Cartagena, Colombia**
Pablo Andrés Miranda-Machado, Bautista de la Cruz Hoyos-Sánchez
- 171 Management of anaphylaxis in Latin America: current situation**
Victoria Cardona, Alberto Álvarez-Perea, Ignacio J. Ansoategui, Alfredo Arias-Cruz, Sandra Nora González-Díaz, Patricia Latour-Staffeld, Juan Carlos Ivancevich, Mario Sánchez-Borges, Carlos Serrano, Dirceu Solé, Luciana K. Tanno
- 178 Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in Mexican adults with allergic asthma**
Martín Bedolla-Barajas, Juan Carlos López-Hernández, Lourdes Fabiola García-Padilla, Jaime Morales-Romero, Fernando Antonio Velarde-Rivera, Martín Robles-Figueroa, José Raúl Ortiz-Peregrina

Review articles

- 188 Prevalence of asthma in Latin America. Critical look at ISAAC and other studies**
Jaime Ocampo, Rodrigo Gaviria, Jorge Sánchez
- 198 Mediators of inflammatory response in asthma and its association with obesity**
Gustavo Galicia-Negrete, Ramcés Falfán-Valencia

Immunology

- 206 Senescence of the immune system and alterations related with asthma**
Gloria Bertha Vega-Robledo, María Guadalupe Rico-Rosillo

Research methodology

- 220 The research protocol V: The calculation of sample size**
Mario Enrique Rendón-Macias, Miguel Ángel Villasis-Keever

Clinical cases

- 228 Angioedema as initial manifestation of hypogammaglobulinemia**
Eunice López-Rocha, Patricia O'Farri-Romanillos, Saraid Cerda-Reyes, Edgar A. Medina-Torres, Sara E. Espinosa-Padilla, José G. Huerta-López, Lizbeth Blancas-Galicia
- 235 Good's syndrome. Report of case**
Diana Andrea Herrera-Sánchez, José Israel León-Pedroza, María Eugenia Vargas-Camaño, María Isabel Castrejón-Vázquez

Contenido

Artículos originales

- 133 Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con acidosis tubular renal secundaria que acudieron a un hospital pediátrico de tercer nivel**
Blanca María Morfin-Maciel, Silvestre García-De la Puente, Aurora Bojórquez-Ochoa, Alfonso Huante-Anaya, Socorro Orozco-Martínez, Samuel Zaltzman-Girshevich, Elizabeth Guzmán-Vázquez
- 142 Perfil clínico-epidemiológico del síndrome de alergia oral en población de 6 a 18 años**
Amyra Ali Azamar-Jácome, Manuel Affid Azamar-Jácome, Karla Leversia Borjas-Aguilar, David Alejandro Mendoza-Hernández, José Guadalupe Huerta-López
- 153 Sensibilización a 10 ácaros en el trópico. Der p y Der f son factores de riesgo importantes para la sensibilización a ácaros de las familias Pyroglyphidae, Acaridae, Chortoglyphidae y Glyciphagida**
Jorge Sánchez, Víctor Calvo, Andrés Sánchez, Susana Díez, Ricardo Cardona
- 163 Prevalencia de urticaria en Cartagena, Colombia**
Pablo Andrés Miranda-Machado, Bautista de la Cruz Hoyos-Sánchez
- 171 Manejo de la anafilaxia en América Latina: situación actual**
Victoria Cardona, Alberto Álvarez-Perea, Ignacio J. Ansoategui, Alfredo Arias-Cruz, Sandra Nora González-Díaz, Patricia Latour-Staffeld, Juan Carlos Ivancevich, Mario Sánchez-Borges, Carlos Serrano, Dirceu Solé, Luciana K. Tanno
- 178 Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mexicanos con asma alérgica**
Martín Bedolla-Barajas, Juan Carlos López-Hernández, Lourdes Fabiola García-Padilla, Jaime Morales-Romero, Fernando Antonio Velarde-Rivera, Martín Robles-Figueroa, José Raúl Ortiz-Peregrina

Artículos de revisión

- 188 Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios**
Jaime Ocampo, Rodrigo Gaviria, Jorge Sánchez
- 198 Mediadores de la respuesta inflamatoria en asma y su relación con obesidad**
Gustavo Galicia-Negrete, Ramcés Falfán-Valencia

Inmunología

- 206 Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma**
Gloria Bertha Vega-Robledo, María Guadalupe Rico-Rosillo

Metodología de la investigación

- 220 El protocolo de investigación V: el cálculo del tamaño de muestra**
Mario Enrique Rendón-Macias, Miguel Ángel Villasis-Keever

Casos clínicos

- 228 Angioedema como única manifestación inicial de hipogammaglobulinemia**
Eunice López-Rocha, Patricia O'Farri-Romanillos, Saraid Cerda-Reyes, Edgar A. Medina-Torres, Sara E. Espinosa-Padilla, José G. Huerta-López, Lizbeth Blancas-Galicia
- 235 Síndrome de Good. Reporte de un caso**
Diana Andrea Herrera-Sánchez, José Israel León-Pedroza, María Eugenia Vargas-Camaño, María Isabel Castrejón-Vázquez



Prevalence of allergic diseases in children with secondary renal tubular acidosis attending a tertiary care pediatric center

Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con acidosis tubular renal secundaria que acudieron a un hospital pediátrico de tercer nivel*

Blanca María Morfín-Maciél,¹ Silvestre García-De la Puente,² Aurora Bojórquez-Ochoa,³ Alfonso Huante-Anaya,⁴ Socorro Orozco-Martínez,⁵ Samuel Zaltzman-Girshevich,⁶ Elizabeth Guzmán-Vázquez⁷

Abstract

Background: It has been suggested a high prevalence of allergic disease in children with RTA.

Objectives: To describe the prevalence of allergic diseases in children with secondary RTA (renal tubular acidosis) in the nephrology department of the National Institute of Pediatrics (NIP), México.

Methods: An observational, prospective, cross-sectional, descriptive study. Children with secondary RTA < 18 years who attended the outpatient nephrology service in the NIP for 24 months, were included. ISAAC questionnaire and the EAACI guidelines were applied. To prove a suspected allergy, skin tests, total and specific IgE, patch testing and food challenge were performed. Using SPSS 19, frequency of allergic diseases was described.

Results: 113 patients were included. Age 8 to 168 months. Male: 53.9 %. RTA types: Distal (64.6 %), proximal (26.5 %), mixed (1.8 %) and undetermined (7 %). Age of onset between 1 and 96 months. Serum bicarbonate 10.1 to 20 mEq/L. Allergic diseases were found in 24.8 %: allergic rhinitis (18.4 %), food allergy (9.7 %), atopic dermatitis (8 %), asthma (8 %) and allergic conjunctivitis (6.1 %). Total IgE was increased in 9 patients. Positive skin tests in 14.2 %. Positive chemiluminescence in 18 children; positive open food challenge in 11 children and patch tests in 4.

Conclusions: Secondary RTA is common in children attending tertiary care hospitals. The prevalence of allergic disease in children with secondary ATR, is similar to that described in the general population.

Keywords: Secondary renal tubular acidosis; Allergic diseases; Children; Serum bicarbonate

Este artículo debe citarse como: Morfín-Maciél BM, García-De la Puente S, Bojórquez-Ochoa A, Huante-Anaya A, Orozco-Martínez S, Zaltzman-Girshevich S, Guzmán-Vázquez E. Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con acidosis tubular renal secundaria que acudieron a un hospital pediátrico de tercer nivel. Rev Alerg Mex. 2017;64(2):133-141

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Metodología de la Investigación. Ciudad de México, México

³Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología. Ciudad de México, México

⁴Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México

⁵Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Alergia. Ciudad de México, México

⁶Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología. Ciudad de México, México

⁷Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Laboratorio de Inmunología y Alergia. Ciudad de México, México

Correspondencia: Blanca María Morfín-Maciél. blancamorfín@hotmail.com

Recibido: 2016-09-10

Aceptado: 2017-02-14

Resumen

Antecedentes: Se ha sugerido elevada prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con acidosis tubular renal.

Objetivos: Describir la prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con acidosis tubular renal secundaria atendidos en el Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, México.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo, transversal, descriptivo. Se incluyeron niños atendidos durante 24 meses. Se aplicó el cuestionario ISAAC y los criterios de la guía EAACI. Ante sospecha de alergia se realizaron pruebas cutáneas, IgE total y específica, pruebas del parche y reto alimentario.

Resultados: Se incluyeron 113 pacientes con edades entre 8 y 168 meses; 53.9 % del sexo masculino. Tipos de acidosis tubular renal: distal (64.6 %), proximal (26.5 %), mixta (1.8 %) y no determinada (7 %). La edad de inicio osciló entre 1 y 96 meses. Se registró 10.1 a 20 mEq/L de bicarbonato sérico; 24.8 % mostró enfermedades alérgicas: 18.4 % rinitis alérgica, 9.7 % alergia alimentaria, 8 % dermatitis atópica, 8 % asma y 6.1 % conjuntivitis alérgica. Se observó IgE total elevada en 9 pacientes. En 14.2 % las pruebas cutáneas fueron positivas y la quimioluminiscencia en 18 niños; el reto abierto con alimentos fue positivo en 11 y las pruebas del parche en 4.

Conclusiones: La prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con acidosis tubular renal secundaria fue similar a la de la población general.

Palabras clave: Acidosis tubular renal secundaria; Enfermedades alérgicas; Niños; Bicarbonato sérico

Abreviaturas y siglas

AA, alergia alimentaria

APLV, alergia a la proteína de la leche de vaca

ATR, acidosis tubular renal

DCPC, doble ciego placebo controlado

EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology

IgE, inmunoglobulina

ISAAC, International Study of Asthma and Allergy in Childhood

QL, quimioluminiscencia

*El estudio fue financiado parcialmente por Fondos Federales para la Investigación del Instituto Nacional de Pediatría (convocatoria 2013/14).

Antecedentes

La acidosis tubular renal (ATR) es una acidosis metabólica hiperclorémica por disfunción tubular que altera los mecanismos de balance ácido-base; los niveles de referencia del bicarbonato sérico oscilan entre 22 y 28 mEq/L. Un nivel < 20 mEq/L en más de una ocasión sugiere ATR, la cual se confirma con gasometría, brecha aniónica, electrolitos séricos y urinarios, así como examen general de orina.^{1,2,3} La ATR puede ser idiopática o secundaria. Según el segmento tubular afectado puede ser distal (tipos I, III y IV) o proximal (tipo II). El tipo más frecuente en niños es el distal.^{1,2} Clínicamente ocasiona interrupción de la ganancia de peso y talla, vómito o reflujo gástrico, anorexia, constipación o diarrea, poliuria,

polidipsia, hipotonía muscular, raquitismo, nefrocalcinosis, etcétera.⁴ Se desconoce su frecuencia. Se calcula una probabilidad de 0.6 casos por 100 000 nacidos vivos.³ En el Instituto Nacional de Pediatría se reportó una frecuencia de 35 casos en la revisión de 10 000 expedientes;² 88 niños diagnosticados en un año representaron 1.25 % del total que acudió a consulta externa.⁵ Existen informes en la literatura médica de asociación de enfermedades alérgicas con ATR, pero son controversiales.^{6,7,8,9}

El presente estudio se efectuó para conocer la prevalencia de alergia en niños con ATR secundaria, utilizando cuestionarios validados y guías diagnósticas internacionales.

Métodos

Estudio observacional, prospectivo, transversal, descriptivo, en el que se incluyeron niños con ATR secundaria < 18 años que fueron atendidos en la consulta externa de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 24 meses (junio de 2012 a mayo de 2014). Se consideró ATR secundaria cuando se identificó acidosis metabólica hiperclorémica, brecha aniónica normal y una causa que explicara la ATR. Se consideraron niveles séricos de bicarbonato bajos los ≤ 18 mEq/L en niños < 2 años; ≤ 19 mEq/L en niños de 2 a 5 años y ≤ 20 mEq/L en niños > 5 años.¹ Previo consentimiento/asentimiento informado se aplicó el cuestionario ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood)¹⁰ para detección de alergias respiratoria y cutánea; y los criterios de EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)¹¹ para diagnóstico de alergia alimentaria (AA). En quienes se sospechó alergia se realizaron pruebas cutáneas, IgE total y específica, pruebas del parche y reto a alimentos. Las pruebas cutáneas se realizaron con multitest y alérgenos Alk-Abelló y fueron consideradas positivas con erupciones ≥ 3 mm.¹¹

Por quimioluminiscencia (QL) se determinó inmunoglobulina E (IgE) total y específica (Immunitest 2000 XPi™, Siemens).¹² Los parches de alimentos se aplicaron en vaselina con cámara de Finn de 12 mm, y las lecturas se realizaron a las 48 y 72 horas.¹¹ El diagnóstico de AA se efectuó con reto positivo a alimentos y seguimiento de 4 semanas.¹¹ Se investigó antecedente de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) en los niños incluidos; se determinó como positiva ante la presencia de cualquier signo o síntoma indicado en la guía EAACI y 4 condiciones:

- Que el cuadro no cediera con tratamiento específico (antiácidos, procinéticos, etcétera).
- Que persistiera después de iniciar la administración de un alcalinizante para la ATR.
- Que desapareciera al suspender la leche entera y sus derivados.
- Que el cuadro reapareciera al administrar lácteos.

El estudio fue aceptado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Pediatría con el número 077/2012 y para la investigación se recibió financiamiento parcial de Fondos Federales (convocatoria 2013-2014).

Las causas de la ATR, así como la frecuencia de enfermedades alérgicas y los resultados de los exámenes paraclínicos se describieron en porcentajes mediante el programa SPSS versión 19.

Resultados

Se incluyeron 113 niños, cuyas edades oscilaron entre 8 y 168 meses (mediana de 73.6 meses). Se observó ATR distal en 73 niños (64.6 %), ATR proximal en 30 (26.5 %), ATR mixta en 2 (1.8 %) y ATR no determinada en 8 (7 %). Predominó el sexo masculino (53.9 %) en todos los tipos. La edad de inicio fue de 1 a 96 meses (mediana de 17.3 meses). El nivel de bicarbonato sérico al diagnóstico fue de 10.1 a 20 mEq/L (mediana de 17.2 mEq/L). Los principales motivos de consulta fueron peso o talla baja en 54.9 %, escrutinio por malformación del tracto urinario o hermano afectado en 30.1 %, datos clínicos sugestivos en 14.2 % y nefrocalcinosis en un paciente. En 5 pacientes (4.4 %) se sospecharon condiciones hereditarias por la existencia de un hermano afectado con ATR: 2 con uropatía obstructiva, 2 con síndrome de Silver-Russell y 1 con hipoplasia renal unilateral. El Cuadro 1 muestra las patologías relacionadas con ATR secundaria.

Se encontraron enfermedades alérgicas en 28 niños (24.8 %): rinitis alérgica en 21 (18.6 %), AA en 11 (9.7 %), dermatitis atópica en 9 (8 %), asma en 9 (8 %) y conjuntivitis alérgica en 7 (6.2 %); en 16 (57.1 %) coexistían más de una enfermedad alérgica. Las pruebas cutáneas de 22 pacientes fueron positivas en 16 (14.2 % de todo el grupo): 8 a alimentos, 3 a inhalantes y 5 a ambos. La IgE total en 23 niños osciló entre 6 y 650 UI/mL (mediana de 58 UI/mL) y se encontró elevada en 9. La QL realizada en 20 pacientes fue positiva en 18: 11 a alimentos, 3 a inhalantes y 4 a ambos. El reto abierto a alimentos en 18 niños fue positivo en 11. El Cuadro 2 muestra los síntomas ante el reto, los cuales remitieron al suspender el alimento implicado. Se observó en promedio 3.2 síntomas por niño.

Ocho niños presentaron síntomas después de 3 semanas de iniciado el reto. Los parches se aplicaron a 12 niños, de los cuales solo 6 acudieron a las 2 lecturas: 4 fueron positivos (2 a leche, 2 a clara, 2 a trigo y 1 a soya). Al rastrear la “marcha alérgica” se investigó la evolución en el tiempo de 29 niños con antecedente de APLV: se identificó remisión de síntomas de APLV en 18 (62 %) entre los 12 y 72 meses de vida (media-

Cuadro 1. Patologías causales de ATR secundaria (n = 113)

Causa	n*
Uropatía obstructiva	66
Síndrome de Silver-Rusell	10
Hiperplasia suprarrenal congénita	10
Cardiopatía cianógena	6
Citopatía mitocondrial	5
Púrpura de Henoch-Schonlein	4
Leucemia linfoblástica aguda en quimioterapia	3
Esclerosis tuberosa	3
Hipoplasia renal	3
Secuelas de nefritis	3
Hipercalciuria idiopática familiar	2
Tumor de Willms en remisión reciente	2
Linfoma no Hodgking en quimioterapia	1
Leucemia mielocítica crónica en quimioterapia	1
Drepanocitosis	1
Esferocitosis	1
Síndrome de Ehrlés-Danlos	1

*En 9 niños se identificó doble condición.

na 26.5) y persistencia de APLV en 11. En la Figura 1 se muestra la progresión hacia enfermedad alérgica en relación con el antecedente de APLV.

La totalidad de los niños con APLV sin remisión desarrollaron alergia. De los niños con APLV y remisión, 55.6 % desarrolló alergia. En los niños sin APLV, el desarrollo de alergias fue de 8.3 %.

Discusión

En México no se conoce la frecuencia de ATR.⁸ El presente estudio se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, centro de referencia

nacional de tercer nivel con un área de influencia aproximada de 18 millones,¹³ lo que explica la inclusión de 113 niños. La ATR se puede manifestar desde el nacimiento.^{3,4} Se ha descrito mayor incidencia de ATR proximal en hombres y distal en mujeres.⁵ En el presente estudio predominó en el sexo masculino (53.9 %) en todos los tipos.

Un nivel bajo de bicarbonato sérico por gasometría en más de una determinación es el signo más importante para sospechar ATR.^{1,2,3,4} El bicarbonato sérico al diagnóstico fluctuó entre 10.1 y 20 mEq/L (mediana 17.2 mEq/L). La ATR se confirmó con gasometrías subsecuentes, brecha aniónica, electrolitos séricos/urinarios y examen general de orina.^{1,5}

La ATR puede afectar la reabsorción o secreción de iones, puede ser distal (tipos I, III y IV) o proximal (tipo II) según el segmento tubular donde se localiza el defecto.^{1,2,3,4} En el grupo encontramos mayor frecuencia de ATR distal (64.6 %), lo cual ya ha sido descrito en niños,¹ seguida de ATR proximal (26.5 %) no determinada (7 %) y mixta (1.7 %). En este último grupo se inició el tratamiento antes de clasificarlos y por cuestiones éticas no se suspendió el tratamiento alcalinizante para completar su tipificación.

Entre las manifestaciones frecuentes de ATR se encuentra retraso en el crecimiento.^{1,2,3,4} En el grupo incluido se sospechó ATR por peso o talla baja en 54.9 %; en 30.1 % por prueba de escrutinio debido al diagnóstico de ATR en un hermano o por malformaciones renales. Otros datos clínicos de acidosis se encontraron en 14.2 %. En un estudio del Instituto Nacional de Pediatría, en niños con ATR se encontró que 93 % acudió por peso bajo, 86 % por desaceleración del crecimiento y 88.3 % por hiporexia.⁶

Por su origen, la ATR puede ser primaria o secundaria. Los casos idiopáticos se deben a defectos genéticos en el transporte de iones.¹ En 5 pacientes

Cuadro 2. Síntomas posteriores a la prueba de reto en 11 pacientes

Síntomas	n	Síntomas	n
Reflujo gastroesofágico	7	Diarrea	3
Distensión abdominal	6	Estreñimiento	2
Dolor tipo cólico	6	Eccema	2
Dolor gástrico	4	Rinitis alérgica	1
Flatulencia	4	Asma	1

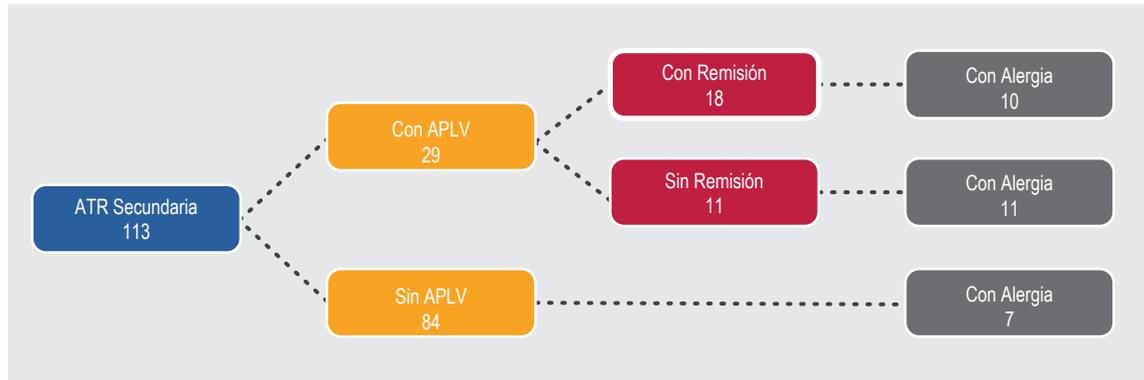


Figura 1. Progresión a enfermedad alérgica en niños con APLV en ATR secundaria.

con ATR secundaria (4.4 %) se sospechó un factor hereditario, por tener un hermano afectado.

La ATR secundaria se encontró en 113 niños, y de ellos 66 (58.4 %) tenían uropatía obstructiva. Este rubro incluyó obstrucción o reflujo primario o asociado a malformaciones urinarias o vejiga neurológica. La ATR afecta a 58 % de los pacientes con hidronefrosis uni o bilateral.¹⁴ La ATR ocurre en 46 % de niños con síndrome de Silver-Russell.¹⁵ Encontramos este síndrome en 8.8 %, todos con ATR proximal. Otra causa es la hiperplasia suprarrenal congénita que se asocia a ATR tipo IV,⁵ la cual se identificó en 10 niños. La ATR secundaria a cardiopatías congénitas cianógenas (6 niños) está ocasionada por expansión del volumen extracelular de los túbulos, dado por hematocrito elevado y puede corregirse con cirugía cardíaca.¹⁶ La citopatía mitocondrial (5 casos) es un defecto en la fosforila-

ción oxidativa que afecta diversos órganos que dependen de la energía mitocondrial, originando diferentes nefropatías, entre ellas la más frecuente es la ATR proximal.¹⁷ La púrpura de Henoch Schonlein (4 niños) es la vasculitis más frecuente en la infancia y ocasiona nefritis en 40 %, ¹⁸ pudiendo dejar como secuela ATR.

La nefrotoxicidad de la quimioterapia está determinada por tipo de medicamento, tipo de neoplasia, factores individuales y función renal. Puede comprometer el glomérulo, los túbulos, el intersticio o la microvasculatura, dejando como secuela la ATR.¹⁹ Encontramos ATR asociada a neoplasias en 7 pacientes: leucemia linfoblástica en 3, tumor de Wilms en 2, linfoma no Hodgking en 1 y leucemia mielocítica crónica en 1. La esclerosis tuberosa es una enfermedad familiar rara (herencia autosómica dominante), en la que existe defecto en el desarrollo

Cuadro 3. Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con ATR secundaria c

Enfermedades alérgicas	ATR secundaria n = 113 (%)	Niños mexicanos n = 7200 (%)	Población abierta n = 8000 (%)
Rinitis alérgica	18.4	9.6-10.1	19.6
Alergia alimentaria	9.7	3-18 (mundial)	3-18 (mundial)
Dermatitis atópica	7.9	15.7	18
Asma	7.9	6.8-9.8	14.9
Conjuntivitis alérgica	6.1	9.7	—

Comparación con reportes en pacientes mexicanos. Referencias 27 y 28.
Para alergia alimentaria se usó la prevalencia mundial. Referencia 29.

de las estructuras ectodérmicas. El 80 % de casos es de tipo esporádico, por nuevas mutaciones. La tríada característica consiste en deficiencia mental, epilepsia y adenoma sebáceo facial.²⁰ En los 3 niños con esta entidad, la ATR pudo deberse a angiomiolipomas renales o ser consecuencia del tratamiento anticonvulsivo.

La hipoplasia renal (3 pacientes) se asocia frecuentemente a reflujo vesicoureteral grados III y IV, causando ATR.²¹ La hipercalcemia familiar (2 pacientes) origina ATR y nefrocalcinosis.²² Tanto la esferocitosis (1 niño), como la drepanocitosis (1 paciente) se relacionan con ATR. Las mutaciones que afectan el intercambio de aniones originan ATD o anomalías en los eritrocitos como ovalocitosis, esferocitosis o hemoglobinopatías (drepanocitosis y talasemias).^{23,24} El síndrome de Ehlers Danlos se asocia con riñón de médula en esponja que se caracteriza por dilatación en los túbulos colectores que origina defectos en la acidificación.²⁵ El síndrome fue encontrado en un niño, en quien se demostró la malformación.

La prevalencia de las enfermedades alérgicas está aumentando globalmente. Se calcula que entre 30 y 40 % de la población del orbe padece alguna alergia.²⁶ Las enfermedades alérgicas se encontraron en 28 niños (24.8 %), lo cual se acerca a las cifras sugeridas por la Organización Mundial de la Salud.²⁶

Una fortaleza de este estudio es que la prevalencia de enfermedades alérgicas fue estimada por cuestionarios validados internacionalmente y basados en síntomas (ISAAC).¹⁰ En el Cuadro 3 se compara la prevalencia encontrada en niños mexicanos con método ISSAC²⁷ y en población abierta mexicana.²⁸ Para la AA se utilizó como parámetro la prevalencia mundial, que va de 3 a 18 %, con una media de 10 %.²⁹

La alergia más frecuente fue la rinitis alérgica (18.4 %), con cifra cercana a la de la población abierta²⁸ y superior a la de ISAAC México.²⁷ La estimación de prevalencia de AA es difícil por diferentes definiciones, metodologías y variaciones poblacionales y geográficas, por lo que no existen cuestionarios validados internacionalmente.^{11,29} Encontramos AA en 9.7 %. Un grupo del Instituto Nacional de Pediatría reportó APLV en 32 % de los lactantes con ATR en dos estudios diferentes.^{8,9} En otro estudio mexicano se encontró a 30 niños con ATR y AA confirmada con prueba de reto oral.⁷ Lo anterior demuestra que

la percepción de AA en la comunidad (12 a 25 %) es superior a la prevalencia real y pudiera deberse a intolerancia alimentaria.³⁰ La dermatitis atópica (DA), se encontró en 8 % de los niños, cifra inferior a la registrada en población abierta (18.7 %),²⁸ y en escolares (15.7 %).³¹ El asma se encontró en 8 %, prevalencia similar a la descrita en niños mexicanos.²⁷ La prevalencia de conjuntivitis alérgica en ATR secundaria fue de 6.1 %, similar a la encontrada en una investigación previa en niños con ATR primaria del Instituto Nacional de Pediatría (7 %).⁶

Se ha demostrado la coexistencia de enfermedades alérgicas en individuos atópicos.²⁶ En los niños con ATR alérgicos encontramos coexistencia de más de una enfermedad alérgica en 57.1 % (16).

Las pruebas cutáneas realizadas en 22 niños, fueron positivas en 16 (14.2 % de todo el grupo). Para alergia inhalatoria tienen una especificidad de 70 a 95 % y una sensibilidad de 80 a 97 %. La sensibilidad y especificidad para alimentos es menor: 30 a 90 % y 20 a 60 %, respectivamente.¹¹ En niños con ATR primaria del Instituto Nacional de Pediatría, las pruebas cutáneas fueron positivas en 27.9 %.⁶

La IgE total se encontró elevada en 9 de 22 pacientes. La sensibilidad de la IgE total es muy baja (20 a 32 %) y su especificidad adecuada (90 a 95 %), puede elevarse por activación policlonal por superantígenos y por helmintos. De 20 a 30 % de los pacientes alérgicos tienen IgE normal.¹²

La IgE específica refleja la exposición de un individuo a un alérgeno, pero no correlaciona con la clínica.³² La quimioluminiscencia (QL) se realizó en 20 niños; resultó positiva en 18. La QL tiene una sensibilidad de 88 a 90 % y especificidad de 58 %.¹² En un estudio en niños con ATR y alergia se encontró QL positiva en 25.6 %.⁶

El diagnóstico de AA se sospechó con cualquier signo o síntoma de la guía EAACI y se estableció con prueba de supresión y reto abierto positivo.¹¹ La prueba de reto doble ciego placebo controlado (DCPC), considerada el *estándar de oro*, es útil en hipersensibilidad inmediata, pero no en hipersensibilidad tardía.³³ El reto abierto se realiza fácilmente y se sugiere en pacientes con antecedente dudoso de AA.³⁰ Dado que trabajamos en un tercer nivel con pacientes foráneos, se realizó el reto abierto extrahospitalario con el alimento sospechoso, llevando el registro diario detallado de alimentos y síntomas. Se solicitó a los padres disimular el procedimiento a los niños, para

evitar influencia psicológica en los síntomas. El resultado fue definitivo si el reto fue negativo, pero en pacientes con síntomas subjetivos –como distensión o dolor abdominal– los resultados positivos son difíciles de interpretar.³³ El reto abierto se realizó en 18 niños y fue positivo en 11. Ante el reto predominaron síntomas gastrointestinales, con un promedio de 3.3 síntomas por niño; 72.7 %, presentó hipersensibilidad tardía. Otros autores ya han registrado que la hipersensibilidad tardía se observa con mayor frecuencia que la inmediata.^{8,9}

La prueba de parche tiene sensibilidad de 90 % para hipersensibilidad retardada.¹¹ Se realizó en 12 niños, pero solo 6 acudieron a las dos lecturas y fue positiva en 4. Se investigó el antecedente de APLV, porque suele ser el primer paso de “la marcha alérgica”.³⁴ Encontramos el antecedente de APLV en 25.7 %, aunque se describe en 5 a 7 % de los recién nacidos.³⁴ Esta cifra alta pudiera deberse a que algunas mutaciones en los transportadores de cloro

en ATD disminuyen la secreción de ácido gástrico,³⁵ y la hipoacidez es un factor de riesgo para el desarrollo de AA, al impedir la digestión de proteínas alérgicas, con lo que se favorece la sensibilización a través del epitelio intestinal.³⁶ Estudios de cohortes refieren que la APLV remite en 51 % de los pacientes a los 2 años y en 80 % a los 4 años.³⁴ La remisión en nuestro grupo se evaluó a los 2 años y fue similar a la descrita (62 %). Los 11 niños en quienes la APLV no remitió desarrollaron enfermedades alérgicas, mientras que 55.6 % del grupo con remisión desarrolló alergias. En los niños sin antecedentes de APLV, el desarrollo de alergia fue de 8.2 %. Estos hallazgos resaltan la importancia del antecedente de APLV en el desarrollo de alergia.

Por lo anterior podemos concluir que aunque la ATR secundaria es frecuente en niños con condiciones diversas que acuden a hospitales de tercer nivel, la prevalencia de enfermedades alérgicas en estos niños es similar a la descrita en la población general.

Referencias

1. Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal tubular acidosis. *J Pediatr.* 2014;164(4):691-698.e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.085>
2. García-de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Acta Pediatr Mex.* 2006;27(5):268-278. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2006/apm065e.pdf>
3. Mul D, Grote FK, Goudriaan JR, de-Muinck KS, Wit SM, Oostdijk W. Should gas analysis be part of the diagnostic workup of short children? Auxological data and blood gas analysis in children with renal tubular acidosis. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(5):351-357. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000314967>.
4. Adedoyin O, Gottlieb B, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Evaluation of failure to thrive: Diagnostic yield of testing for renal tubular acidosis. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 1):e463.
5. Manzano JA, García de la Puente S, Zaltzman GS, Mora MI. Diagnóstico inicial y frecuencia de acidosis tubular renal en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis, Instituto Nacional de Pediatría, México, 2009.
6. Bojórquez-Ochoa A, Morfín-Maciél BM, García-Caballero R, Hernández T, Barbosa C, Zaltzman-Girsevich S. Prevalence of sensitization to inhaled and food allergens in a group of children with primary renal tubular acidosis. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(2):87-92.
7. Estrada-Reyes E, Morfín-Maciél B, Medeiros-Domingo M. Renal tubular acidosis, food allergy, IgA and IgG deficiency in Mexican children. *Clin Transl Allergy.* 2011; 1(Suppl 1): P111. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-1-S1-P111>
8. Cervantes-Bustamante R, Ramirez-Mayans JA, Cadena-León J, Zapata-Castilleja C, Zárate-Mondragón F, Hernández-Bautista V, et al. Is there a link between cows milk protein allergy and renal tubular acidosis? *J Food Allergy.* 2012;1(2):153-159.
9. Cervantes-Bustamante R, Zapata-Castilleja CA, Hernández-Bautista V, Zárate-Mondragón F, Sánchez-Pérez M, Montijo-Barrios E, et al. Utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas para alergia a las proteínas de la leche de vaca y su asociación con acidosis tubular renal. *Rev Enf Infecc Pediatr.* 2011;34(96):147-153. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2011/eip112g.pdf>

10. ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Second edition. New Zealand/Germany: 1993. Disponible en: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phaseone/phaseonemanual.pdf>
11. Muraro A, Werfel T, Hoffmann SK, Roberts G, Beyer K, Bindslev J, et al. Diagnosis and management of food allergy. EAAACI guidelines. En: Muraro A, Roberts G, editores. Food allergy and anaphylaxis guidelines. Zurich, Suiza: EAAACI; 2014. p. 73-116.
12. Amarasekera M. Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(1):12-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.5415/apallergy.2011.1.1.12>
13. DelPozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A, Gutiérrez-Castrellón P, Ruiz-Maldonado R. Common dermatoses in children referred to a specialized pediatric dermatology service in Mexico: A comparative study between two decades. *ISRN Dermatol*. 2012;2012:351603. DOI: <http://dx.doi.org/10.5402/2012/351603>.
14. Chandar J, Abitbol C, Zilleruelo G, Gosalbez R, Montané B, Strauss J. Renal tubular abnormalities in infants with hydronephrosis. *J Urol*. 1996;155(2):660-663. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66492-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66492-9)
15. Alvarenga R, González AA, del-Castillo V, García-de-la-Puente S, Maulén I, Carnevale A. Renal tubular acidosis in the Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet*. 1995;56(2):173-175. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320560212>
16. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Chouza M, Castillo G. Proximal renal tubular acidosis in the tetralogy of Fallot. *Acta Paediatr Scand*. 1975;64(4):671-674. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1975.tb03902.x>
17. Niaudet P, Rötig A. Renal involvement in mitochondrial cytopathies. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(3):368-373. Niaudet
18. Cáceres-Mosquera J, Fuentes-Velasco Y, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, García-Roca P, Gomezchico-Velasco R, et al. Púrpura de Henoch-Schönlein: Reporte de 105 pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. [Revista en la Internet]. 2006;63(5):314-321. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462006000500005&lng=es.
19. Prada M, Gastelbondo R, González LE, Espitaletta Z, Garcés S. Nefrotoxicidad por quimioterapia. *Arch Latinoam Nefr Pediatr*. 2011;11(3):112-135. Disponible en: <http://alanepe.org/innovo/download.php?id=418>
20. Radó JP, Haris A. Metabolic bone disease (anticonvulsivant osteomalacia) and renal tubular acidosis in tuberous sclerosis. *Intern Med*. 1993;32(7):574-579. DOI: <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.32.574>
21. Blum G, Orbe F, Barat A, Lerma JL, Hernando L, Casado S. Evolución de la función renal en pacientes con hipoplasia renal segmentaria e hipertensión. *Nefrología*. 1994;14(5):574-579. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-evolucion-funcion-renal-pacientes-con-hipoplasia-renal-segmentaria-e-hipertension-X0211699594006797>
22. Hamed IA, Czerwinski AW, Coats B, Kaufman C, Altmiller DH. Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. *Am J Med*. 1979;67(3):385-391.
23. Sinha R, Agarwal I, Bawazir WM, Bruce LJ. Distal renal tubular acidosis with hereditary spherocytosis. *Indian Pediatr*. 2013;50(7):693-695. Disponible en: <http://www.indianpediatrics.net/july2013/693.pdf>
24. de-Santis-Feltran L, de-Abreu-Carvalhoes JT, Sesso R. Renal complications of sickle cell disease: Managing for optimal outcomes. *Paediatr Drugs*. 2002;4(1):29-36.
25. Levine AS, Michael AF Jr. Ehlers-Danlos syndrome with renal tubular acidosis and medullary sponge kidneys. A report of a case and studies of renal acidification. *J Pediatr*. 1967;71(1):107-113.
26. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS. WAO White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary. US: World Allergy Organization Press; 2011. Disponible en: <http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/ExecSummary-2013-v6-hires.pdf>
27. Tatto-Cano MI, Sanín-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in school children in the city of Cuernavaca, Mexico. *Salud Publica Mex*. 1997;39(6):497-506.
28. Barraza-Villarreal A, Sanín-Aguirre LH, Téllez-Rojo MM, Lacasaña-Navarro M, Romieu I. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Pública*

- Méx. [Revista en la internet]. 2001;43(5):433-443. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342001000500007&lng=es.
29. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JKH, Fiocchi, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):21-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-6-21>
 30. Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(1):31-36. Disponible en: <https://www.nature.com/ejcn/journal/v56/n1/full/1601306a.html>
 31. López-Perez G, Morfín-Maciél BM, Hernández VT, Barbosa C, Huerta LJ. Prevalence of atopic dermatitis in a group of children in Mexico City. *ACI International.* 2001;13(6):236-241.
 32. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:580-587. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(95\)70255-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70255-5)
 33. Ito K, Urisu A. Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test. *Allergol Int.* 2009;58(4):467-474. doi: 10.2332/allergolint.09-RAI-0140
 34. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von-Berg A, Beyer K, et al. WAO. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21 Suppl 21:1-125. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x>.
 35. Xu J, Song P, Nakamura S, Miller M, Barone S, Alper SL, et al. Deletion of the chloride transporter *slc26a7* causes distal renal tubular acidosis and impairs gastric acid secretion. *J Biol Chem.* 2009;284(43):29470-29479.
 36. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6(3):214-219. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.all.0000225163.06016.93>



Clinical-epidemiological profile of oral allergy syndrome in the population aged 6 to 18 years

Perfil clínico-epidemiológico del síndrome de alergia oral en población de 6 a 18 años

Amyra Ali Azamar-Jácome,¹ Manuel Affid Azamar-Jácome,² Karla Leversia Borjas-Aguilar,¹ David Alejandro Mendoza-Hernández,¹ José Guadalupe Huerta-López¹

Abstract

Background: Oral allergy syndrome (OAS) or pollen-fruit syndrome is a type of food allergy. Its characteristics and associated allergens vary according to the studied population. There are few studies in Mexico about this topic, none in children.

Objective: To describe clinical and epidemiological characteristics of OAS among children in Mexico.

Methods: A descriptive, observational, transversal and prospective study was conducted. We included every patient from 6 to 18 years old with diagnostic suspicion of OAS, in which complete clinical history, skin test to food and pollens, and oral food challenge were performed.

Results: We found a prevalence of 5.3% (29 patients): 55% were males. Average age was 10 ± 3 years, and average number of food implicated were 6.8 ± 4.1 . Apple, peach and banana, were the most frequent food associated, and sensitization to oak and European privet, the more prevalent pollens found in OAS.

Conclusion: OAS is a common type of food allergy, transient and mild in nature. In more than 90% of the cases is associated with allergic rhinitis and sensitization to pollens. In our population, profilins may be involved in its pathogenesis. However, more studies are required to prove this.

Keywords: Oral allergy syndrome; Food allergy; Pollen-fruit syndrome; Pediatrics

Este artículo debe citarse como: Azamar-Jácome AA, Azamar-Jácome MA, Bor-jas-Aguilar KL, Mendoza-Hernández DA. Perfil clínico-epidemiológico del síndrome de alergia oral en población de 6 a 18 años. Rev Alerg Mex. 2017;64(2):142-152

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Ciudad de México, México.

²Práctica privada. Veracruz, Veracruz, México.

Correspondencia:

Amyra Ali Azamar-Jácome. amyra.aaj@gmail.com

Recibido: 2016-10-28

Aceptado: 2016-11-29

Resumen

Antecedentes: El síndrome de alergia oral o de polen-frutas es una forma de alergia alimentaria. Sus características y los alérgenos implicados varían según la población estudiada. En México existen pocos estudios al respecto y ninguno en niños.

Objetivo: Describir las características clínicas y epidemiológicas del síndrome de alergia oral en población pediátrica de México.

Métodos: Estudio prospectivo, descriptivo, observacional y transversal en el que se incluyeron pacientes de 6 a 8 años de edad con sospecha diagnóstica de síndrome de alergia alimentaria. Se realizó historia clínica completa, pruebas cutáneas con aplicación de pólenes y alimentos, así como prueba de reto oral.

Resultados: La prevalencia fue de 5.3 % (29 pacientes); 55 % del sexo masculino; el promedio de edad fue de 10 ± 3 años y el número de alimentos implicados de 6.8 ± 4.1 . Manzana, durazno y plátano fueron los alimentos más asociados y las sensibilizaciones a encino y aliso, las más frecuentes.

Conclusión: El síndrome de alergia oral es común en la población con alergia alimentaria, es transitorio y de intensidad leve. En más de 90 % de los casos está asociado con rinitis alérgica y sensibilización a pólenes. En su etiopatogenia es probable que estén involucradas profilinas, pero se requieren más estudios para determinarlo.

Palabras clave: Síndrome de alergia oral; Alergia alimentaria; Síndrome polen-fruta; Niños

Abreviaturas y siglas

AAE, apio-artemisa-especies

LTP, proteínas de transferencia lipídica

PC, prueba cutánea

PR, proteínas de respuesta a patógenos

RODCPC, reto oral doble ciego placebo controlado

SAO, síndrome de alergia oral

SPA, síndrome de polen-alimentos

SPF, síndrome de polen-frutas

Antecedentes

El síndrome de alergia oral (SAO) constituye una forma de presentación clínica única de alergia alimentaria que se caracteriza por síntomas orofaríngeos provocados por la exposición a alérgenos alimentarios específicos.¹

Los estudios más antiguos que reconocen al SAO como entidad datan de 1987. Amlot *et al.* fueron los primeros en reconocer la presencia de un grupo de pacientes con alergia alimentaria que presentaban síntomas únicamente en cavidad oral, acuñando en ellos el término.² Anderson *et al.*, en 1970, establecieron por primera vez la correlación antigénica entre pólenes y frutas.³ Kazemi-Shirazi *et al.* identificaron los epítomos de múltiples alimentos, mediante pruebas de RAST e inhibición de inmunoblot, que mostraban parecido con antígenos polínicos.⁴ De esta forma concluyeron que los alérgenos polínicos eran los responsables del desarrollo de SAO.

En 1996 surgió el concepto de síndrome de polen-frutas (SPF), por Lessof *et al.*, quienes lo utilizaron para describir a un grupo de pacientes con alergias alimentarias causadas por reactividad cruzada entre los antígenos contenidos en los pólenes y frutas debido a proteínas homólogas.⁵ Desde entonces, la definición de ambas entidades ha constituido un desafío.

Algunos autores consideran que en SAO, los síntomas deben estar confinados estrictamente a la cavidad oral y que los cuadros con síntomas extraorales o sistémicos deben considerarse como anafilaxia. La anterior consideración deriva de la preocupación de que un mal diagnóstico pueda llevar a un tratamiento inadecuado de cuadros de anafilaxia inducida por alimentos, con sus consecuencias potencialmente fatales.⁶

Actualmente se sugiere que los pacientes con síntomas debidos a sensibilización primaria a pólenes

que presentan reactividad cruzada con ciertos componentes alimentarios deben catalogarse como síndrome de polen-alimentos (SPA), lo cual corresponde a un mecanismo de alergia alimentaria tipo 2;⁷ y que los pacientes con sintomatología exclusivamente orofaríngea relacionada con la ingesta de cualquier alimento deben diagnosticarse con SAO, pudiendo ser consecuencia de alergia alimentaria tipo 1 o 2. Cualquiera que sea la definición, es importante evaluar el riesgo de cada paciente para guiar su educación y tratamiento.

En la actualidad se ha descrito un gran número de antígenos capaces de producir SAO. De estos, el grupo más grande e importante lo constituyen las proteínas de respuesta a patógenos (PR). Estas proteínas se forman de manera natural en las plantas de órdenes mayores en respuesta a infecciones bacterianas o fúngicas o factores estresantes, como sequías, inundaciones, temperaturas bajo cero, rayos UV-B, ozono y trauma mecánico, entre otros. El grupo más largo de proteínas PR responsable de SAO corresponde a la familia PR-10. Un miembro clave de esta familia es el alérgeno mayor del abedul, *Betula verrucosa* (Bet v) 1. La sensibilización a dicho alérgeno causa reactividad cruzada con proteínas homólogas presentes en varios alimentos, entre ellos frutas del grupo *Rosaceae* como la manzana (Mal d 1), la cereza (Pru av 1), el durazno (Pru ar 1) y la pera (Pyr c 1); vegetales del grupo *Apiaceae* como la zanahoria (Dau c 1), el apio (Api g 1) y la papa (pSTH), así como la avellana (Cor a 1). Aunque Bet v 1 es un aeroalérgeno estable, las proteínas de la familia PR-10 son sensibles al calor y la digestión. Esta característica posiblemente explica la naturaleza temporal y autolimitada de los síntomas de SAO que causan estos alérgenos, al ser rápidamente desnaturalizados y destruidos por el proceso de digestión.^{8,9,10}

Otro grupo importante lo constituyen las proteínas de la familia PR-5, en las cuales existen reactividad cruzada entre el alérgeno del cedro de montaña (Jun a 3), la cereza (Pru av 2), la manzana (Mal d 2) y el pimiento (P23). Por otro lado, también están las profilinas, proteínas de 12 a 15 kDa, monoméricas, de unión a actina, que se encuentran en células eucariotas y que median la interacción entre la membrana y el citoesqueleto; se encuentran involucradas en el síndrome de apio-artemisa-especies (AAE) y de igual forma tienen homología con otras proteínas

de la manzana, pera (Pyr c 4), zanahoria (Dau c 4), apio (Api g 4), papa y tomate. Al igual que las PR son consideradas lábiles a la digestión gástrica, por lo que se han asociado con SAO.^{6,11,12}

El común denominador de todas esas proteínas es su labilidad, la cual limita su potencial para causar síntomas sistémicos, sin embargo, pueden ocurrir. Por este motivo se hicieron estudios en los pacientes con SAO y reacciones sistémicas frecuentes, los cuales revelaron un nuevo grupo de panalérgenos: las proteínas de transferencia lipídica (LTP). Estas proteínas tienen la función de transportar fosfolípidos de los liposomas a las mitocondrias, pero también participan en la defensa contra hongos y bacterias, por lo que se han clasificado como familia PR-14. Por su estructura tridimensional son estables al calor y a la proteólisis, pudiendo ser causa de alergia alimentaria por mecanismos tipos 1 y 2.^{2,6} En países del sur de Europa, como España y Portugal, constituyen los alérgenos alimentarios más comunes relacionados con frutas y provocan síntomas moderados a severos de SAO, urticaria y anafilaxia.

Los síntomas típicos del SAO involucran únicamente a la mucosa oral y faríngea y consisten principalmente en prurito o sensación de quemazón de labios, boca, lengua o garganta, pero también puede presentarse hinchazón o angioedema de boca y lengua. Su progresión a síntomas sistémicos como vómito, diarrea, asma y urticaria es rara y el desarrollo de anafilaxia es excepcional.^{6,5,13} De acuerdo con las revisiones de Ortolani¹⁴ y Ma,⁷ hasta 9 % de los pacientes con SAO presenta síntomas extraorales, 3 % síntomas sistémicos sin síntomas orales y 2 % anafilaxia. De ahí la importancia de la adecuada caracterización de estos pacientes con manifestaciones potencialmente fatales.

En el diagnóstico de las alergias alimentarias, el reto oral doble ciego placebo controlado (RO-DCPC) es considerado el estándar de oro, que aplica también para el SAO. Algunos autores consideran que una historia clínica completa constituye el recurso más adecuado para establecer el diagnóstico en SAO, ya que evidenciaría la presencia de verdadera enfermedad⁶ debido a que por la fisiopatología única del SAO el proceso de cegamiento puede no garantizar la estabilidad del alérgeno implicado y el contacto necesario capaz de provocar la sintomatología clásica. Hay estudios que atribuyen un valor predictivo positivo de 100 % a la historia clínica y

un valor predictivo negativo de 92 % al compararla con el RODCPC, por lo que en un futuro pudiera llegar a considerarse como el estándar de oro para el diagnóstico de esta entidad.¹⁵

Otro recurso importante es la prueba cutánea (PC), la cual ha sido utilizada en el apoyo diagnóstico de SAO, con sensibilidad y especificidad de 92 a 98 % y 82 a 100 %, respectivamente.^{15,16,17} La determinación de la IgE específica es otro método diagnóstico útil en SAO. Al igual que la PC, su sensibilidad y especificidad varían de acuerdo con el alimento probado, sin embargo, su principal utilidad radica en que permite hacer aproximaciones pronósticas más precisas en la valoración de la posibilidad de superar la alergia y el riesgo de presentar reacciones graves.^{16,18} De tal forma, el uso del diagnóstico molecular permitiría determinar qué pacientes con SAO, SPA o SPF presentan mayor riesgo de presentar reacciones graves, lo que haría posible establecer la conducta terapéutica más adecuada.

Hoy por hoy, el manejo del SAO consiste en la exclusión del alimento en cuestión, así como en la educación del paciente en cuanto a la identificación y manejo de la anafilaxia conforme a la determinación del riesgo de cada paciente, de ahí la importancia del diagnóstico molecular.¹⁹ Sin embargo, dadas las características fisiopatogénicas del SAO existen otras oportunidades de manejo específico en investigación, como la inmunoterapia.^{20,21,22,23,24}

Dado que el SAO se debe a sensibilización primaria a aeroalérgenos, la inmunoterapia constituye una posibilidad de tratamiento específico. El primero en reportar tolerancia a alimentos tras un año de inmunoterapia fue Kelso.²⁰ Desde entonces, en múltiples estudios se ha investigado el papel de la inmunoterapia subcutánea y sublingual en el manejo de SAO. En un estudio de 1995 realizado por Hermmann *et al.*,²¹ 45 % de los pacientes con SAO sometidos a inmunoterapia subcutánea para abedul por 3 años demostraron mejor tolerancia, aunque de manera transitoria. Por otro lado, Asero *et al.*²² reportaron una mejoría en 84 % de los pacientes. Desde entonces, varios autores han informado resultados favorables del manejo del SAO con inmunoterapia subcutánea, con aumento en la tolerancia en 69 a 89 % de los casos, algunos incluso con remisión completa de los síntomas.²³ Sin embargo, los resultados a largo plazo todavía son cuestionables, con pérdida de la tolerancia a los 6 meses en 10 % de los

casos y a los 3 años en 70 %; algunas investigaciones incluso señalan que menos 1 % de los pacientes mantiene la tolerancia tras 4 años de haber suspendido el tratamiento con inmunoterapia.²⁴

Actualmente se estima que el SAO afecta a 5 % de la población pediátrica y a 8 % de la adulta.⁷ Sin embargo, la verdadera epidemiología del SAO es difícil de estimar dada la naturaleza leve de los síntomas, la dificultad de estos de ser reconocidos por los médicos y el mismo paciente, así como las controversias en su definición. Esta frecuencia es aún mayor, hasta de 70 %, en pacientes con otras comorbilidades alérgicas como rinitis alérgica y asma asociada con polinosis.²⁵ En México, en el estudio Mexipreval se reportó que de los pacientes con sospecha de alergia alimentaria, 70 % correspondió a pacientes en edad pediátrica, presentándose como síndrome de alergia oral en 37.2 %.²⁶ Un estudio en población adulta reportó una incidencia de 8 % en pacientes con poliposis nasal y sensibilización a olivo o abedul.²⁷ Como puede observarse, es poco lo que se conoce todavía acerca de las características epidemiológicas del SAO en el mundo; en México es menor aún la información que existe, especialmente en población pediátrica.

Dado que cada vez más son más frecuentes los casos de alergia alimentaria y de SAO que se informan en el mundo, surge la necesidad de conocer las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes en la población mexicana, así como tratar de identificar los alérgenos y alimentos principalmente implicados, de forma que sea posible determinar la mejor ruta diagnóstica y terapéutica.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con SAO del servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

Métodos

Diseño

Estudio prospectivo, observacional, transversal y descriptivo en el que se incluyeron pacientes de 6 a 18 años con sospecha diagnóstica de SAO que acudieron a la consulta externa del Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría entre marzo de 2015 y marzo de 2016. A los pacientes se les realizó historia clínica completa, la cual comprendió un

interrogatorio dirigido a la semiología y síntomas de SAO, así como a las características de los alimentos asociados a este.

En todos los pacientes sospechosos se realizaron pruebas cutáneas a aeroalérgenos, prueba de punción cutánea con aplicación de alimentos frescos y prueba de reto oral abierta. Se diagnosticó SAO en los pacientes con cuadro clínico compatible, prueba cutánea y prueba de reto oral positivas, considerados en conjunto actualmente como el método diagnóstico de referencia.^{15,29}

Se excluyeron los pacientes con alergia a látex y comorbilidades que contraindicaran la realización de alguna de las pruebas: asma no controlada, condición médica grave preexistente y uso de betabloqueadores; se eliminaron los pacientes con datos incompletos.

Todas las actividades relacionadas con este protocolo se regularon de acuerdo con lo establecido en el capítulo 1 del Reglamento de la Ley General de Salud publicado en el Diario Oficial el 6 de enero de 1987, así como en la Declaración de Helsinki de la World Medical Association y las Buenas Prácticas Clínicas de la International Conference on Harmonization. Para la realización de las pruebas cutáneas y prueba de reto oral abierto se obtuvo el consentimiento informado de uno de los padres (o tutor) y asentimiento informado del paciente cuando fue mayor de 16 años.

Historia clínica

Se realizó una historia clínica completa por un médico especialista en alergia, que incluyó un interrogatorio dirigido de las principales manifestaciones clínicas reportadas en la literatura para esta entidad (cosquilleo, entumecimiento, prurito, ardor, eritema, urticaria, hinchazón u otras) y las características de estas en cuanto a localización (labios, boca, paladar o lóbulo de la oreja), intensidad (leve, moderada, severa), tiempo de inicio (al contacto, con la masticación, en los primeros 5 minutos de la deglución de los alimentos, después de 15 minutos de haber sido ingeridos, dentro o después de los primeros 30 minutos de haber sido ingeridos) y duración (menos o más de 30 minutos); así como su asociación con signos y síntomas de ecema, rinitis, asma, síntomas gastrointestinales y signos y síntomas de anafilaxia. De igual forma, se interrogó respecto a los antecedentes personales patológicos en cuanto a la presencia de otras

patologías alérgicas: rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica y otras alergias alimentarias. Se obtuvo, además, información acerca de la preparación de los alimentos implicados (crudos, cocidos o en ambas presentaciones).

Pruebas cutáneas

Se realizaron pruebas cutáneas con un estándar de extractos aeroalérgicos que incluyó *Quercus rubor*, *Fraxinus excelsior*, *Cupressus arizonica*, *Ligustrum vulgare*, *Olea europea*, *Phleum pratense*, *Artemisa vulgaris* y *Ambrosia sp* de la marca IPI; así como *Alnus glutinosa* y *Betula verrucosa*, de la marca ALK. Para lo anterior se sumergió una lanceta Duotip® (Lincoln Diagnostics, Inc. distribuido en México por la compañía ALK Bello) en el extracto alérgico y posteriormente se pinchó la piel, previa antisepsia, en un ángulo de 45°, levantando la piel al mismo tiempo de la puntura, tratando de evitar sangrado. Entre cada punción hubo una separación mínima de 2 cm. Para la prueba de punción cutánea con alimentos frescos primero se espoléó el alimento en cuestión con una lanceta Duotip® y después la piel con la punta embebida de la lanceta. La prueba se realizó en cada paciente con todos los alimentos que ellos asociaban a los síntomas de SAO. Se llevó a cabo un control negativo con solución glicerinada, así como un control positivo con histamina a una concentración de 1 mg/mL. La prueba fue leída entre los 15 y 20 minutos de haber sido realizada y se consideró como positiva si se manifestaron pápulas con diámetro mayor a 3 mm al promedio (D) del control negativo, siempre y cuando hubiera una respuesta igualmente positiva en la punción correspondiente al control positivo. El D se obtuvo de la sumatoria del diámetro mayor y el diámetro perpendicular a este, dividiendo la cifra entre 2.

Prueba de reto oral

La prueba de reto oral se hizo abierta para cada uno de los alimentos que el paciente asoció con los síntomas de SAO. Dado que esta prueba no se encuentra estandarizada para la mayoría de las frutas y vegetales implicados, se diseñó un protocolo de 4 pasos calculando las dosis en cada uno a partir de la porción total. Para ello se demedió a partir de la porción total a administrar consecutivamente y en un total de 4 ocasiones, de tal forma que la sumatoria de las porciones fuese igual a la porción total calculada por

administrar. Para calcular el tamaño de la porción total para cada alimento se tomaron como referencia las porciones referidas en la Base Nacional de Datos de Nutrientes para Referencias Estandarizadas del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2000. USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 13. The Service, Washington, D.C), tomando en cuenta la edad de cada paciente. Las porciones se administraron en dosis crecientes cada 15 minutos hasta completar las 4 dosis, para un total de 1 hora.

La prueba se dio por terminada si se presentaron datos objetivos de SAO (eritema, urticaria o edema) y se consideró positiva; en caso de presentarse síntomas subjetivos (cosquilleo, entumecimiento, prurito o ardor), si las características de los mismo lo permitían (intensidad leve o remisión antes de la siguiente toma) se continuó con el procedimiento hasta que se presentasen datos objetivos o se completara la dosis total, considerando la prueba en ambos escenarios como positiva; en caso de no presentar signos ni síntomas de SAO durante el reto oral, la prueba se consideró negativa.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como promedio y desviación estándar, o medianas y percentiles dependiendo de su distribución. Las variables nominales se presentaron como frecuencias y porcentajes.

Resultados

De marzo de 2015 a marzo de 2016 se revisaron 538 pacientes, de los cuales 53 cumplieron con los criterios de inclusión, corroborándose el diagnóstico de SAO de acuerdo con el método diagnóstico de referencia en 29 de ellos (5.3 %). De estos 29 pacientes con SAO, 45 % correspondió al sexo femenino y 55 % al masculino, con una relación hombre:mujer de 1:1.2. La edad promedio fue de 10 ± 3 años de edad, con una mínima de 6 y máxima de 15 años; 58.6 % de los pacientes se encontraba entre los 6 y 10 años de edad, 34.5 % entre los 11 y 14 años y 6.9 % entre los 15 y 18 años (Cuadro 1).

El promedio de alimentos implicados por paciente, de acuerdo con la historia clínica fue de 6.8 ± 4.1 y en la mayoría de las veces se asociaron 6 alimentos, con mínimo de 1 y máximo 14. La fami-

Cuadro 1. Características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de síndrome de alergia oral

Edad promedio (años)	10 ± 3	
	n	%
Pacientes	29	5.3
Grupos de edad (años)		
6-10	17	58.6
11-14	10	34.5
15-18	2	6.9
Sexo		
Hombres	16	55
Mujeres	13	45

lia de las rosáceas fue responsable en 76 % de los casos, seguida de las musáceas con 48 %, lauráceas con 45 % y cucurbitáceas y fabáceas con 41 %. Los alimentos más frecuentemente reportados fueron manzana en 55 % de los casos, durazno y plátano en 48 %, pera y melón en 35 %, aguacate, almendra y nuez en 31 %; zanahoria, jícama y kiwi en 24 %; fresa, mango, papaya y uva en 20 %; naranja, ciruela, sandía y cacahuete en 14 %; capulín, guayaba, piña, jitomate, papa, lenteja, frijol, soya y trigo en 10 %; y cereza, coco, arándano, nopal, tuna, girasol, avellana y cacao en 3.5 % (Figura 1). En 90 % de los casos, los síntomas se presentaron con el consumo de alimentos crudos y 10 % en su forma cruda y cocida; ningún paciente refirió el desarrollo de síntomas solo con alimentos cocidos.

De los 105 alimentos sospechosos como desencadenantes de síntomas de SAO, se documentó sensibilización por punción cutánea con aplicación del alimento en 87 (82.8 %). De los restantes 18 en los que no se pudo documentar la sensibilización mediante esta prueba, el reto oral abierto fue positivo para 4 (3.9 %) (Figura 2). De tal forma, se demostró sensibilización en 86.6 % de los alimentos sospechosos.

En cuanto a las características clínicas, el síntoma predominante fue prurito (90 %), seguido de hinchazón (24 %), entumecimiento, cosquilleo, sensación extraña (17 %) y rash urticariforme (10 %). En todos los pacientes, las molestias se presentaron antes de los 15 minutos: en 58.6 % al morder o mas-

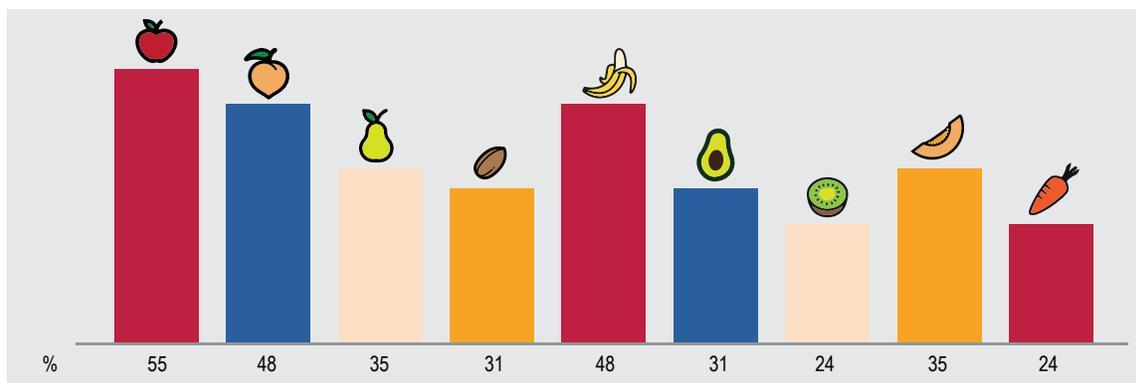


Figura 1. Alimentos más comunes en síndrome de alergia oral de acuerdo con la historia clínica y corroborados por prueba de punción cutánea con aplicación de alimentos frescos.

ticar los alimentos, en 34.5 % antes de 5 minutos de haberlos consumido y en 7 % antes de los 15 minutos. El 76 % de los pacientes refirió síntomas leves y 24 %, moderados; ninguno consideró sus síntomas graves ni haber presentado datos clínicos sugestivos de anafilaxia, eccema, rinitis ni asma. Entre las comorbilidades encontradas, 96.5 % de los pacientes presentó rinitis alérgica, 52 % asma, 34.5 % dermatitis atópica, 24 % las 3 entidades y 10 % otro tipo de alergia alimentaria (Cuadro 2).

Se documentó sensibilización a pólenes en todos los pacientes; se encontró más frecuentemente pruebas cutáneas positivas a *Quercus robur* y *Al-*

nus glutinosa, con 41 % para cada uno, a *Fraxinus excelsior* en 34.5 % y a *Betula verrucosa* en 31 %; además, a *Cupressus arizonica* en 24 % y a *Phleum pratense*, *Ligustrum vulgare* y *Olea europea* en 20.6 % (Figura 3).

Discusión

El término SAO fue acuñado por primera vez en 1987 por Amlot *et al.* En 1988, Ortolani describió su asociación con rinitis alérgica y sensibilización a pólenes. Desde entonces, el término ha sido utilizado para describir la alergia que se relaciona con pólenes y frutas y se caracteriza por síntomas orofaríngeos. Sin embargo, actualmente se han descrito casos en los que dichos síntomas constituyen solo el inicio de una reacción alérgica sistémica grave, también se han observado pacientes que los presentan con alimentos diferentes a las frutas o que ni siquiera son vegetales. Se acuñaron otros términos como SPF, SPA, síndrome de hipersensibilidad por contacto a alimentos (SHCA), entre otros.^{1,5,29} Derivado de esto, surgió la necesidad de establecer el término más adecuado para describir al fenómeno derivado de la reactividad cruzada entre pólenes y alimentos o, incluso, entre alimentos y otro tipo de aeroalérgenos. Por otro lado, el conocimiento que se tenía acerca de las alergias alimentarias ha ido evolucionando en los últimos años.

De tal forma, actualmente sabemos que estas pueden producirse por un mecanismo de sensibilización primaria que ocurre en la mucosa intestinal, lo cual se conoce como alergia alimentaria tipo 1. En este mecanismo, los alérgenos suelen ser resistentes

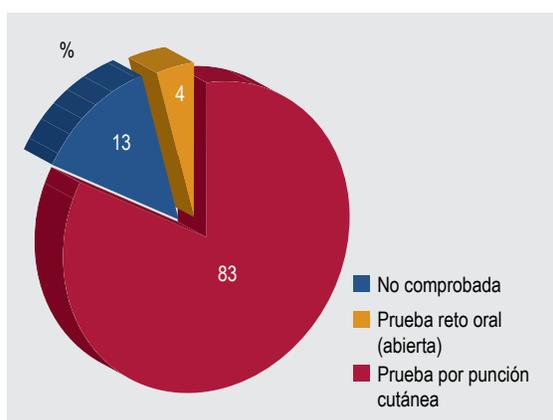


Figura 2. Porcentaje de sensibilizaciones comprobadas de los 105 alimentos sos-pechosos, por prueba de punción cutánea con aplicación de alimentos frescos o prueba de reto oral abierta, en la población estudiada.

a la digestión, por lo que pueden producir síntomas graves, pero también pueden ser resultado de un mecanismo de sensibilización que ocurre fuera del tubo digestivo, principalmente en el tracto respiratorio o en la piel, lo que se conoce como alergia alimentaria tipo 2. A esta última corresponde el SAO, SPF, SPA o SHCA.

Dado que las enfermedades alérgicas cada vez son más frecuentes y la rinitis alérgica es la más común de ellas, es de esperar que el SAO sea una entidad más común de lo que actualmente se reconoce. No obstante, la información acerca de esta entidad en general es escasa. La prevalencia mundial estimada en la población pediátrica es de 5 %;⁷ en México, hasta el momento no existen estudios en dicha población. Existe una investigación realizada en adultos con poliposis nasal que identificó una prevalencia de 8 %.²⁷ En la población analizada encontramos una prevalencia de 5.3 %, muy cercana a la estimada en el ámbito internacional en los niños.^{3,7} Según se identificó, se trata de una entidad frecuente en niños y el grupo etario más afectado es el de los escolares (entre 6 y 10 años), a diferencia de los informes internacionales en población pediátrica, en los cuales el SAO se presentó principalmente en el grupo de los adolescentes.

Similar a lo informado en la literatura internacional, en nuestra población su prevalencia fue discretamente mayor en mujeres y la rinitis alérgica fue la comorbilidad alérgica más importante.²⁸

En el mundo, los alimentos más frecuentes que desencadenan SAO son la manzana, la cereza, el durazno, el melón y el kiwi;^{3,27} sin embargo, existen diferencias de acuerdo con la región y la población estudiada. En países del centro y norte de Europa, la manzana está implicada en 83 a 100 % de los casos y la sensibilización a abedul, la polinosis más común. En esta población, la presentación del cuadro se caracteriza por síntomas leves y transitorios, asociados con profilinas de la familia PR-10 y rinitis alérgica en la mayoría de los pacientes. En países del sur, como España, Italia, y Portugal, el durazno y la cereza fueron más frecuentes y la sensibilización a pólenes de pastos y malezas. Aunque también en esta región las profilinas son frecuentes, la participación de las LTP suele ser más importante; los cuadros de alergia alimentaria son más severos y no siempre se asocian con síntomas en el tracto respiratorio.³⁰ Estudios efectuados en México indican que los alimen-

Cuadro 2. Características clínicas del síndrome de alergia oral en la población estudiada de acuerdo con la historia clínica

Alimentos promedio	6.8 ± 4.1	
	n	%
Síntomas		
Prurito	26	90
Edema	7	24
Entumecimiento/cosquilleo	5	17
Urticaria	3	10
Tiempo de inicio		
Al contacto	17	58.6
A los 5 minutos	10	34.5
Entre 5 y 15 minutos	2	7
Después de 15 minutos	0	0
Comorbilidades		
Rinitis	28	96.5
Asma	15	52
Dermatitis atópica	10	34.5
Otras alergias alimentarias	3	10

tos más implicados son la manzana (37 %), el durazno (27 %), el plátano (23 %), el camarón (18 %) y el kiwi (18 %) (5).

En nuestra investigación, al igual que los registros internacionales, la manzana (55 %) y el durazno (48 %) fueron los más comunes,^{7,8,9,10,11,12,13,14} sin embargo, el plátano, que no fue un alimento común en otras poblaciones, ocupó el tercer lugar en orden de frecuencia (48 %), lo cual coincide con los estudios nacionales de Rodríguez *et al.*, donde también ocupó el tercer lugar (23 %).⁵ De igual forma, a diferencia de las investigaciones en el norte de Europa, donde el abedul constituyó la polinosis más común en SAO, en nuestra población fue más frecuente la sensibilización al aliso y al roble, seguidos por el Fresno y el abedul.

En SAO, por lo general los síntomas son de naturaleza leve y transitoria,²⁸ lo cual pudimos corroborar en nuestro estudio. Skypala *et al.* realizaron en 2011 un estudio con el objetivo de desarrollar

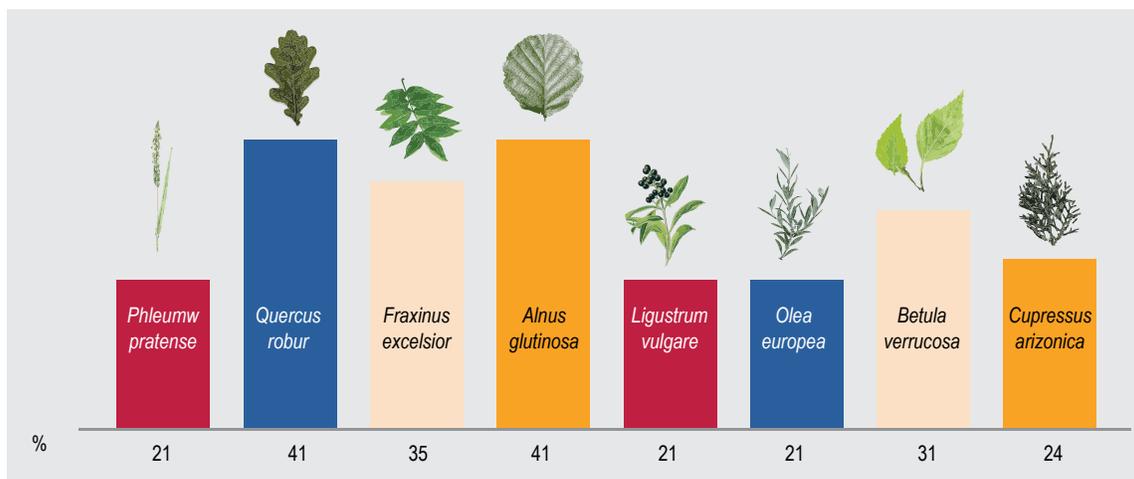


Figura 3. Patrón de sensibilización a pólenes encontrado en los pacientes con SAO.

y validar un cuestionario y algoritmo diagnóstico para pacientes con SAO, considerando el término de SPF como más adecuado por las características de su población. Dichas herramientas mostraron una sensibilidad y especificidad de 92 y 86 %, respectivamente, con valor predictivo positivo y negativo de 92 y 86 %. Al efectuar la comparación con el método diagnóstico de referencia,²⁸ encontraron que la variable que mejor correlacionaba con el diagnóstico definitivo de SPF era la reacción con la ingesta de alimentos vegetales crudos y, en menor grado, la reacción a frutas y vegetales y como síntomas, el prurito oral y la comezón en la garganta. El inicio de los síntomas al morder o masticar los alimentos, así como la asociación de más de 4 alimentos fueron otras variables significativas.

Aunque no fue el objetivo de nuestro estudio, al comparar de manera retrospectiva las características clínicas de nuestra población con la de Skypala, observamos que en 90 % de los pacientes los síntomas se presentaron como reacción a la ingesta de los alimentos crudos y que el síntoma principal en 90 % de los casos fue el prurito oral; en 60 %, los síntomas iniciaron al morder o masticar los alimentos; el promedio de alimentos implicados fue de 6.8 ± 4.1 ; en 83 % se registraron más de 4 alimentos involucrados. Al parecer, similar a lo que sucede con la población del Reino Unido, la sensibilización a pólenes y la reacción cruzada de estos con las profilinas de las frutas, pudieran ser las responsables del desarrollo de SAO en nuestra población. El término SPF pu-

diera, de igual forma, ser apropiado para describir a este grupo de pacientes en nuestro país. Se requieren más estudios para determinar el componente alérgico polínico y alimentario responsable del SAO en México.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que el diagnóstico de SAO no se corroboró con la prueba de RODCPC, la cual si bien todavía es controversial, sigue considerándose como el estándar de oro para el diagnóstico en alergias alimentarias. Ahora bien, todos los pacientes analizados contaban con historia clínica compatible con SAO y evidencia de sensibilización a los alimentos por prueba de punción cutánea con exposición a alimentos frescos y por prueba de reto oral abierta, que en conjunto son consideradas por algunos autores como el procedimiento diagnóstico de referencia. Además, muchas de las diferencias encontradas pudieran estar asociadas con el sesgo derivado del tipo y grupo de pacientes que se atiende en la institución donde se efectuó la investigación.

Conclusiones

El SAO es una entidad común en la población mexicana, incluida la pediátrica, en la cual tradicionalmente se cree que son más comunes las alergias alimentarias mediadas por un mecanismo de sensibilización tipo 1. En nuestra población, el SAO se manifestó como una entidad de naturaleza leve y transitoria, asociada en más de 90 % de los casos con rinitis alérgica y evidencia de sensibilización a pó-

lenes, por lo que el término de SPF pudiera también ser adecuado. No obstante lo anterior, en México están por ser identificados los alérgenos responsables del desarrollo del SAO, ya que probablemente sean diferentes a lo reportado en otros países.

Por otro lado, aunque no fue el objetivo principal de nuestro estudio, el cuestionario y algoritmo diagnóstico de Skypala *et al.* podrían ser utilizado

en el futuro como herramientas diagnósticas en la población mexicana.

Nuestro trabajo nos permite estimar la prevalencia y características clínicas y etiopatogénicas del SAO en población pediátrica de nuestro país, por lo que se requieren más investigaciones para determinarlas claramente en los pacientes mexicanos en edad pediátrica.

Referencias

1. Tuft L, Blumstein G. Studies in food allergy. *J Allergy*. 1942;13(6):574-578. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-8707\(42\)90070-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-8707(42)90070-4)
2. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): Symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*. 1987;17(1):33-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1987.tb02317.x>
3. Anderson LB Jr, Dreyfuss EM, Logan J, Johnstone DE, Glaser J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy*. 1970;45:310-319. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-8707\(70\)90037-7](http://dx.doi.org/10.1016/0021-8707(70)90037-7)
4. Kazemi-Shirazi L, Pauli G, Purohit A, Spitzauer S, Fröschl R, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plantfood allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 Pt 1):116-25.
5. Rodríguez-Mireles KA, Gaspar-López A, López-Rocha EG, Del Rivero-Hernández LG, Segura-Méndez NH, et al. Síndrome de alergia oral en adultos de un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex*. 2014;61:65-72. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/28>
6. Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: A clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(2):101-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2009.11.007>
7. Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(4):784-788. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(03\)02008-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(03)02008-6)
8. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):27-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.106929>
9. Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(4):261-271. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62238-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62238-7)
10. Breiteneder H, Clare Mills EN. Plant food allergens-structural and functional aspects of allergenicity. *Biotechnol Adv*. 2005;23(6):395-399. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2005.05.004>
11. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: Mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(1):137-144. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01837.x>
12. Lucas JS, Cochrane SA, Warner JO, Hourihane JO. The effect of digestion and pH on the allergenicity of kiwifruit proteins. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(5):392-398. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00678.x>
13. Saunders S, Platt MP. Oral allergy syndrome. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;23(3):230-234. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOO.0000000000000160>
14. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, Ispano M, Pravettoni V, Berti C, et al. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy*. 1993;71(5):470-476.
15. Anhoj C, Backer V, Nolte H. Diagnostic evaluation of grass and birch-allergic patients with oral allergy syndrome. *Allergy*. 2001;56(6):548-552. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056006548>

16. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83:683-690. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/0091-6749\(89\)90083-3/pdf](http://www.jacionline.org/article/0091-6749(89)90083-3/pdf)
17. Osterballe M, Scheller R, Stahl Skov P, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Diagnostic value of scratch-chamber test, skin prick test, histamine release and specific IgE in birch-allergic patients with oral allergy syndrome to apple. *Allergy.* 2003;58(9):950-953. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00272.x>
18. Rodriguez J, Crespo JF, Burks W, Rivas-Plata C, Fernández-Anaya S, Vives R, et al. Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (*Cucumis melo*). *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5):968-972. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.110467>
19. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96(3 Suppl 2):S1-S68.
20. Kelso JM, Jones RT, Tellez R, Yunginger JW. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74(5):391-396.
21. Herrmann D, Henzgen M, Frank E, Rudeschko O, Jäger L. Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1995;5(5):259-267.
22. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(11):1368-1373. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00399.x>
23. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(5):761-769. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.1939.x>
24. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy.* 2003;58(5):435-438. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00139.x>
25. Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy.* 1982;37(6):437-443. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1982.tb02323.x>
26. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez MA. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(1):28-40. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/57>
27. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Ortiz-Miramontes L, Jáuregui-Franco RO. Frecuencia y características clínicas del síndrome de alergia oral en adultos mexicanos con polinosis nasal. Estudio de casos y controles. *Rev Alergia Mex.* 2013;60(1):17-25.
28. Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, Emery P, Till SJ, Durham SR. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(7):1001-1011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03759>
29. Konstantinou GN, Grattan CE. Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(4):383-389. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02893.x>
30. Schmidt-Andersen MB, Hall S, Dragsted LO. Identification of European allergy patterns to the allergen families PR-10, LTP, and profilin from Rosaceae fruits. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2011;41(1):4-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-009-8177-3>



Sensitization to 10 mites in a tropic area. Der p and Der f are important risk factor for sensitization to other mites from *Pyroglyphidae*, *Acaridae*, *Chortoglyphidae*, and *Glyciphagidae* families

Jorge Sánchez,^{1,2,3} Víctor Calvo,¹ Andrés Sánchez,^{1,2,3,4} Susana Díez,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

Background: Much is known about the frequency of sensitization to *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*, although less is known about sensitization to other species and their possible interactions.

Objective: In patients with allergic manifestations, to evaluate the frequency of sensitization to 10 species of mites in a tropical area and their possible interactions.

Methods: Cross-sectional study. Sensitization was evaluated by skin tests. A generalized linear Poisson regression model with robust variance was used. Based on the sensitization probability reasons and social networking analysis, explorations of relationship for 10 mites were performed.

Results: 147 patients were included. The highest sensitization was found to mites' family *Pyroglyphidae* (> 70 %) and less frequently was the *Glyciphagidae* family (< 50 %). Sensitization to any mites significantly increased the likelihood of sensitization to others. Sensitization to Der f or Der p increased, more than 20 times the likelihood of sensitization to other mites of the *Pyroglyphidae* family and more than 10 times to mites from other families. Sensitization to mites from *Glyciphagidae*, *Chortoglyphidae* or *Acaridae* family also increased the risk of sensitization to other mites but less than 5 times.

Conclusion: Sensitization to mites is frequent in tropical area. *Pyroglyphidae* sensitization is the main risk factor for polysensitization with other mites from *Glyciphagidae*, *Chortoglyphidae* or *Acaridae*. These results must be considered at diagnosis and treatment of allergy diseases.

Keywords: Atopy; Allergy; Mites; Allergen; Network analysis; Sensitization

How to cite this article: Sánchez J, Calvo V, Sánchez A, Díez S, Cardona R. Sensitization to 10 mites in the tropic area. Der p and Der f are important risk factor for sensitization to other mites from *Pyroglyphidae*, *Acaridae*, *Chortoglyphidae*, and *Glyciphagidae* families. Rev Alerg Mex. 2017;64(2):153-162

¹Universidad de Antioquia, IPS Universitaria, Grupo de Investigación de Alergología Clínica y Experimental. Medellín, Colombia.

²Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas (Fundemed). Cartagena de Indias, Colombia.

³Universidad de Cartagena, Instituto de Investigaciones Inmunológicas. Cartagena de Indias, Colombia.

⁴Facultad de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena de Indias, Colombia.

Correspondence: Jorge Sánchez. jotamsc@yahoo.com

Received: 2016-11-09

Accepted: 2016-12-18

Abbreviations and acronyms

Aca s, *Acarus siro*

Blo t, *Blomia tropicalis*

Cho a, *Chortoglyphus arcuatus*

Der m, *Dermatophagoides microceras*

Der p, *Dermatophagoides pteronyssinus*

Eur m, *Euroglyphus maynei*

GINA, Guidelines for Diagnosis of Asthma

Gly d, *Glycyphagus domesticus*

GML, generalized linear model

Lep d, *Lepidoglyphus destructor*

RP, ratio prevalence

Tyr p, *Tyrophagus putrescentiae*

Background

Allergies are a group of frequent diseases resulting from interactions between the genetic constitution of everyone and exposure to environmental factors. Although it can occur at any age, onset is usually in childhood and its prevalence appears to be increasing in developing countries, especially those located in the tropics.^{1,2}

Atopy is an essential factor for the development of IgE mediated allergy diseases.^{3,4} Currently, the evaluation of atopy is done using extracts from suspicious sources in serological or skin tests measurements.^{5,6} Both procedures usually have good sensitivity and acceptable specificity. In most of the countries located in the tropics, mites are the main cause of atopy but, like pollen grains in Europe, mite species involved vary according to the environmental characteristics of each region, so the epidemiological studies have shown that not all populations are exposed to the same species.^{7,8} In the Latin American tropics much it is known about sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f) and *Blomia tropicalis* (Blo t).^{9,10} However, despite that the conditions of this environment favors the growth of a wide variety of species, little has been studied the frequency of sensitization to other mites such as those belonging to the family *Acaridae* or *Chortoglyphidae*.

In a study in Egypt, Hossny E et al. evaluated the frequency of sensitization to 5 species of mites in a population of 100 patients diagnosed with asthma between 1 to 7 years, with Der p (11 %) the highest and *Acarus siro* (4 %) the lowest.¹¹ This study found that patients with persistent asthma used to have a sensitization to at least 3 of the mites studied. Puerta et al.¹² found that among 77 patients with asthma and/or rhinitis positive to Der f or Der p, over 70 % had sensitization to other mites (Der f 89 %, Ale o 68 % Blo t 80 %, Der p 75 % Cho 71 %, Lep d

59 %), indicating that sensitization in Cartagena is common to *Pyroglyphidae* mites (Der f, Der p) and mites from other families. Additionally, Puerta L. observed that different IgE binding patterns, suggesting that the sensitization to common allergens with cross-reactivity as allergens species specific occur.

Given the differences in the frequency of sensitization to mites in each environment, we assess the frequency of sensitization and their possible interactions of 10 different mites in a population of patients situated in a Latin American tropical city, enabling better understand of its impact on the diagnosis and treatment of allergies.

Methods

Geographical and population

Medellín is a city of Colombia, located at coordinates 6°13'51" N, 75°35'26" W, between two mountains in the Aburrá Valley, at an altitude of 1479 meters above sea level, with a total area of 380.64 km² of which 110 are urban ground and 270 rural. Since 2014 its temperature varies in a range between 15-28 °C, with dry seasons during the early and mid-year and a relative humidity of 63-73 %.

This is a cross-sectional study based on records of a cohort previously formed in Medellín, Colombia.¹³ Briefly, the cohort was formed from 300 patients and for this nested study those subjects who were tasted for the full panel of mites available at the institution and had manifestations of asthma, rhinitis, dermatitis and/or conjunctivitis were selected. Selection was not limited by age or gender. The diagnosis of the diseases studied was carried out following the criteria proposed by various international guidelines such as GINA Guidelines for Diagnosis of Asthma (ginasthma.org), the ARIA guide for diagnosis of rhinitis and/or conjunctivitis and SLAAI guideline for diagnosis dermatitis.^{14,15}

Evaluation of atopy

The presence of atopy was assessed by skin prick tests using standardized commercial extracts of laboratory Leti (Madrid, Spain) to 10 mites: *Blomia tropicalis* (Blo t), Der p, Der f, *Acarus siro* (Aca s), *Chortoglyphus arcuatus* (Cho), *Dermatophagoides microceras* (Der m), *Euroglyphus maynei* (Eur m), *Glycyphagus domesticus* (Gly d), *Lepidoglyphus destructor* (Lep d) and *Tyrophagus putrescentiae* (Tyr p). International recommendations were taken into account for interpretation of skin prick test, considering as positive a wheal greater than 3 mm relative to the negative control.¹⁶ All patients before the test discontinued consumption antihistamines or other drugs that might interfere with the result.

Ethical considerations

The information obtained is strictly adhered to international guidelines from Helsinki protocol, guarding the privacy of patients. Approval by the ethics committee of the institution and the University of Antioquia for review, analysis and dissemination of results was obtained.

Statistical analysis

Descriptive analyzes were performed for general characteristics of patients through absolute frequencies, relative frequencies and indicators of summaries as the arithmetic mean, standard deviation, quartiles and interquartile range. The criterion of normality of quantitative variables was established by Shapiro Wilk test. By chi square independence test, relationship of demographic, clinical aspects and mites sensitization was established; for the correlation between the sizes of the various mites' wheals the Spearman's rank correlation coefficient was applied.

To control the effect of age, sex and allergic diseases (asthma, rhinitis, dermatitis and conjunctivitis) for sensitization of the mites a generalized linear model (GML) Poisson regression with robust variance was used to adjust the ratio prevalence of sensitization (RP) with their respective 95 % confidence intervals. Based on the probability reasons set, raising from social networking analysis, exploration and linking networks and complex systems of 10 mites was performed. A p value < 0.05 was considered significant. GEPHI 0.9.1 software, SPSS version 21 and STATA version 13 were used.

Results

Population characteristics

147 records were included in this study (Table 1). The average age of patients was 28 years (3-71); 92 (61.3 %) were female. In this study, only the records of patients who were tested for 10 mites were included. We note in relation to the historical cohort a difference in terms of mean age (20 vs. 28 years), secondary that during skin test in children under 5 years old usually only three mites (Blo t, Der f, Der p) were tested. The most frequently reported disease was rhinitis (89.8 %), followed by asthma (50.3 %), conjunctivitis (48.3 %) and dermatitis (17 %). 76.8 % of patients had at least two of the diseases studied; only 34 (23.2 %) patients had involvement of a single system (6 single asthma, 25 rhinitis, 1 conjunctivitis and 2 dermatitis). All patients with rhinitis had perennial symptoms.

Frequency of sensitization among mites

From the 147 patients, 115 were sensitized to mites. Five were mono-sensitized (Blo t n = 1, Der p n = 2, Der m n = 1, Lep d n = 1). Der f (76.2 %) and Der p (73.5 %) were the most frequent. Given the taxonomic classification, we observed a correlation between the frequency of sensitization and the taxonomic closeness of species. Species of the family *Pyroglyphidae* were the most frequent with an average of 72 % (Table 2), whereas in the family

Table 1. General characteristics of population (n = 147)

	n	%
Age (years)	28 ± 17 (3-71)	
Female	92	61.3
Atopy/mites	122/115	82.9/78.2
Diseases		
Asthma	74	50.3
Rhinitis	132	89.8
Conjunctivitis	71	48.3
Dermatitis	25	17
> 2 diseases	114	76.8
Respiratory diseases and dermatitis	23	15.6

Table 2. Taxonomic classification according morphologic of mites and prevalence for each mite

Order	Suborder	Family	Genus	Species	%	
Acari	Astigmata	Acaridae	<i>Acarus</i>	Aca s	61	
			<i>Tyrophagus</i>	Tyr p	59	
			<i>Lepidoglyphus</i>	Lep d	67	
		Glycyphagidae	<i>Glycyphagus</i>	Gly d	49	
			<i>Blomia</i>	Blo t	46	
		Pyroglyphidae	<i>Dermatophagoides</i>		Der p	73
					Der f	76
					Der m	67
		Chortoglyphidae	<i>Euroglyphus</i>	Euro m	69	
			<i>Chortoglyphus</i>	Cho a	55	

Glycyphagidae, only Lep d exceeded 50 % sensitization, unlike Blo t (46 %) and Gly d (49 %) that were below. In the *Acaridae* family, Aca s (61 %) and Tyr p (59 %) had a similar frequency of sensitization, and in the *Chortoglyphidae* family, Cho a presented a sensitization of 55 %.

We found significant differences in the frequency of sensitization by age group; the ten species of mites had a higher frequency of sensitization in patients <40 years old when compared with patients > 40 years old ($p < 0.01$ for each mite). Dividing the groups of patients into quartiles of age ≤ 14 years (average 7 sensitizations), 15 to 20 years (7.8 sen-

sitizations), 21 to 39 years (6.8 sensitizations), ≥ 40 years (2.9 sensitizations), we observed that patients under age 20 had sensitization to a greater number of mites that patients older than 40 years (Figure 1). There were no differences in the frequency of atopy or number of sensitization to mites by sex.

Wheal size relationship between species

Wheal sizes reflect the intensity of skin reaction. In assessing whether there was a correlation between the sizes of wheal between different mites, *Pyroglyphidae* species had a high correlation (Table 3), been the highest Der f and Der p ($p < 0.001$, $r 0.851$).

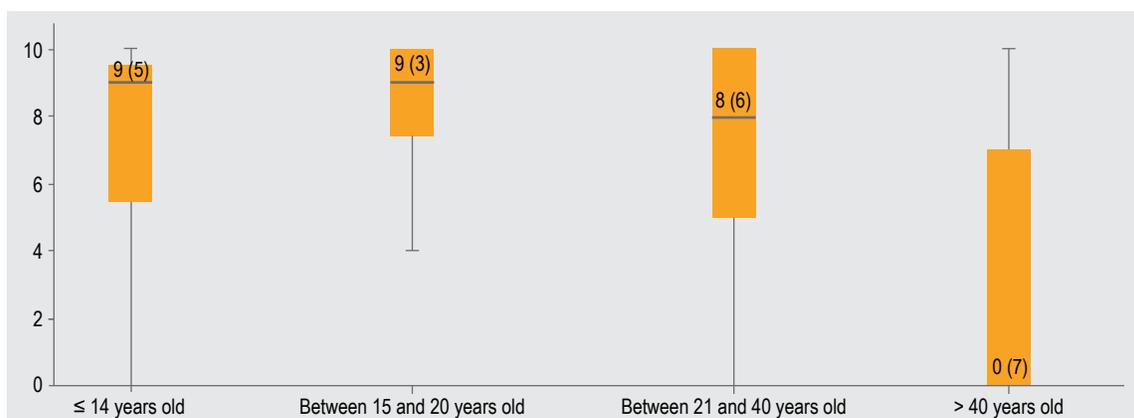


Figure 1. Relationship among age and mites sensitization. Number of mites according to age and mean wheal diameter in parenthesis.

Table 3. Correlation of the size of the eruption caused by the skin test with mites

	Blo t									
Der f	0.520	Der f								
Der p	0.366	0.851	Der p							
Aca s	0.458	0.725	0.668	Aca s						
Cho a	0.342	0.593	0.604	0.788	Cho a					
Der m	0.429	0.790	0.801	0.666	0.656	Der m				
Eur m	0.412	0.831	0.832	0.674	0.594	0.840	Eur m			
Gly d	0.333	0.571	0.564	0.662	0.704	0.562	0.522	Gly d		
Lep d	0.518	0.678	0.648	0.647	0.566	0.648	0.642	0.619	Lep d	
Tyr p	0.404	0.666	0.634	0.703	0.680	0.663	0.615	0.656	0.671	

The family *Acaridae* showed a high correlation between them ($p < 0.001$, r 0.703), but also both species of this family (Tyr p and Aca s) had a close correlation with Cho a from *Chortoglyphidae* family ($p < 0.001$, r 0.788 to 0.680 for Aca s and Tyr p). *Glycyphagidae* species had a moderate correlation between them and low to moderate with other mites. The only exception was Gly d with a high correlation with Cho a ($p < 0.001$, r 0.704).

Sensitization reasons among mites

We found that sensitization to any mites significantly increased the likelihood of sensitization to others (Figures 2 and 3). Sensitization to Der f or Der p increased in general, more than 20 times the likelihood of sensitization to other members of the same family and more than 10 times to mites from other families. Sensitization to Der m or Eur m also increased the risk of sensitization to other mites between 5 to 10 times.

Sensitization to mites from *Chortoglyphidae* or *Acaridae* family also increased the risk of sensitization to other mites but less than 5 times. The only exception was the likelihood of sensitization to Cho a among patients sensitized to Aca s that was 10 times, while the probability of Aca s sensitization among sensitized Cho a was 4 times. In the family *Glycyphagidae* notable discrepancies were found; Lep d sensitization increased 3 to 8 times the likelihood of sensitization to other mites; while sensitization to Blo t or Gly d increased the probability less than 3 times, including mites of the same family.

Discussion

Mites found in house dust mostly belong to the sub-order Astigmata. Little keratinized cuticle and skin breathing characterize them. The most widely distributed species belong from four families; *Acaridae*, *Glycyphagidae*, *Pyroglyphidae* and *Chortoglyphidae*. In 1928 Dekker suggested that bronchial asthma associated with house dust could be caused by mites present in the dust.¹⁷ This hypothesis was confirmed in 1964 by Voorhorst *et al.*,¹⁸ who demonstrated for the first time that genus *Dermatophagoides* are responsible of respiratory allergies. Subsequently it is shown that other mites can also influence allergies.¹⁹

We evaluate in an allergic population frequency of sensitization to 10 mites and their possible interactions. Mite's distribution depends on certain environmental conditions; however, the genus *Dermatophagoides* has almost cosmopolitan distribution. The family *Glycyphagidae* by contrast, requires conditions of high temperature and preferably higher humidity, so its distribution is less widespread.

According to what was observed in other studies, we found that mite sensitization more frequently found among patients with allergic manifestations were the 4 species for *Pyroglyphidae* family. This would indicate that these mites are the most prevalent in the environment of the population evaluated. High co-sensitization of *Pyroglyphidae* species and high correlation in the size of wheals, suggest that there is also a high rate of cross-reactivity between them.

Multivariate analysis of sensitization ratios

Blo t n = 68	n = 67 (98.5%) PR = 23.4 CI 95% = 3.2 a 168.7	n = 67 (98.5%) PR = 20.6 CI 95% = 2.8 a 152.1	n = 57 (83.8%) PR = 2.8 CI 95% = 1.6 a 4.9	n = 52 (76.5%) PR = 2.3 CI 95% = 1.4 a 3.7	n = 63 (92.6%) PR = 5.5 CI 95% = 2.3 a 13.7	n = 64 (94.1%) PR = 6.5 CI 95% = 2.4 a 17.6	n = 49 (72.1%) PR = 2.3 CI 95% = 1.5 a 3.6	n = 63 (92.6%) PR = 5.5 CI 95% = 2.3 a 13.4	n = 58 (85.3%) PR = 3.4 CI 95% = 1.8 a 6.5
n = 67 (62.0%) PR = 1.6 CI 95% = 1.3 a 2.0	Derf n = 108	n = 108 (100%) PR = +∞ CI 95% =	n = 88 (81.5%) PR = 2.3 CI 95% = 1.6 a 3.3	n = 79 (73.1%) PR = 1.8 CI 95% = 1.4 a 2.4	n = 98 (90.7%) PR = 4.3 CI 95% = 2.4 a 7.7	n = 101 (93.5%) PR = 5.9 CI 95% = 2.8 a 12.1	n = 72 (66.7%) PR = 1.7 CI 95% = 1.3 a 2.2	n = 95 (88.0%) PR = 3.0 CI 95% = 1.9 a 4.9	n = 86 (79.6%) PR = 2.3 CI 95% = 1.6 a 3.2
n = 67 (59.8%) PR = 1.5 CI 95% = 1.2 a 1.8	n = 108 (96.4%) PR = 8.7 CI 95% = 3.2 a 23.6	Derp n = 112	n = 89 (79.5%) PR = 2.0 CI 95% = 1.5 a 2.7	n = 80 (71.4%) PR = 1.7 CI 95% = 1.3 a 2.1	n = 98 (87.5%) PR = 2.9 CI 95% = 1.8 a 4.5	n = 102 (91.1%) PR = 3.9 CI 95% = 2.2 a 6.	n = 73 (65.2%) PR = 1.6 CI 95% = 1.3 a 1.9	n = 97 (86.6%) PR = 2.6 CI 95% = 1.7 a 4.0	n = 86 (76.8%) PR = 1.8 CI 95% = 1.4 a 2.4
n = 57 (62.6%) PR = 1.7 CI 95% = 1.3 a 2.2	n = 88 (96.7%) PR = 10.2 CI 95% = 3.2 a 31.7	n = 89 (97.8%) PR = 13.9 CI 95% = 3.5 a 54.8	Aca s n = 91	n = 77 (84.6%) PR = 4.2 CI 95% = 2.5 a 6.9	n = 83 (91.2%) PR = 4.9 CI 95% = 2.6 a 9.7	n = 86 (94.5%) PR = 7.8 CI 95% = 3.4 a 17.9	n = 66 (72.5%) PR = 2.3 CI 95% = 1.6 a 3.3	n = 86 (94.5%) PR = 7.9 CI 95% = 3.3 a 18.8	n = 78 (85.7%) PR = 3.9 CI 95% = 2.3 a 6.5
n = 52 (64.2%) PR = 1.8 CI 95% = 1.3 a 2.4	n = 79 (97.5%) PR = 11.7 CI 95% = 2.7 a 50.6	n = 80 (98.8%) PR = 20.9 CI 95% = 2.6 a 165.7	n = 77 (95.1%) PR = 10.4 CI 95% = 3.9 a 27.5	Cho a n = 81	n = 77 (95.1%) PR = 8.4 CI 95% = 3.0 a 23.6	n = 78 (96.3%) PR = 10.3 CI 95% = 3.1 a 33.9	n = 64 (79.0%) PR = 3.2 CI 95% = 2.0 a 5.0	n = 75 (92.6%) PR = 5.1 CI 95% = 2.3 a 11.1	n = 71 (87.7%) PR = 4.2 CI 95% = 2.3 a 7.7
n = 63 (63.6%) PR = 1.7 CI 95% = 1.3 a 2.1	n = 98 (99.0%) PR = 31.4 CI 95% = 4.2 a 234.2	n = 98 (99.0%) PR = 27.3 CI 95% = 3.6 a 207.2	n = 83 (83.8%) PR = 2.7 CI 95% = 1.8 a 4.0	n = 77 (77.8%) PR = 2.3 CI 95% = 1.7 a 3.3	Der m n = 99	n = 96 (97.0%) PR = 12.9 CI 95% = 3.9 a 42.5	n = 68 (68.7%) PR = 1.8 CI 95% = 1.4 a 2.4	n = 89 (89.9%) PR = 3.5 CI 95% = 1.9 a 6.2	n = 82 (82.8%) PR = 2.7 CI 95% = 1.8 a 4.1
n = 64 (62.7%) PR = 1.6 CI 95% = 1.3 a 2.1	n = 101 (99.0%) PR = 32.3 CI 95% = 4.4 a 237	n = 102 (100%) PR = +∞ CI 95% =	n = 86 (84.3%) PR = 2.8 CI 95% = 1.9 a 4.2	n = 78 (76.5%) PR = 2.2 CI 95% = 1.6 a 2.9	n = 96 (94.1%) PR = 6.9 CI 95% = 3.1 a 15.5	Eur m n = 102	n = 69 (67.6%) PR = 1.7 CI 95% = 1.4 a 2.3	n = 93 (91.2%) PR = 4.2 CI 95% = 2.3 a 7.7	n = 82 (80.4%) PR = 2.3 CI 95% = 1.5 a 3.3
n = 49 (67.1%) PR = 2.0 CI 95% = 1.4 a 2.9	n = 72 (98.6%) PR = 21.5 CI 95% = 3.0 a 151.9	n = 73 (100%) PR = +∞ CI 95% =	n = 66 (90.4%) PR = 4.8 CI 95% = 2.3 a 9.9	n = 64 (87.7%) PR = 4.8 CI 95% = 2.5 a 9.3	n = 68 (93.2%) PR = 5.7 CI 95% = 2.5 a 12.9	n = 69 (94.5%) PR = 6.6 CI 95% = 2.6 a 16.8	Gly d n = 73	n = 70 (95.9%) PR = 9.7 CI 95% = 3.2 a 29.7	n = 67 (91.8%) PR = 6.8 CI 95% = 3.2 a 14.7
n = 63 (63.6%) PR = 1.8 CI 95% = 1.4 a 2.2	n = 95 (96.0%) PR = 7.8 CI 95% = 2.9 a 20.5	n = 97 (93.0%) PR = 14.8 CI 95% = 3.8 a 57.6	n = 86 (86.9%) PR = 3.6 CI 95% = 2.2 a 5.8	n = 75 (75.8%) PR = 2.2 CI 95% = 1.5 a 2.9	n = 89 (89.9%) PR = 3.8 CI 95% = 2.1 a 6.9	n = 93 (93.9%) PR = 6.5 CI 95% = 3.0 a 13.9	n = 70 (70.7%) PR = 2.1 CI 95% = 1.6 a 2.8	Lep d n = 99	n = 83 (83.8%) PR = 3.1 CI 95% = 2.0 a 4.9
n = 58 (66.7%) PR = 1.9 CI 95% = 1.4 a 2.6	n = 86 (98.9%) PR = 26.3 CI 95% = 3.4 a 201.2	n = 86 (98.9%) PR = 22.7 CI 95% = 2.9 a 177.6	n = 78 (89.7%) PR = 4.6 CI 95% = 2.5 a 8.4	n = 71 (81.6%) PR = 3.0 CI 95% = 1.9 a 4.7	n = 82 (94.3%) PR = 6.8 CI 95% = 2.8 a 16.5	n = 82 (94.3%) PR = 5.9 CI 95% = 2.4 a 14.7	n = 67 (77.0%) PR = 2.9 CI 95% = 1.9 a 4.3	n = 83 (95.4%) PR = 8.6 CI 95% = 3.3 a 22.5	Tyr p n = 87

Figure 3. In beige the reasons for infinite probability; 20 more blue, red between 10 and 19, and yellow greater than 5. The interpretation of figure is made according to the meeting point of the columns and rows: Example: It is 23.4 times more likely than patients with awareness Der f t Blo present awareness about those who have no awareness der f. It is 1.6 times more likely than patients with sensitization to Blo t present awareness Der f respect to those who have no awareness Blo t. Results adjusted for age and sex manifestations of asthma, rhinitis, dermatitis and conjunctivitis.

Some studies as Haahtela, et al.,²⁰ observed a correlation between the size of wheals and clinical relevance; in the cohort PIAMA²¹ the number of sensitizations was directly correlated with patient age, suggesting that early sensitization and intensity of skin reaction are factors that can determine the patient's prognosis. We found that there was a direct relationship between age and the number of sensitizations, up to 40 years, suggesting that early sensitization is an important risk factor for poly-sensitization, perhaps due to chronic inflammatory state, which would facilitate the IgE response to new species especially to allergens with share epitopes with allergens of previous sensitized mites, perpetuating the inflammatory cycle. The lower sensitization in the group over 40 years indicates perhaps a late onset of symptoms, or a loss in the number of sensitizations in time. We believe that the first scenario is more likely because patients over 40 usually referred onset of symptoms after the third decade of life (Data no available). A weakness of the study is not to have a greater number of patients younger than 5 years, which perhaps would identify what was the primary sensitizer mite.

When we assess probability reasons, we found that Der f and Der p were the main risk factor for sensitization to other sources, increasing more than 20 times the likelihood of sensitization to other mites from *Pyroglyphidae* family and more than 10 times sensitization mites other families. Moreover, this indicates that sensitization to Der f and Der p is a major risk factor for poly-sensitization to other mites and possibly other sources with which it shares proteins, which would explain the high frequency of sensitization to insect and other sources observed in previous studies in the same population.²² Additionally we note that sensitization to Der p confer an increased risk of sensitization to Der f, so between the two, Der p appears to be the main sensitizer. For families *Chortoglyphidae* and *Acaridae* the frequency of sensitization was a little lower than for *Pyroglyphidae* but was present in more than 50 % of the study population.

The correlation of wheal size in the family *Acaridae* was high (r 0.703), but interestingly both Tyr p as Aca s had a high correlation with Cho a (r 0.788 and 0.680 respectively), even higher than that found among them. The taxonomy of mites is complex

and is not yet resolved, so the high co-sensitization found between *Acaridae* and *Chortoglyphidae* family and the high correlation in the size of wheals, it is may be because taxonomically share common ancestors or principal allergens from both mites are the same. Proteomic alignment studies are necessary to known principal allergens and subsequent verification in vivo to decipher this relationship.

From the mites studied, only Gly d (49 %) and Blo t (46 %) had a sensitization lower of 50 %, both from the family *Glycyphagidae*. Additionally, we observe that the 3 mites of this family had little correlation to the size of the wheal among themselves and with other mites, except for the case of Lep d and Cho a who had a high correlation, which is remarkable because both come from different families. Also, the likelihood of sensitization to other mites among patients sensitized to Gly d and Blo t was very low compared with mites *Pyroglyphidae*, *Acaridae* or *Chortoglyphidae* family, indicating that principal allergens for these species have low cross-reactivity and therefore specific species.

The above-described results may have important implications for both, the diagnosis and treatment of allergic patients: In the diagnostic battery, is necessary to include species Der p and Der f because they are the most frequently found and are a risk factor for sensitization to other mites; They should also be included Gly d and Blo t because they are sources of sensitization with slight relationship with other mites. For immunotherapy in patients sensitized to multiple mites, Der p and Der f should be included in a higher concentration, as they probably represent the initial source of sensitization. With only the administration of this combination specific allergens of *Pyroglyphidae* family will be included but also the principal allergens with cross-reactivity to other species. However, because Gly d and Blo t appear to represent an independent sensitization, it would be necessary to include in the therapeutic extract if patients are sensitized to them.

In conclusion, the frequency of sensitization to multiple mites is high in the tropics, with sensitization to Der p as important risk factor for poly-sensitization. It is therefore necessary to identify which sources are present in each region as well as determine which have a real clinical impact.

References

1. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D; Latin American ISAAC Group. Asthma and rhinitis in South America: How different they are from other parts of the world. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012;4(2):62-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2012.4.2.62>
2. Solé D, Mallol J, Wandalsen GF, Aguirre V; Latin American ISAAC Phase 3 Study Group.. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(4):311-323. Available from: <http://www.jiaci.org/summary/vol20-issue4-num605>
3. Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Arshad SH. Sex and atopy influences on the natural history of rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(1):7-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834ecc4e>
4. Fasce L, Tosca MA, Baroffio M, Olcese R, Ciprandi G. Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(4):449-453.
5. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67(1):18-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>
6. Zakzuk J, Acevedo N, Cifuentes L, Bornacelly A, Sánchez J, Ahumada V, et al. Early life IgE responses in children living in the tropics: A prospective analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(8):788-797. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12161>
7. Sánchez J, Diez S, Cardona R. [Frequency of sensitization to animals in a tropical area]. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):81-89. Available from: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/30>
8. 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):1507-1515. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02089.x>
9. Martínez J, Méndez C, Talesnik E, Campos E, Viviani P, Sánchez I. [Skin prick test of immediate hypersensitivity in a selected Chilean pediatric population sample]. *Rev Med Chil.* 2005;133(2):195-201. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000200007>
10. Caraballo L, Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey RF, Martínez B. Sensitization to mite allergens and acute asthma in a tropical environment. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1998;8(5):281-284.
11. Hossny E, El-Sayed S, Abdul-Rahman N. Sensitivity to Five types of house dust mite in a group of allergic Egyptian children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014;27(3):133-137. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/ped.2014.0333>
12. Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey RF, Caraballo LR. Mite allergy in the tropics: sensitization to six domestic mite species in Cartagena, Colombia. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1993;3(4):198-204.
13. Sanchez J, Diez S, Cardona R. Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia *Rev Alergia Mex.* 2012;59(3):139-147.
14. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):466-476. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.047>
15. Sánchez J, Páez B, Macías A, Olmos C, de Falco A. [Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology]. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):178-211. Available from: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/43>
16. 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):1498-1506. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02093>
17. Dekker H. Asthma and mites. *J Allergy Clin Immunol.* 1971;48(4):251-252.
18. Voorhorst R, van der Hooft-van Asbeck MC, van Krieken H, Nikkels AH. Atopic skin test re-evaluated. V. The wheal-flare ratio of skin reactions to extracts of grass pollen, Dermatophagoides pteronyssinus and to histamine and compound 48/80. *Ann Allergy.* 1979;42(3):183-184.

19. Puerta Llerena L, Fernández-Caldas E, Caraballo Gracia LR, Lockey RF. Sensitization to *Blomia tropicalis* and *Lepidoglyphus destructor* in *Dermatophagoides* spp-allergic individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88(6):943-950.
20. Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(3):407-416. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12240>
21. Lin W, Gehring U, Oldenwening M, de Jongste JC, Kerkhof M, Postma D, et al. Gas cooking, respiratory and allergic outcomes in the PIAMA birth cohort study. *Occup Environ Med.* 2013;70(3):187-194. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2012-101025>
22. Rivas A, Kepa J, Gaviria M, Rodrigo. N. Estudio descriptivo de dermatitis de contacto por cosméticos en Medellín, Colombia. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2011;19:262-270.



Prevalence of urticaria in Cartagena, Colombia

Prevalencia de urticaria en Cartagena, Colombia

Pablo Andrés Miranda-Machado,¹ Bautista de la Cruz Hoyos-Sánchez²

Abstract

Background: In Colombia, there have been studies on the prevalence of allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. Prevalence studies of urticaria in Colombia are scarce.

Objective: Our objective of this study was to estimate the prevalence of urticaria in Cartagena (Colombia) in order to contribute to national epidemiological estimates of disease.

Methods: A multicenter cross-sectional study in the city of Cartagena was conducted and 547 patients aged 1-58 years treated at the Allergy specialist consultation in care centers selected for this study between April and July 2015 were included, through non-probabilistic sampling.

Results: The prevalence of urticaria in the care centers selected of city of Cartagena (Colombia) was 7.1 % (4 % children and adults 3.1 %). 3.4 % prevalence of acute urticaria and 3.6 % of chronic urticaria was estimated.

Conclusion: 46.1 % reported having a poor quality of life associated with urticaria.

Keywords: Urticaria; Allergy

Este artículo debe citarse como: Miranda-Machado PA, Hoyos-Sánchez BC. Prevalencia de urticaria en Cartagena, Colombia. Rev Alerg Mex. 2017;64(2):163-170

¹Unidad de Prevención Clínica La Candelaria. Cartagena de Indias, Colombia

²Centro de Especialistas Santo Domingo. Cartagena de Indias, Colombia

Correspondencia: Pablo Andrés Miranda-Machado. mmpa9@hotmail.com

Recibido: 2016-11-11

Aceptado: 2016-11-29

Resumen

Antecedentes: En Colombia se han realizado estudios de prevalencia de enfermedades alérgicas como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica. Los estudios de prevalencia de urticaria en Colombia son escasos.

Objetivo: Estimar la prevalencia de urticaria en Cartagena, Colombia, con el fin de contribuir a las estimaciones epidemiológicas nacionales de esta enfermedad.

Métodos: Se realizó un estudio transversal multicéntrico en la ciudad de Cartagena y se incluyeron 547 pacientes entre 1 y 58 años atendidos en la consulta especializada de alergología en los centros de atención seleccionados para esta investigación entre abril y julio de 2015, mediante un muestreo por conveniencia.

Resultados: La prevalencia de urticaria en los centros de atención seleccionados de la ciudad de Cartagena fue de 7.1 % (niños 4.0 % y adultos 3.1 %). Se estimó una prevalencia de 3.4 % de urticaria aguda y de 3.6 % de urticaria crónica.

Conclusiones: El 46.1 % de los pacientes manifestó tener una mala calidad de vida asociada con la urticaria.

Palabras clave: Urticaria; Alergia

Abreviaturas y siglas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo

EAACI, European Academy of Allergology and Clinical Immunology

EDF, European Dermatology Forum

GA2LEN, Global Allergy and Asthma European Network

OMS, Organización Mundial de la Salud

WAO, World Allergy Organization

Introducción

La urticaria es un grupo común y heterogéneo de trastornos con una gran variedad de causas subyacentes (infecciones, alimentos, hipersensibilidad a medicamentos, alergias específicas, autoinmunidad y otras condiciones), que comparten un distintivo patrón de reacción cutánea, es decir, el desarrollo de erupciones o angioedema.^{1,2,3} Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la World Allergy Organization (WAO), la prevalencia de las enfermedades alérgicas va en aumento importante en todo el mundo, independientemente del nivel de desarrollo de los países.

La urticaria se produce con frecuencia y tiene una prevalencia durante la vida mayor a 20 %. Sin tratamiento, la urticaria crónica tiene un impacto severo en la calidad de vida, afecta el desempeño escolar de los niños y la productividad hasta en 30 %.^{4,5} Aun cuando solo la mitad de los episodios de urticaria son diagnosticados por médicos y la mayoría

de los clínicos considera la urticaria un motivo de consulta frecuente, los estudios sobre urticaria son escasos.³ En Colombia se han realizado estudios de prevalencia de enfermedades alérgicas como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica.^{6,7,8,9,10} En los últimos 5 años se ha publicado un estudio sobre la prevalencia de urticaria crónica, un estudio sobre los factores pronósticos asociados con la duración de la urticaria crónica espontánea, una serie de casos de urticaria por frío y una serie de casos de urticaria vasculítica, realizados en la región andina en las ciudades de Bogotá y Medellín (Colombia). Este estudio pretende estimar la prevalencia de urticaria en Cartagena (Colombia), una ciudad del caribe colombiano.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de corte transversal multicéntrico en el que se incluyeron 547 pacientes entre 1 y

58 años de edad en 4 centros de atención de la ciudad de Cartagena, Colombia, mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia. La recolección de datos se llevó a cabo entre el 13 de abril y el 13 de julio de 2015.

Estrategia de muestreo

Se identificaron los centros de atención de la ciudad de Cartagena, Colombia, donde se ofrece atención de enfermedades alérgicas. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en la consulta especializada de alergología durante el periodo definido para el estudio, incluyendo la misma proporción de pacientes por cada centro de atención. El entrevistador fue un médico especialista en alergología, quien verificó las respuestas con los otros autores. Se obtuvo una tasa de respuesta de 100 % y no se identificaron encuestas incompletas. Las respuestas a las preguntas en la población pediátrica fueron obtenidas de los padres o cuidadores.

Tamaño de la muestra

Los cálculos del tamaño de la muestra se basaron en la prevalencia de la urticaria. Los estudios de prevalencia de urticaria en Colombia en las bases de datos son escasos. Se estima que aproximadamente 20 % de las personas puede desarrollar episodios de urticaria en algún momento de la vida.⁴ Se utilizó un nivel de confianza de 95 % y una precisión de 5 %. Si bien 282 pacientes habrían sido adecuados para el estudio, calculamos que 500 sujetos podían dar la suficiente precisión para cubrir los efectos imprevistos de diseño y otros factores.

Encuesta de urticaria

Se registró la edad y el sexo de cada paciente. A los pacientes con impresión diagnóstica de urticaria se les aplicó un cuestionario elaborado por los autores, validado y con base en las preguntas sugeridas en el consenso alcanzado durante el panel de discusión de la Tercera Reunión Internacional de Consenso sobre Urticaria, Urticaria 2008, iniciativa conjunta de la Sección de Dermatología de la European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), la red de excelencia EU-funded, la Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), el European Dermatology Forum (EDF), and la World Allergy Organization (WAO) (Anexo 1).¹

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron en medias \pm desviación estándar y las variables cualitativas, en porcentajes. Se planteó la hipótesis sobre la probable relación entre las características clínicas, factores etiológicos y resultados de pruebas de alergias con el tipo de urticaria y duración de las crisis, con base en otros estudios publicados. Para estimar la relación entre la duración de las crisis de urticaria con el sexo, presencia de angioedema, factores etiológicos y pruebas cutáneas de alergias positivas, se compararon con la *t* de Student. Para estimar la relación entre los tipos de urticaria con los grupos de edad y sexo se aplicó la prueba χ^2 ; los valores de *p* menores de 0.05 se consideraron significativos.

Resultados

Entre el 13 de abril y el 13 de julio de 2015 se atendieron 547 pacientes en la consulta de alergología en los centros de atención seleccionados para esta investigación. Se identificaron 39 pacientes (7.1 %) con diagnóstico de urticaria. La media \pm desviación estándar de la edad de los pacientes con urticaria fue de 22.8 ± 16.4 años. El 53.8 % (21) de los pacientes fueron del sexo femenino. En relación con el tiempo de aparición de la urticaria, 48.7 % (19) de los pacientes presentaba urticaria desde menos de 6 semanas atrás (aguda) y 51.2 % (20) desde más de 6 semanas atrás (crónica). El porcentaje de pacientes del sexo masculino con urticaria aguda (masculino 68.4 % *versus* femenino 31.5 %, *p* = 0.007) y el porcentaje de pacientes del sexo femenino con urticaria crónica fue significativamente mayor (femenino 75 % *versus* masculino 25 %, *p* = 0.007).

La media \pm desviación estándar de la edad de aparición de la urticaria fue de 20.7 ± 16.7 años. El 35.9 % (14) de los pacientes presentaba un estimado subjetivo de más de 50 erupciones durante los episodios de urticaria y 69.2 % (27) las presentó por menos de 24 horas. No se identificaron diferencias significativas en la duración de las erupciones según el sexo y la presencia de angioedema. En 87.1 % (34) los episodios de urticaria se manifestaron durante el día y la noche. Respecto a la forma de las erupciones, en 48.7 % (19) eran irregulares y en 43.5 % (17) confluentes. La duración de las crisis de urticaria fue de 29 ± 62.5 horas. Se identificaron 2 casos (5.1 %) de urticaria perenne. Respecto a los síntomas asociados, 74.3 % (29) de los pacientes presentaba prurito

Cuadro 1. Síntomas subjetivos por urticaria

	%	n
Prurito	74.36	29
Disnea	2.56	1
Prurito y disnea	23.08	9

y 46.1 % (18), angioedema asociado (Cuadro 1). No se identificaron diferencias significativas en la duración de las crisis de urticaria según el sexo y la presencia de angioedema.

El 38.4 % (15) de los pacientes tenía antecedentes familiares de alergias y 23 % (9), antecedentes personales de otras enfermedades alérgicas (Cuadro 2). Se identificó un paciente con anemia y uno con dermatitis seborreica. Respecto a los posibles factores etiológicos, en 30.7 % (12) se presentó por inducción de agentes físicos, 15.3 % (6) por ejercicio, en 25.6 % (10) por medicamentos y en 20.5 % (8) por alimentos (Cuadro 3). No se encontraron casos relacionados con el tabaquismo. El 10.2 % (4) manifestó algún grado de estrés. Respecto a la calidad de vida relacionada con la urticaria, 46.1 % (18) indicó tener una mala calidad de vida, 33.3 % (13) una regular calidad de vida y 20.5 % (8) buena calidad. A 38.4 % (15) de los pacientes se le realizó pruebas cutáneas de alergia, que fueron positivas en 46 % (7) (Cuadro 4). El 100 % de los pacientes con urticaria estaban recibiendo algún tratamiento farmacológico: 61.5 % (24) estaba recibiendo antihistamínicos y 38.4 % (15), antihistamínicos y corticoides. No se identificaron diferencias significativas en la du-

Cuadro 2. Antecedentes personales de enfermedades alérgicas

	%	n
Rinitis alérgica	33.3	3
Rinitis alérgica y asma alérgica	22.2	2
Dermatitis atópica	11.1	1
Asma alérgica	11.1	1
Alergia al látex	11.	1
Alergia a antibióticos	11.1	1
Total	100	9

ración de las erupciones y de las crisis de urticaria, según los factores etiológicos y las pruebas cutáneas de alergias positivas.

Discusión

La urticaria tiene una prevalencia durante la vida mayor a 20 %.^{4,5} La urticaria aguda es más frecuente en niños y adultos jóvenes, mientras que la crónica se presenta con mayor frecuencia en mujeres de mediana edad. La prevalencia en niños oscila según el país entre 3.4 y 5.4 % y la urticaria crónica afecta de 0.1 a 0.5 % de la población general. En el estudio de urticaria crónica que analizó el periodo entre 2010 y 2012, de 123 niños 57.7 % tenía urticaria aguda y 42.2 %, urticaria crónica, con predominio en el sexo femenino.¹¹ En nuestro estudio se estimó una prevalencia de urticaria de 7.1 % en los 4 centros de atención seleccionados en Cartagena, Colombia, por debajo de la prevalencia estimada durante la vida mayor, y una prevalencia de urticaria en niños de 4 %, muy similar a las informada en otros países. Se calculó una prevalencia de 3.4 % de urticaria aguda y 3.6 % de urticaria crónica. No se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos de edad (niños y adultos) y el tipo de urticaria (aguda o crónica). El porcentaje de pacientes del sexo femenino con urticaria crónica fue significativamente mayor, similar a lo reportado en la literatura especializada.

Varias investigaciones han señalado que el inicio de la urticaria aguda predomina en niños y adultos jóvenes y la urticaria crónica entre los 20 y 40 años.¹² En el estudio de urticaria crónica realizado en población infantil en Caracas, Venezuela, no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad y el tipo de urticaria (aguda o crónica). La media de duración de la urticaria aguda fue de 18.6 ± 10.6 días y de la urticaria crónica, de 17.4 ± 24 meses.¹¹ En el estudio sobre factores pronóstico asociados con la duración de la urticaria espontánea crónica efectuado en Medellín, Colombia, entre 2006 y 2011, la media de la edad fue de 40 ± 18.6 años, con variaciones entre los 4 y 79 años.¹² Respecto a la prevalencia de los tipos de urticaria en pacientes de Bogotá y Medellín en 2014, los pacientes con urticaria crónica tuvieron una edad media de 26 años (14-61) y una media de duración de la enfermedad de 2 años (3-156 meses).¹³ En nuestro análisis, la media \pm desviación estándar de la edad de los pacientes con urticaria aguda fue de 25.8 ± 17.4

años y en la urticaria crónica de 20 ± 13.9 años, y la duración de la enfermedad de 2.1 ± 2.3 años. No se evidenciaron diferencias significativas entre la edad y el tipo de urticaria (aguda o crónica), similar a lo informado en otros estudios.

En Caracas, Venezuela, se registraron antecedentes de rinitis alérgica (9.8 y 28.8 %), asma (5.8 y 11.5 %), eccema atópico (4.2 y 0 %), rinosinusitis crónica (2.8 % y 11.5 %) en los niños con urticaria aguda y crónica, respectivamente.¹¹ En Medellín se identificaron pacientes con otras enfermedades alérgicas: 4 % cutáneas y 25.3 % respiratorias.¹² En nuestra investigación se registraron principalmente pacientes con rinitis alérgica y asma.

En Caracas, Venezuela, se identificó que los insectos (mosquitos), los alimentos y los medicamentos fueron los inductores más comunes de los síntomas de urticaria aguda, mientras que la urticaria inducida por presión cutánea fue referida más a menudo en los pacientes con la manifestación crónica. Las pruebas cutáneas de alergias fueron positivas en 59 % de los sujetos con urticaria aguda y en 63.3 % de los niños con urticaria crónica, pero no hubo diferencias significativas. Las reacciones más frecuentes fueron a ácaros, alimentos, cucarachas, perros y gatos.¹¹ En el estudio de Bogotá y Medellín se registró que 70.4 % tenía urticaria colinérgica espontánea, 1.4 % urticaria colinérgica, 5.6 % urticaria física y 23 % ambos tipos; 67 % de los pacientes tenía síntomas asociados con uno o más desencadenantes físicos (fricción 43 %, calor 32 %, frío 23 %, presión 19 % y ejercicio 8 %).

El tipo más común de la urticaria física demostrada con la prueba de provocación física fue el dermatografismo sintomático (33 %), seguido por urticaria por frío (14.9 %), urticaria por presión (7.9 %) y urticaria de presión retardada (1.8 %), respectivamente.¹³ En 2011 se publicó una serie de 4 casos de urticaria por frío identificados en Medellín, Colombia.¹⁴ En 2013 se publicó un análisis descriptivo de 24 casos de urticaria vasculítica en Medellín, Colombia.¹⁵

En nuestro estudio, mediante pruebas de presión y pruebas de provocación con hielo, agua caliente, exposición solar, fuerzas mecánicas y vibratorias se identificó que los principales desencadenantes fueron los agentes físicos (30.7 %); el más frecuente fue el dermatografismo (20.5 %) y no se registraron casos inducidos por picaduras de insectos. El frío

Cuadro 3. Factores etiológicos de la urticaria

	%	n
Inducción por agentes físicos	30.77	12
Calor	5.13	2
Dermografismo	20.51	8
Dermografismo y frío	2.56	1
Calor, dermatografismo, exposición solar, fuerzas mecánicas y vibratorias	2.56	1
Medicamentos	25.6	10
AINE	15.38	6
AINE e hioscina	2.56	1
AINE y dipirona	2.56	1
Antihipertensivo y levotiroxina	2.56	1
Lovastatina	2.56	1
Alimentos	20.5	8
Camarones	2.56	1
Perros calientes	2.56	1
Pescados	2.56	1
Tomate y fresa	2.56	1
Hamburguesa, bocachico y arepa de huevo	2.56	1
Alimentos con tartracina	7.69	3
AINE, antiinflamatorio no esteroideo		

constituyó el agente desencadenante en 2.5 % de los casos. No se encontraron casos de urticaria vasculítica. Las pruebas cutáneas de alergias fueron positivas en 46 % de los casos, principalmente a los ácaros (20 %) y, al igual que en el estudio de Caracas, Venezuela, las pruebas cutáneas de alergias no contribuyeron al diagnóstico final en ninguno grupo.

Respecto al tratamiento, en la investigación de Caracas se identificó manejo con dosis aprobadas de antihistamínicos no sedantes (100 %); combinaciones de 2 antihistamínicos en urticaria aguda (7 %) y crónica (7.6 %), corticosteroides orales en urticaria aguda (5.6 %) y crónica (5.1 %) y antileucotrieno en

Cuadro 4. Resultados de las pruebas cutáneas de alergias

Pruebas cutáneas de alergia	%	n
Ácaros	20	3
Ácaros y camarón	13.3	2
Avispa	6.6	1
Ácaros, aspergillus, cucaracha y tartracina	6.6	1
Negativo	53.3	8

un paciente con urticaria crónica.¹¹ En Medellín se registró tratamiento con antihistamínicos H1 a dosis simples (37.4 %) y a dosis doble (28.3 %), antihistamínico H1 más antagonista del receptor de leucotrienos (17.2 %); antihistamínicos H1 más antihistamínicos y medicamento inmunomodulador (2 %). En nuestro análisis no se identificó relación significativa entre las variables clínicas y sociodemográficas y la duración de la urticaria crónica, aunque se sugiere que los mayores porcentajes de urticarias crónicas de más de 60 meses de duración en pacientes el sexo femenino, con angioedema, otras urticarias y otras enfermedades alérgicas cutáneas podrían ser significativos con muestras más grandes.¹² Los pacientes estaban recibiendo antihistamínicos (61.5 %) y antihistamínicos y corticoides (38.4 %). Al igual que en el estudio de Medellín, no se identificaron diferencias significativas en la duración de las erupciones y las crisis de urticaria según el sexo, presencia de angioedema, factores etiológicos y las pruebas cutáneas de alergias positivas.

La urticaria crónica no tratada tiene un impacto severo en la calidad de vida y afecta la productivi-

dad hasta en 30 %, generando un impacto socioeconómico ya que es una enfermedad que se presenta principalmente en personas en edad laboral.^{4,5} En nuestra población, 46.1 % manifestó tener mala calidad de vida asociada con la urticaria.

La realización de un muestreo no probabilístico por conveniencia y el tamaño de la muestra fueron las principales limitaciones de nuestra investigación. Se incluyeron los centros de atención en alergología en Cartagena donde se presta atención a pacientes de todos los regímenes de aseguramiento y que cuenta con coberturas superiores a 90 %.

Conclusión

La prevalencia de urticaria en los 4 centros de atención de Cartagena, Colombia, fue de 7.1 % (niños 4 % y adultos 3.1 %). Se estimó una prevalencia de 3.4 % de urticaria aguda y de 3.6 % de urticaria crónica. El porcentaje de pacientes del sexo masculino con urticaria aguda y el de pacientes de sexo femenino con urticaria crónica fue significativamente mayor. La mayoría de los pacientes con urticaria tuvo rinitis o asma alérgica asociada (55.5 %). El principal factor etiológico identificado fue la inducción por agentes físicos (30.7 %), principalmente el dermatografismo (20.5 %). No se identificó relación significativa entre la duración de las erupciones y las crisis de urticaria con el sexo, presencia de angioedema, los diferentes factores etiológicos y las pruebas cutáneas de alergias positivas. El 46.1 % manifestó tener una mala calidad de vida asociada con la urticaria.

Agradecimientos

Nuestra gratitud especialmente al doctor Pablo Sabogal, por la revisión crítica de este manuscrito.

Referencias

1. Zuberbier T. A summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. *World Allergy Organ J.* 2012;5 Suppl 1:S1-S5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181f13432>
2. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2006;61(3):316-320. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x>
3. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):500-508. DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1573>
4. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-7-12>

5. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Organization WA. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy. US: WAO; 2011.
6. Caraballo L, Cadavid A, Mendoza J. Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Ann Allergy*. 1992;68(6):525-529.
7. 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):568-574. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61265-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61265-3)
8. Dennis RJ, Caraballo L, Garcia E, Rojas MX, Rondon MA, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: A cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:17.
9. Miranda-Machado PA, Hoyos-Sánchez BC. Prevalencia de diagnóstico clínico y tratamiento de la rinitis alérgica según las guías ARIA 2010 en la población escolar de la ciudad de Cartagena-Colombia. *Rev Iatreia*. 2013;26(Supl 3):25.
10. Miranda MPA, Hoyos SBD. Prevalencia de asma infantil en la ciudad de Cartagena. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2014;23(2):39-42. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=54916>
11. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, González-Aveledo L. Urticaria en niños atendidos en servicios de alergología. *Rev Alerg Mex*. 2014;61:90-98. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/31>
12. Sus SE, Restrepo MN, Tamayo LM, Cardona R. Factores pronóstico asociados a la duración de la urticaria espontánea crónica en población colombiana. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2013;21(2):124-132.
13. Poster Session Group III- Green TPS 53. Air pollution and moulds still as risk factors. *Allergy*. 2014;69:454-572.
14. Sánchez JM, Ramírez RH, Tamayo LM, Chinchilla CF, Cardona R. Urticaria por frío: serie de casos y revisión del tema. *Biomedica*. 2011;31(2):168-177. Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/298>
15. Palacios CP, Londoño A, Restrepo R, Pinto LF, Velazquez CJ, Gomez LI, et al. Estudio descriptivo de urticaria vasculítica en Medellín, Colombia: características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2013;21(2):135-144.

Anexo 1. Encuesta urticaria 2015 Cartagena (Colombia)

Edad: _____ años

Sexo: Masculino__ Femenino__

Marcar con una X

1. Tiempo de aparición de la enfermedad:
 < 6 semanas__ > 6 semanas__ Lesiones de corta duración que se repiten cada cierto tiempo__
 Edad de aparición_____
2. Frecuencia y duración de erupciones:
 < 20 erupciones /24 horas__
 Entre 21-50 erupciones /24 horas__
 > 50 ronchas/24 horas o grandes áreas confluentes de erupciones__
 Erupciones de < 24 horas de duración__ Erupciones de > 24 horas de duración__
3. Variación diurna: aparición de las lesiones o ronchas en el día__ En la noche__ Día y/o noche__
4. Forma, tamaño y distribución de las erupciones:_____ Tiempo de duración de la crisis_____
5. Asociación con angioedema: Sí__ No__
6. Síntomas subjetivos asociados de lesión, por ejemplo, picor, prurito o rasquiña__
 Disnea, dificultad respiratoria o ahogo__ Dolor__ Otros__ Mencione cuál(es)_____
7. Antecedentes familiares de urticaria o atopía:
8. Antecedentes o alergias personales anteriores o actuales, infecciones, enfermedades internas u otras causas posibles:_____ Otra enfermedad_____
9. Inducción por agentes físicos: No__ Sí__ Cuál(es): Frío__ Calor__
 Presión vertical (dermografismo)__ Exposición solar__ Fuerzas mecánicas__ Fuerzas vibratorias__
 Polvo casero__ Inducción por ejercicio: No__ Sí__
10. Uso de drogas (antiinflamatorios no esteroideos, AINE), inyecciones, vacunas, hormonas, laxantes, supositorios, gotas para oídos y ojos y remedios alternativos: Sí__ No__ Especifique cuál(es):
11. Relación con alimentos: No__ Sí__ Cuál(es):
12. Hábitos de fumar: Sí__ No__
13. Tipo de trabajo:
14. Pasatiempos:
15. Sucesos en relación con los fines de semana, vacaciones y viajes al extranjero:
16. Implantaciones quirúrgicas: No__ Sí__ Cuál(es):
17. Reacciones a picaduras de insectos: Sí__ No__
18. Relación con el ciclo menstrual: Sí__ No__
19. Respuesta a la terapia: Buena__ Sin respuesta__
20. Relación con el estrés: Sí__ No__
21. De calidad de vida relacionada con la urticaria: Buena__ Regular__ Mala__
22. ¿Qué tratamiento ha recibido?: Antihistamínicos__ Corticoides__ Otros__ Cuál(es)_____
23. ¿Le han hecho pruebas cutáneas de alergias? Sí__ No__ Resultado_____



Management of anaphylaxis in Latin America: current situation

Manejo de la anafilaxia en América Latina: situación actual

Victoria Cardona,¹ Alberto Álvarez-Perea,² Ignacio J. Ansotegui,³ Alfredo Arias-Cruz,⁴ Sandra Nora González-Díaz,⁴ Patricia Latour-Staffeld,⁵ Juan Carlos Ivancevich,⁶ Mario Sánchez-Borges,⁷ Carlos Serrano,⁸ Dirceu Solé,⁹ Luciana K. Tanno¹⁰

Abstract

Background: Anaphylaxis is a systemic and severe allergic reaction, which can be fatal. The first-line treatment of choice, according to international guidelines, is intramuscular adrenaline. However, different studies show that the performance of health professionals managing anaphylaxis is often inadequate

Objective: To assess the current resources available in Latin American countries for the diagnosis and treatment of anaphylaxis.

Methods: Online survey promoted by the Latin American Society of Allergy and Immunology to representatives of the national allergy societies of Latin American countries.

Results: Responses were received from 10 countries out of the 14 countries invited to participate. Only five of the countries have clinical practice guidelines in anaphylaxis. Adrenaline autoinjectors are available only in two countries, Argentina and Brazil, but are not subsidized by public health systems. In all countries, adrenaline is available in ampoules, which is the presentation usually prescribed to patients for self-administration. The use of adrenaline was estimated to be less than 50 % of cases in five countries, while antihistamines and corticosteroids are almost always used. The determination of serum tryptase is possible in some health centers, often private, in five of the countries surveyed.

Conclusion: It is necessary to improve resources related to the diagnosis and management of anaphylaxis in Latin American countries.

Keywords: Anaphylaxis; Adrenaline; Clinical practice guideline; Latin America

Este artículo debe citarse como: Cardona V, Álvarez-Perea A, Ansotegui IJ, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Latour-Staffeld P, Ivancevich JC, Sánchez-Borges M, Serrano C, Solé D, Tanno LK. Manejo de la anafilaxia en América Latina: situación actual. Rev Alerg Mex. 2017;64(2):171-177

¹Hospital Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna, Sección de Alergia. Barcelona, España.

²Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón, Servicio de Alergia. Madrid, España.

³Hospital Quirónsalud Bizkaia, Departamento de Alergia e Inmunología. Erandio, Bizkaia, España

⁴Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

Monterrey, Nuevo León, México.

⁵Centro Avanzado de Alergia y Asma. Santo Domingo, República Dominicana.

⁶Universidad del Salvador, Facultad de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

⁷Centro Médico Docente La Trinidad, Departamento de Alergología e Inmunología Clínica. Caracas, Venezuela.

⁸Universidad Icesi, Facultad de Medicina. Cali, Colombia.

Resumen

Antecedentes: La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica y grave que puede resultar fatal. El tratamiento de elección de primera línea, según las guías internacionales, es la adrenalina intramuscular. No obstante, diferentes estudios muestran que las acciones de los profesionales sanitarios ante un cuadro de anafilaxia frecuentemente son inadecuadas.

Objetivo: Analizar los recursos actuales disponibles en los países de América Latina para el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia.

Métodos: Encuesta en línea promovida por la Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología y realizada a representantes de las sociedades nacionales de alergia de los países de América Latina.

Resultados: Se recibieron respuestas de 10 países de los 14 a los que se invitó. Solo en 5 se disponía de guías de práctica clínica en anafilaxia y en 2, Argentina y Brasil, de autoinyectores de adrenalina, no subvencionados por el sistema público de atención a la salud. En todos los países se dispone de adrenalina en ampollas, que suele prescribirse a los pacientes para autoadministración. Se estimó que la utilización de adrenalina se emplea en menos de 50 % de los casos en 5 países, mientras que los antihistamínicos y los corticoides se utilizan casi siempre. En 5 países, la determinación de triptasa sérica fue posible en algunos centros sanitarios, muchas veces privados.

Conclusión: Es necesario mejorar los recursos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia en los países latinoamericanos.

Palabras clave: Anafilaxia; Adrenalina; Guía de práctica clínica; América Latina

⁹Universidad Federal de São Paulo, Departamento de Pediatría, División de Alergia, Inmunología Clínica y Reumatología. São Paulo, Brasil.

¹⁰Montpellier and Sorbonne Universités, University Hospital of Montpellier. París, Francia

Correspondencia: Victoria Cardona.
vcardona@vhebron.net

Recibido: 2016-12-18
Aceptado: 2017-03-02

Abreviaturas y siglas

AntiH1, antihistamínicos

SLAAI, Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología

Introducción

La anafilaxia es la reacción alérgica más grave que puede acontecer. Se define como una reacción alérgica sistémica grave de instauración rápida y potencialmente mortal.¹ El reconocimiento rápido de esta situación crítica para el paciente y la instauración inmediata del tratamiento adecuado son cruciales para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, para ello son requisitos fundamentales el correcto reconocimiento del cuadro clínico y la disponibilidad de los fármacos indicados para el tratamiento.

El reconocimiento de la anafilaxia como una condición médica potencialmente fatal ha aumentado entre las diferentes especialidades. Las publicaciones de los últimos años indican que no es una

condición tan infrecuente como se percibía anteriormente.^{2,3} Sin embargo, el conocimiento sobre los datos epidemiológicos de la morbilidad por anafilaxia aún no es óptimo. Adicionalmente, la mayoría de los estudios utilizan diferentes metodologías y cubren poblaciones específicas, agrupadas en su mayoría por edad o factores desencadenantes, y la mayoría de las investigaciones basadas en poblaciones siguen considerando la incidencia acumulada, con la posibilidad de sobreestimar las cifras. De hecho, en la actualidad se están realizando esfuerzos para incluir a la anafilaxia en la lista de enfermedades raras, con el fin de incrementar los recursos destinados por los organismos sanitarios a esta patología y permitir un manejo adecuado.

Excepto las reacciones anafilácticas que aparecen tras la administración de inmunoterapia con alérgenos o durante pruebas diagnósticas de alergia (pruebas de exposición a medicamentos o alimentos), generalmente practicadas por especialistas en alergia, la mayoría de las reacciones anafilácticas son atendidas por profesionales sanitarios de otras especialidades. Por ello, es sumamente importante que todos los especialistas adquieran las capacidades apropiadas para reconocer y actuar ante un cuadro de anafilaxia. No obstante, numerosos estudios indican que, en general, el conocimiento sobre la anafilaxia entre los médicos aún es deficiente.^{4,5} Esta circunstancia también se ha documentado en Latinoamérica.⁶ Por lo anterior, es prioritario disponer de guías de actuación aplicables en cada entorno. En los últimos años se han publicado múltiples guías tanto nacionales como internacionales. A partir de estos documentos se puede realizar una labor de difusión con el objetivo de capacitar a los profesionales de la salud.

La adrenalina, administrada por vía intramuscular, es el fármaco de elección para el tratamiento de la anafilaxia, tal como lo reconocen todas las

guías clínicas de anafilaxia.^{1,7,8,9} Considerada por la Organización Mundial de la Salud como un fármaco esencial,¹⁰ la adrenalina se encuentra disponible en ampollas de 1 mg/mL en todos los países, adecuadas para ser administradas por profesionales sanitarios, sin embargo, para la administración por los propios pacientes o sus familiares se considera que los dispositivos idóneos son los autoinyectores, cuya disponibilidad está limitada a pocos países.

El objetivo del presente estudio es analizar los recursos disponibles en los países de América Latina para el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia.

Métodos

A finales de 2015, La Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología (SLAAI) realizó una encuesta en línea de carácter voluntario mediante la plataforma SurveyMonkey. La encuesta fue dirigida a representantes de las sociedades nacionales de alergia de América Latina, miembros de la SLAAI. Para ello se utilizó un cuestionario de 9 preguntas (Cuadro 1) con respuestas cerradas, aunque también se permitía completar la información con texto

Cuadro 1. Encuesta sobre el manejo de la anafilaxia en América Latina

P1. Indique la sociedad que representa

P2. ¿En su país se dispone de autoinyectores de adrenalina?

P3. Si existen los autoinyectores de adrenalina en su país, indique cuáles son y el precio aproximado

P4. Si no existen, ¿se puede prescribir adrenalina en jeringas precargadas o ampollas, para uso por el paciente?

P5. ¿Dispone su país de una guía de práctica clínica sobre actuación en anafilaxia?

P6. ¿Existe en su país la posibilidad de determinar la triptasa sérica?

P7. En su país, ¿cuál es el tratamiento habitual para anafilaxia en los servicios de emergencias o guardias médicas? Estime aproximadamente el uso de cada medicación

- Adrenalina
- Antihistamínicos
- Corticoides
- Sueroterapia
- Broncodilatadores
- Oxígeno

P8. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de anafilaxia en su país?

- Niños (< 14 años)
- Adolescentes (14-20 años)
- Adultos

P9. ¿Hay información en su país sobre muertes por anafilaxia? (registro, causas, etcétera)

libre. Los datos se recogieron en una base de datos automatizada.

Resultados

Se recibieron respuestas de 10 países de los 14 a los que se invitó a participar: Argentina, Brasil, Colombia, Cuba, El Salvador, México, Panamá, República Dominicana, Uruguay y Venezuela. En el Cuadro 2 se muestran las respuestas referentes a los recursos disponibles para el manejo de la anafilaxia.

En 5 países se dispone de guías de actuación en anafilaxia y en los otros 5 se utilizan guías internacionales o protocolos locales de los centros asistenciales.

Solo se dispone de autoinyectores de adrenalina en Argentina y Brasil, y no están subvencionados por los sistemas públicos de atención a la salud. Los precios pueden llegar a los 185 dólares americanos, según indicaron los representantes de la Sociedad de Argentina de Alergia e Inmunopatología. En todos los países se dispone de adrenalina en ampolletas, que suelen prescribirse para autoadministración.

En 5 países, la determinación de triptasa sérica para confirmar la activación mastocitaria en una reacción sugestiva de anafilaxia o para el diagnóstico inicial de una posible mastocitosis sistémica es posible en algunos centros sanitarios, muchas veces privados, o en protocolos de investigación académica. En cuanto al tratamiento habitual, se solicitó una estimación de los medicamentos más utilizados (Cuadro 3).

En 5 países se estimó que en menos de 50 % de los casos se utiliza adrenalina, mientras que los antihistamínicos y los corticoides se emplean casi siempre. El empleo de otras medidas terapéuticas mostró gran variabilidad entre los diferentes países.

Respecto a las causas más frecuentes de anafilaxia, en todos los países se identificó que los alimentos eran los desencadenantes más frecuentes en los niños y los medicamentos en los adultos. En Cuba, El Salvador y México también destacaron las picaduras de himenópteros como posible causa de la anafilaxia, especialmente en los adolescentes.

Respecto a la existencia de un registro de fallecimientos por anafilaxia, solo se confirmó en Brasil,^{11,12} mientras que en los países restantes no existieron o se desconocían.

Discusión

Los resultados de esta encuesta evidencian que el manejo de la anafilaxia en América Latina no es óptimo. La utilización de la adrenalina para el tratamiento de la anafilaxia continúa siendo insuficiente en muchos países, mientras que los antihistamínicos y corticoides se emplean de forma preferente. Además, la carencia de autoinyectores es una limitación importante para la óptima utilización de adrenalina en el autotratamiento de crisis anafilácticas por parte de los pacientes y sus cuidadores. Aun cuando en 20 % de los países se indicó que se podían adquirir

Cuadro 2. Recursos disponibles para el manejo de la anafilaxia

País	Guía de anafilaxia	Autoinyectores de adrenalina	Adrenalina en ampolletas	Determinación de triptasa
Argentina	Sí	Sí	Sí	No
Brasil	Sí	Sí	Sí	Sí
Colombia	No	No	Sí	Sí
Cuba	Sí	No	Sí	No
El Salvador	No	No	Sí	Sí
México	Sí	No	Sí	No
Panamá	No	No	Sí	Sí
República Dominicana	No	No	Sí	No
Uruguay	Sí	No	Sí	Sí
Venezuela	No	No	Sí	No

Cuadro 3. Estimación de las medicaciones administradas habitualmente en casos de anafilaxia

País	Adrenalina (%)	AntiH1 (%)	Corticoides (%)	Suero (%)	Broncodilatores (%)	Oxígeno (%)
Argentina	20	90	90	90	60	80
Brasil	40	90	90	40	40	40
Colombia	60	90	90	80	60	90
Cuba	80	90	90	60	20	90
El Salvador	90	90	80	60	80	40
México	80	60	60	40	40	40
Panamá	90	80	80	60	60	90
República Dominicana	10	90	90	10	20	20
Uruguay	20	90	90	10	80	90
Venezuela	20	80	80	20	20	20

AntiH1, antihistamínicos

dispositivos de adrenalina autoinyectable, no se confirmó que el costo fuera sufragado por los sistemas públicos de salud.

Los datos obtenidos muestran claramente que aún existe reticencia a la utilización de adrenalina para el tratamiento de la anafilaxia. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos en el Registro de Anafilaxia en América Latina publicados en 2011 y 2012.^{13,14}

Asimismo, se pone de manifiesto que en América Latina la determinación de la triptasa sérica, el mejor método *in vitro* para confirmar una reacción anafiláctica, aún es anecdótica para evaluar una potencial mastocitosis sistémica o el posible riesgo de los pacientes alérgicos al veneno de himenópteros.^{15,16}

Se reportó que las principales causas de anafilaxia son los alimentos en la edad pediátrica y los medicamentos en la edad adulta. Conocer la verdadera etiología de la anafilaxia es muy importante para reducir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad, que debe ser establecida por un especialista en alergología. Se ha observado que es frecuente que la sospecha del médico de urgencias o del propio paciente no coincida con la diagnosticada tras el correspondiente estudio alergológico.¹⁷

Las guías clínicas deben adaptarse a los recursos disponibles en cada país. Además, es importante que

estén redactadas en el idioma propio para facilitar su utilización. Por lo general, las guías internacionales se publican en inglés y pocos países disponen de guías nacionales propias. Ahora bien, aunque sirven como marco general, en las guías internacionales se suele asumir la disponibilidad de recursos de última generación, como los autoinyectores de adrenalina, cuyo uso si bien facilita la atención médica ante una situación de emergencia como la anafilaxia,¹⁸ no está al alcance de muchos profesionales y pacientes.

Los datos epidemiológicos de la incidencia de las reacciones anafilácticas y su mortalidad son escasos. La instauración y actualización de sistemas de codificación de enfermedades que incorporen adecuadamente las reacciones anafilácticas serán una oportunidad para mejorar esta situación.^{12,19}

La limitación más importante de este estudio es que muchos datos corresponden a estimaciones y no a datos recolectados objetivamente; sin embargo, no se alejan de los registrados con otras metodologías.

Con los datos recopilados parece evidente la necesidad de disponer de una guía internacional de anafilaxia aplicable en los países latinoamericanos que pueda ser avalada por las sociedades de alergia de cada país y que sirva como base para elaborar programas de formación en anafilaxia para todos los colectivos interesados, desde los profesionales de

la salud hasta los pacientes y a sus cuidadores. Este será un objetivo de la SLAAI, así como reivindicar el derecho de los pacientes con riesgo de padecer anafilaxia de disponer de los recursos adecuados para su manejo, incluyendo los autoinyectores de adrenalina.

Agradecimientos

A los representantes de las sociedades de alergia de Argentina, Brasil, Colombia, Cuba, El Salvador, México, Panamá, República Dominicana, Uruguay y Venezuela, por haber colaborado en la encuesta.

Declaración de potenciales conflictos de interés

Victoria Cardona ha sido consultora y ha recibido pagos por conferencias de ALK, así como una subvención institucional de Thermofisher. Alberto Álvarez-Perea ha recibido pagos como consultor y por conferencias de ALK-Abelló y Meda. Juan Carlos Ivancevich ha sido consultor de Faes Farma y Sanofi y ha recibido honorarios por aportes científicos a ambas compañías. El resto de los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2):13-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e318211496c>
2. Ansotegui IJ, Sánchez-Borges M, Cardona V. Current trends in prevalence and mortality of anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy.* 2016;3(3):205-211. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40521-016-0094-0>
3. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García M V. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(6):1027-1039. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cea.1241>
4. Plumb B, Bright P, Gompels MM, Unsworth DJ. Correct recognition and management of anaphylaxis: Not much change over a decade. *Postgrad Med J.* 2015;91(1071):3-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-132181>
5. Altman AAM, Camargo CJA, Simons FER, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, et al. Anaphylaxis in America: A national physician survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):830-833. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.049>
6. Solé D, Ivancevich JC, Cardona V. Knowledge of anaphylaxis among Ibero-American physicians: Results of the Ibero-American Online Survey for Physicians on the management and treatment of anaphylaxis (IOSPTA)-Latin American society of Allergy, Asthma & Immunology (LASAAI). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(6):441-443. Disponible en: <http://www.jiaci.org/summary/vol23-issue6-num1060>
7. Cardona Dahl V; Grupo de Trabajo de la Guía GALAXIA de Actuación en Anafilaxia. Guía de actuación en anafilaxia. *Med Clin.* 2011;136(8):349-355. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.10.003>
8. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477-480. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.022>
9. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-7-9>
10. World Health Organization. [Sitio web]. WHO model lists of essential medicines. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponible en <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/#>
11. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy.* 2012;67(6):783-789. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02829>
12. Tanno LK, Bierrenbach AL, Calderon MA, Sheikh A, Simons FE, Demoly P, et al. Decreasing the undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil through the International Classification of Diseases (ICD)-11 revision. *Allergy.* 2017;72(1):120-125. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13006>

13. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosário NA, Arduoso L, et al. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: The Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(6):331-335. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2011.09.008>
14. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosário NA, Arduoso L, et al. Anaphylaxis in Latin America: A report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics (São Paulo)*. 2011;66(6):943-947. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322011000600004>
15. Sala-Cunill A, Cardona V. Biomarkers of anaphylaxis, beyond tryptase. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(4):329-336. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.000000000000018>
16. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1047-1054. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.02>
17. Alvarez-Perea A, Tomás-Pérez M, Martínez-Lezcano P, Marco G, Pérez D, Zubeldia J, et al. Anaphylaxis in adolescent/adult patients treated in the emergency department: Differences between initial impressions and the definitive diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):288-294. <http://www.jiaci.org/summary/vol25-issue4-num1245>
18. Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, Sarasqueta C, Muñoz JA, Pérez-Yarza EG. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(7):708-714. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01181.x>
19. Tanno LK, Calderon MA, Goldberg BJ, Gayraud J, Bircher AJ, Casale T, et al. Constructing a classification of hypersensitivity/allergic diseases for ICD-11 by crowdsourcing the allergist community. *Allergy*. 2015;70(6):609-615. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12604>



Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in Mexican adults with allergic asthma

Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mexicanos con asma alérgica

Martín Bedolla-Barajas,¹ Juan Carlos López-Hernández,² Lourdes Fabiola García-Padilla,³ Jaime Morales-Romero,⁴ Fernando Antonio Velarde-Rivera,⁵ Martín Robles-Figueroa,² José Raúl Ortiz-Peregrina⁶

Abstract

Background: Hypovitaminosis D has been associated with various chronic diseases such as infections, autoimmune diseases, chronic obstructive pulmonary disease, cancer and asthma

Objective: The objective at hand is to determine the prevalence of vitamin D (VD) insufficiency and deficiency in adults with allergic asthma.

Methods: Through a cross-sectional study, we analyzed corresponding data amongst 135 patients. VD concentration was categorized as sufficient (≥ 30 ng/mL), insufficient (21-29 ng/mL), and deficient (≤ 20 ng/mL). The level of VD deficiency was measured through chemo-luminescence. We estimated the prevalence of VD alterations and their respective confidence intervals at 95 % (CI 95 %).

Results: Within the analyzed population, there were 99/135 women (73.3 %); the mean age was 34.5 ± 10.3 years. The mean concentration of VD was 17.9 ± 6.9 ng/mL and the median was 17 ng/mL. The prevalence of VD insufficiency and deficiency was 25.2 % (CI 95 %, 18.6-33.2 %) and 71.1 % (CI 95 %, 62.9-78.1 %), respectively; VD concentrations ≤ 10 ng/mL had 13.3 % (CI 95 %, 8.5-20.2 %) and ≥ 30 ng/mL at 3.7 % (CI 95 %: 1.4-8.6 %). When we contrasted the men to the women, the median concentration of VD did not differ significantly (16 ng/mL vs. 18 ng/mL, $p = 0.71$).

Conclusions: In this study, patients with allergic asthma had distinctively reduced VD concentration levels; future research will determine if and how VD affects the severity of asthma.

Keywords: Vitamin D; Asthma; Adult

Este artículo debe citarse como: Bedolla-Barajas M, López-Hernández JC, García-Padilla LF, Morales-Romero J, Velarde-Rivera FA, Robles-Figueroa M, Ortiz-Peregrina JR. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mexicanos con asma alérgica. Rev Alerg Mex. 2017;64(2):178-187

¹Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Guadalajara, Jalisco, México.

²Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Medicina Interna. Guadalajara, Jalisco, México.

³Universidad de Guadalajara, Centro Universitario en Ciencias de la Salud. Guadalajara, Jalisco, México.

⁴Universidad Veracruzana, Instituto de Salud Pública. Xalapa, Veracruz, México.

⁵Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Laboratorio de Patología Clínica. Guadalajara, Jalisco, México.

⁶Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Neumología. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Martín Bedolla-Barajas. drmbedbar@gmail.com

Recibido: 2017-01-10

Aceptado: 2017-02-24

Resumen

Antecedentes: La hipovitaminosis D ha sido asociada con diversas enfermedades crónicas como infecciones, enfermedades autoinmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer y asma.

Objetivo: Determinar la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina (VD) en adultos con asma alérgica.

Métodos: Estudio transversal en el que se analizaron los datos de 135 pacientes. La concentración de VD fue categorizada en suficiente (≥ 30 ng/mL), insuficiente (21-29 ng/mL) y deficiente (≤ 20 ng/mL). La concentración de VD se midió por quimioluminiscencia. Se estimaron las prevalencias de las alteraciones de la VD y sus respectivos intervalos de confianza a 95 % (IC 95 %).

Resultados: En la población analizada, 99 fueron mujeres (73.3 %), con edad media de 34.5 ± 10.3 años. La concentración media de VD fue 17.9 ± 6.9 ng/mL (mediana de 17 ng/mL). La prevalencia de insuficiencia y deficiencia de VD fue de 25.2 % (IC 95 %, 18.6-33.2 %) y 71.1 % (IC 95 %, 62.9-78.1 %), respectivamente; las concentraciones de VD ≤ 10 ng/mL representaron 13.3 % (IC 95 %, 8.5-20.2 %) y ≥ 30 ng/mL, 3.7 % (IC 95 %, 1.4-8.6 %). Al contrastar hombres y mujeres, la concentración mediana de VD no difirió significativamente (16 ng/mL *versus* 18 ng/mL, $p = 0.71$).

Conclusiones: En este estudio, los pacientes con asma alérgica tuvieron concentraciones de VD notoriamente disminuidas. Con futuras investigaciones se podrá evaluar el papel de la VD en la gravedad del asma.

Palabras clave: Vitamina D; Asma; Adulto

Abreviaturas y siglas

ACT, asthma control test

FEV1, forced expiratory volume in 1 second

FVC, forced vital capacity

IMC, índice de masa corporal

RI, rangos intercuartílicos

VD, vitamina D

Introducción

Los trastornos en la concentración de la vitamina D (VD), ya sea deficiencia o insuficiencia, se han convertido en un problema de salud mundial. La hipovitaminosis D ha sido asociada con diversas enfermedades crónicas como infecciones, enfermedades autoinmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer y asma.^{1,2} La deficiencia o insuficiencia de la VD se presenta en 21 a 97 % de la población adulta con asma.^{3,4,5,6,7}

En Latinoamérica, la prevalencia de las alteraciones del estado de la VD pudiera ser diferente de la mostrada en estudios previos como consecuencia de las diferencias en la ubicación geográfica, el color de la piel y el tipo de dieta, entre otros.⁸ Nuestro estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de VD en un grupo de pacientes adultos con asma alérgica que viven en el occidente de México.

Métodos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". Cada posible participante fue informado sobre el objetivo del estudio y autorizó por escrito su inclusión en él.

Se realizó un estudio transversal en pacientes con asma alérgica atendidos por primera vez en un servicio de alergología (Figura 1); el muestreo fue no probabilístico y se realizó entre marzo de 2012 y abril de 2015. Todos los participantes tenían ≥ 18 años de edad. No se consideraron mujeres embarazadas ni sujetos bajo tratamientos con suplementos de VD, esteroides sistémicos durante el mes previo o medicamentos que alteraran los niveles séricos de VD (anticonvulsivos, antirretrovirales o antifímicos, entre otros).

El tamaño de la muestra se determinó considerando la estimación de una proporción en población finita; en este caso, la prevalencia esperada de sufi-

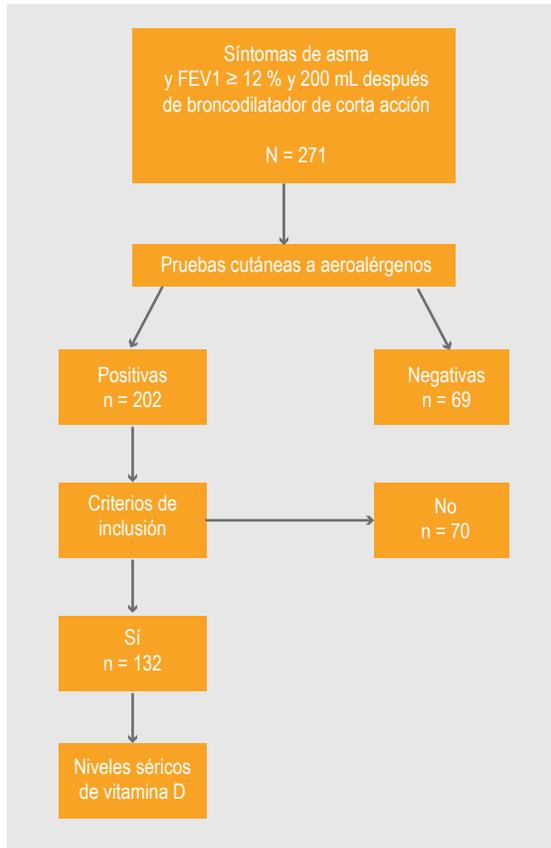


Figura. 1 Flujograma de procedimientos.

ciencia de VD fue de 2 %. Con un nivel de confianza de 95 % y una precisión de 1 %, el tamaño mínimo de la muestra estimado fue de 125 sujetos, al cual se le adicionó 10 % considerando la proporción de no respuesta. El tamaño de la muestra final fue ajustado a 139 pacientes.

Descripción de las técnicas utilizadas

- **Espirometría forzada:** las curvas flujo volumen fueron realizadas con un espirómetro Master Screen Body PFT (Jaeger®, Care Fusion, Baesweiler, Alemania) y conforme a lineamientos internacionales.⁹
- **Cuantificación de VD sérica:** a través de una punción venosa se adquirió una muestra sanguínea, de la cual se obtuvo una muestra de suero que fue conservada en congelación a menos de 70° C. Las muestras fueron procesadas siguiendo las indicaciones del fabricante, bajo la técnica de

inmunoensayo por quimioluminiscencia (Liaison® 25 OH Vitamin D Total Assay, Stillwater, Mn, Estados Unidos).

- **Pruebas cutáneas:** Mediante punción se probaron los pólenes de 10 malezas, 4 pastos y 12 árboles, todos de distribución frecuente en la región; también se probaron 5 esporas de hongos, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, una mezcla de *Blattella germanica* y *Periplaneta americana*, epitelio de gato y epitelio de perro y mezcla de plumas (Alerquim®), todos en una concentración peso/volumen de 1:20. La histamina y la glicerina sirvieron como controles positivo y negativo, respectivamente.

En general, cada alérgeno fue ubicado sobre la cara anterior de los antebrazos y para la punción se utilizó una lanceta estandarizada (Alk-abello®). Después de transcurridos 15 minutos se hizo la interpretación de las pruebas, las cuales se consideraron positivas cuando al menos uno de los alérgenos provocó una pápula igual o mayor a 3 mm respecto al control negativo.¹⁰

Definiciones

El asma alérgica se definió como la presencia de síntomas de asma más una prueba funcional respiratoria compatible con obstrucción reversible, y al menos, una prueba cutánea positiva a los aeroalérgenos probados.

Se consideró suficiencia de VD con una concentración ≥ 30 ng/mL, como insuficiencia con 21 a 29 ng/mL y como deficiencia con ≤ 20 ng/mL.¹¹

El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la fórmula peso en kg/altura en m².

Se consideró asma no controlada cuando se obtuvo una puntuación < 20 mediante la prueba de control del asma (ACT, *asthma control test*).¹²

Para este estudio, la actividad física fue medida con la siguiente pregunta: ¿participa en actividades físicas como caminar, correr, nadar, ejercicios de gimnasia o juegos de pelota, por lo menos durante 20 minutos? En caso de contestar afirmativamente se interrogó sobre el número de días acumulados a la semana.

Los fototipos cutáneos fueron determinados siguiendo los lineamientos de la clasificación de Fitzpatrick;¹³ de manera convencional, los pacientes fueron categorizados como sigue: blancos (clase I y II) y morenos (clase III a V).

Análisis estadístico

La frecuencia de los niveles categorizados de VD (deficiencia, insuficiencia y suficiencia) se expresaron mediante prevalencias, con sus respectivos intervalos de confianza a 95 % (IC 95 %) para proporciones. Las variables cuantitativas se expresaron mediante media y desviación estándar o mediana y sus respectivos rangos intercuartílicos (RIC). La comparación de variables cuantitativas para grupos independientes con distribución no paramétrica se hizo con U de Mann-Whitney. En la comparación de medianas para más de dos grupos independientes se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Se calculó rho de Spearman para evaluar la correlación entre la concentración de VD, edad, actividad física, IMC, concentración de IgE sérica y FEV1 basal. El procesamiento de datos se hizo con el sistema IBM SPSS (IBM Co, Armonk, NY, USA) para Windows, versión 20.0.

Resultados

Durante el periodo de estudio se analizaron los datos correspondientes a 271 pacientes con asma; al final, el grupo de estudio quedó constituido por 135 sujetos. La relación mujer:hombre fue de 2.7:1 (Cuadro 1); la comorbilidad atópica más frecuente fue la rinitis alérgica (81.5 %). Más de 70 % de los pacientes calificó con obesidad o sobrepeso y los fototipos de piel predominantes fueron el III (50.4 %) y el II (31.1 %). Más de 70 % de los casos percibieron que su asma no estaba controlada (ACT < 20), (Cuadro 2). Aproximadamente la tercera parte de los pacientes requirió hospitalización por crisis asmática durante el año anterior. La concentración mediana de IgE sérica fue de 215 UI/mL. Los ácaros del polvo casero constituyeron el alérgeno sensibilizante más frecuente (66 %). En el grupo, el FEV1 medio basal predicho fue de 71 %, indicativo de obstrucción moderada; después de la prueba de broncodilatación fue de 85 %.

Los valores de la concentración de la VD se describen en el Cuadro 2 y en la Figura 2. La concentración media de VD fue de 17.9 ± 6.9 ng/mL, la mediana de 17 ng/mL (RIC, 13-22 ng/mL) y el rango de 4-48 ng/mL. Se observaron niveles deficientes de VD en 96 pacientes (71.1 %; IC 95 %, 62.9-78.1 %); insuficientes en 34 (25.2 %; IC 95 %, 18.6-33.2 %) y suficientes en 5 (3.7 %; IC 95 %, 1.4-8.6 %). Adicionalmente, la concentración de VD ≤ 10 ng/mL se registró en 13.3 % (IC 95 %, 8.5-20.2 %).

En la Figura 3 se muestran las variaciones estacionales de la VD en los adultos con asma alérgica: se observaron niveles más bajos durante verano y otoño, sin significación estadística ($p = 0.131$).

Conforme al sexo, la mediana de la concentración de VD no fue diferente ($p = 0.713$): en los hombres 16 ng/mL (RIC, 14-22) y en las mujeres 18 ng/mL (RIC, 13-23). Respecto a la actividad física, la mediana fue mayor en quienes realizaban ejercicio en comparación con quienes no lo hacían ($p = 0.004$): 18 ng/mL

Cuadro 1. Características clínicas de 135 pacientes con asma alérgica

Variable		
Edad en años, media \pm DE	34.5 \pm 10.3	
	n	%
Sexo		
Mujer	99	73.3
Hombre	36	26.7
Comorbilidades atópicas		
Rinitis alérgica	110	81.5
Hipersensibilidad a medicamentos	25	18.5
Hipersensibilidad a alimentos	25	18.5
Dermatitis atópica	13	9.6
Urticaria	6	4.4
IMC (kg/m ²)*		
Promedio	38	28.1
Sobrepeso	42	31.1
Obesidad	55	40.7
Fototipo (Fitzpatrick)		
I	3	2.2
II	42	31.1
III	68	50.4
IV	20	14.8
V	2	1.5

*IMC, índice de masa corporal de acuerdo con los valores establecidos por la Organización Mundial de la Salud: promedio, 18.5-24.9 kg/m²; sobrepeso, 25-29.9 kg/m²; obesidad, ≥ 30 kg/m². DE, desviación estándar

Cuadro 2. Control, severidad del asma y sensibilización a aeroalérgenos en 135 pacientes con asma alérgica

Prueba de control del asma		
Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	15 (10-20)	
Media ± DE	15.1 ± 5.4	
< 20 puntos (n, %)	97 (71.9 %)	
Hospitalización por asma en año previo (n, %)	48 (35.6 %)	
IgE sérica total (UI/mL)		
Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	215 (75-502)	
Media ± DE	422.6 ± 563.3	
Rango	5.9-3000	
	n	%
Frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos		
Ácaros del polvo casero	90	66.7
Cucarachas	67	49.6
Arboles	63	46.7
Malezas	57	42.2
Epitelios	54	40.0
Pastos	42	31.1
Hongos	16	11.9
Pruebas de función pulmonar, porcentaje del predicho		
Prebroncodilatador		
FVC % predicho	87.8 ± 18.7	
FEV ₁ % predicho	70.9 ± 19.5	
FEV ₁ /FVC % predicho	66.9 ± 10.3	
Posbroncodilatador		
FVC % predicho	96.9 ± 16.2	
FEV ₁ % predicho	85.1 ± 19.6	
FEV ₁ /FVC % predicho	73.4 ± 10.5	
Vitamina D (ng/mL)		
Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	17 (13-22)	
Media ± DE	17.9 ± 6.9	
Rango	4.4-48.4	

FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; P₂₅, percentil 25; P₇₅, percentil 75

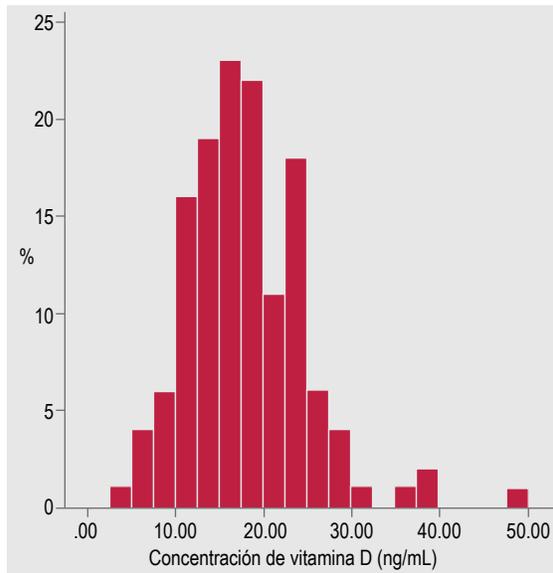


Figura 2. Niveles séricos de la concentración de vitamina D en adultos con asma alérgica.

(RIC, 15-23) *versus* 15 ng/mL (RIC, 12-19). Cuando los sujetos fueron categorizados de acuerdo con el fototipo, la mediana no difirió significativamente ($p = 0.116$): 16 ng/mL (RIC, 12-20) tez blanca *versus* 18 ng/mL (RIC, 14-23) tez morena.

La concentración de VD mostró correlación negativa con la edad ($p = 0.047$) y positiva con la actividad física ($p = 0.004$), como se describe en el Cuadro 3. Por otro lado, la edad se relacionó positivamente con el IMC y negativamente con la concentración de IgE y el FEV1 basal predicho.

Discusión

En este estudio se informa por primera vez que en México la concentración disminuida de VD es frecuente en adultos con asma alérgica.

La información proveniente de países latinoamericanos respecto a la hipovitaminosis D en pacientes con asma en adultos es escasa. En Costa Rica,¹⁴ la deficiencia e insuficiencia de VD en su conjunto fue de 90 %, similar a la observada en nuestra investigación. En niños, un análisis realizado en varias ciudades de Colombia mostró una frecuencia de alteraciones en la concentración de VD, insuficiencia o deficiencia, en 8.9 a 29.8 % de los casos.¹⁵

Poco más de 70 % de los pacientes analizados tuvo déficit de VD; algo similar fue observado en población asmática paquistaní, en la cual más de 60 % de los pacientes mostró esta alteración.⁵ Notoriamente, en Beijín, China, casi 90 % de los pacientes con asma tuvo déficit de VD y 8 % insuficiencia.⁷ Estudios en niños con asma en Irán,¹⁶ Tailandia,¹⁷ Qatar,¹⁸ Washington¹⁹ o Italia⁶ han mostrado más de 85 % de afectación en la concentración de VD, ya sea deficiencia o insuficiencia. En algunos estudios se ha observado que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con asma tiene concentraciones de VD ≥ 30 ng/mL.^{4,3}

En general, las concentraciones de VD en nuestra población contrasta con la identificada en población abierta de nuestro país, en la que la prevalencia de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de VD fue de 9.8, 20.3 y 69.9 %, respectivamente;²⁰ sin embargo, un análisis más reciente mostró cifras de deficiencia e insuficiencia similares a las nuestras.²¹ Al parecer los trastornos de la VD, tanto en la población pediátrica como en la población adulta, son comunes y no exclusivos del asma.

Diversas investigaciones han documentado hipovitaminosis D en los pacientes con asma; sin embargo, la prevalencia no es uniforme y depende

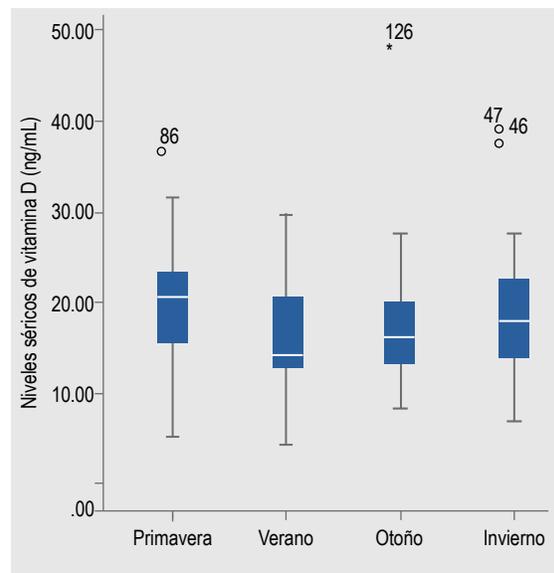


Figura 3. Distribución estacional de los niveles séricos de vitamina D en adultos con asma alérgica.

del color de la piel, la exposición al sol, la actividad física, el tipo de dieta, el uso de suplementos de VD, el índice de masa corporal y la latitud, entre otros factores.⁸

Al explorar el papel que desempeñan algunas variables sobre el nivel de VD en pacientes con asma alérgica, observamos que existe una correlación positiva entre la concentración de VD y el número de días que los pacientes realizaban actividades físicas. Debido a que los sujetos con asma tienen menor probabilidad de llevar a cabo algunas actividades investigadas (caminar, correr, nadar, ejercicios de gimnasia o juegos de pelota), como consecuencia de la enfermedad respiratoria, la posibilidad de exposición a las radiaciones solares también es menor. En una investigación en niños se encontró que aquellos con asma realizaban menor actividad física en comparación con quienes no padecían asma (71 % versus 53 %, $p = 0.001$).¹⁸

Además, se identificó una correlación negativa entre la edad de los pacientes y la concentración de VD, lo cual ya ha sido descrito como consecuencia de la disminución en la síntesis cutánea de VD, secundaria a la reducción en la concentración de 7-dehidrocolesterol en la piel.⁸ Asimismo, durante la edad productiva, los adultos tienen mayor probabilidad de sedentarismo y, por lo tanto, menor exposición a la radiación solar y menor concentración de VD.

Por otro lado, la obesidad es un factor que condiciona menor concentración de VD: un estudio realizado recientemente en más de 300 pacientes adultos con asma mostró que el índice de correlación entre el IMC y la concentración de VD fue de -0.385 ($p = 0.001$);⁵ en el mismo sentido, otra investigación con 280 pacientes adultos con asma mostró una correlación inversa entre las variables, $r = -0.278$, ($p < 0.001$).⁴ Las personas con obesidad muestran secuestro de la VD derivado de las propiedades lipofí-

Cuadro 3. Grado de correlación de la vitamina D con diversas variables

	Vitamina D	Edad	Actividad física	IMC	IgE	% FEV ₁ basal
Vitamina D						
Edad (años)	1					
Rho	-0.171	1				
p	0.047					
Actividad física						
Rho	0.244	0.022	1			
p	0.004	0.804				
IMC						
Rho	-0.042	0.302	-0.012	1		
p	0.628	< 0.001	0.895			
IgE						
Rho	0.070	-0.317	-0.083	-0.154	1	
p	0.417	< 0.001	0.339	0.074		
% FEV₁ basal						
Rho	0.112	-0.293	0.168	-0.061	0.088	1
p	0.195	0.001	0.052	0.483	0.310	

Valor de p obtenido por la prueba rho de Spearman.

IMC, índice de masa corporal; IgE, inmunoglobulina E.

licas de la VD,^{8,22} así como mayor sedentarismo, y en consecuencia, menor probabilidad de exposición a la radiaciones solares. En nuestro estudio, la asociación entre IMC y la VD no pudo ser corroborada.

Del mismo modo tampoco encontramos diferencias en el estado de la VD según el sexo, a diferencia de un estudio previo en el que la cantidad de VD fue mayor en los hombres,⁵ pero nuestros resultados fueron consistentes con los hallazgos de una revisión sistemática que evaluó los niveles de VD en diferentes países.²³

Se ha postulado que conforme se incrementa la latitud existe decremento en la producción de VD, secundario a la menor irradiación solar.²⁴ Sin embargo, tal parece que este factor no es determinante en el estado de la VD: en Costa Rica,¹⁴ ubicada en la latitud 9° 56' 0" N, y en Tailandia,¹⁷ ubicada en 13° 44' N se registró prevalencia elevada de deficiencia e insuficiencia de VD (90.1 % y 80.8 %, respectivamente); estos hallazgos contrastan con los informados en Mainz, Alemania,⁴ ubicada en 50° 0' 0" N: la suficiencia de VD tuvo una prevalencia superior a 35 %. Nuestra ciudad está ubicada en la latitud 20° 39' 58" N y el comportamiento de la VD ya fue descrito.

Las variaciones estacionales en la concentración de VD, observadas en nuestro estudio, no representan las esperadas a lo largo del año (incremento durante el verano y decremento durante los meses fríos), a diferencia de los hallazgos en Washington¹⁹ y Alemania,⁴ donde los niveles más altos se observaron durante el verano.

El nivel de VD no difirió significativamente al reagrupar a los pacientes y contrastarlos de acuerdo con el color de la piel, lo cual puede ser explicado porque los fototipos que marcan la diferencia son los que poseen gran cantidad de melanina (clases V y VI)⁸ y no son abundantes en nuestra región del país.

En la actualidad se reconoce que la VD tiene efectos óseos y extraóseos, entre ellos, en la actividad del sistema inmune.²⁵ Algunos análisis han registrado una correlación negativa entre la concentración de linfocitos Th2 (la IgE es una variable subrogada de la función de estos) y el nivel de la VD;^{26,27} nuestros resultados no permitieron documentar dicha asociación.

Ahora bien, diversos estudios alrededor del mundo han documentado una relación entre los niveles bajos de VD con una peor función pulmonar en sujetos con asma.^{4,7,14,16,19,26,27,28} Si bien exploramos esta asociación de manera superficial mediante una prueba de correlación, sin encontrar asociación estadísticamente significativa, reconocemos que se requieren mayores estudios y otro tipo de análisis.

Entre las limitaciones deben mencionarse las siguientes:

- Falta de aleatorización en la selección de los sujetos, debido a la carencia de un marco muestral definido ya que al momento del estudio no se contaba con un censo nominal de pacientes con asma alérgica; por tanto, se invitó a los pacientes consecutivos conforme se fueron presentando a la consulta médica.
- Falta de información relacionada con el tratamiento previo para el control del asma; cabe resaltar que numerosos pacientes tenían como medida de tratamiento el uso de broncodilatadores de corta acción y el uso de esteroides inhalados no fue una constante en la mayoría de los pacientes.
- Falta de parámetros para medir la actividad física. A pesar de lo anterior, consideramos que la pregunta en cuestión permitió al sujeto de estudio discriminar entre actividad física vigorosa y no vigorosa. Por ello, la asociación entre actividad física y VD debe ser interpretada con cautela.
- Falta de un grupo control.
- No haber incluido otros grupos de pacientes con enfermedades alérgicas diferentes al asma.

Estos aspectos deben considerarse recomendaciones para estudios posteriores, los cuales permitirían explorar la tendencia de las prevalencias de los niveles de VD en sujetos sin asma o con enfermedades alérgicas diferentes.

La muestra de adultos con asma alérgica analizados que vivían en el occidente de México tuvo concentraciones de VD notoriamente bajas, variables según la edad y actividad física. Será necesario efectuar ensayos clínicos que determinen la influencia de la suplementación de la VD en la severidad del asma.

Referencias

1. LoPiccolo MC, Lim HW. Vitamin D in health and disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26(5):224-229. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0781.2010.00524.x>.
2. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res.* 2011;12:31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-12-31>.
3. Confino-Cohen R, Brufman I, Goldberg A, Feldman BS. Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: A large adult population-based study. *Allergy.* 2014;69(12):1673-1680. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12508>.
4. Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res.* 2013;14:25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-25>
5. Kamran A, Alam SM, Qadir F. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among adult asthmatic patients in Karachi. *Pak J Pharm Sci.* 2014;27(6 Spec No.):2139-2144.
6. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr.* 2011;158(3):437-441. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.08.043>
7. Li F, Peng M, Jiang L, Sun Q, Zhang K, Lian F, et al. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration.* 2011;81(6):469-475. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000322008>
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070553>
9. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
10. van-Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy.* 2013;68(5):580-584. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12120>
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930.
12. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
13. Marín D, Del Pozo A. Fototipos cutáneos. *Conceptos generales.* *Offarm.* 2005; 24:136-137. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-fototipos-cutaneos-conceptos-generales-13074483>
14. Montero-Arias F, Sedó-Mejía G, Ramos-Esquivel A. Vitamin d insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(5):283-288. DOI: <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2013.5.5.28>
15. Egea E, Garavito G, Fang L, Mendoza DL, Escamilla JM, De-los-Ríos E, Dennis R, Sánchez-Borges M. Influencia de los niveles séricos de vitamina D sobre la respuesta IgE en niños escolares con asma en comunidades pobres. *Rev Alerg Mex.* 2016;63:252-269. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/183>
16. Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin D levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(4):251-255. DOI: <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2011.3.4.251>
17. Krotrakulchai W, Praikanahok J, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Manonukul K, Pratumvinit B, et al. The effect of vitamin d status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(5):289-294. DOI: <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2013.5.5.289>
18. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(2):168-175. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/00032394>

19. Freishtat RJ, Iqbal SF, Pillai DK, Klein CJ, Ryan LM, Benton A et al. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *J Pediatr.* 2010;156(6):948-952. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.03>
20. Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2011.
21. Clark P, Vivanco-Muñoz N, Piña JT, Rivas-Ruiz R, Huitrón G, Chico-Barba, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. *Arch Osteoporos.* 2015;10:225. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-015-0225-4>
22. Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients.* 2010;2(5):482-495. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu2050482>
23. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513001840>
24. Krstić G. Asthma prevalence associated with geographical latitude and regional insolation in the United States of America and Australia. *PLoS One.* 2011;6(4):e18492. doi: 10.1371/journal.pone.0018492
25. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(6):693-702. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/eci.09.53>
26. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1342-1349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201107-1239OC>
27. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(9):765-771. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200808-1361OC>
28. Thuesen BH, Skaaby T, Husemoen LL, Fenger M, Jørgensen T, Linneberg A. The association of serum 25-OH vitamin D with atopy, asthma, and lung function in a prospective study of Danish adults. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):265-272. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12299>



Prevalence of asthma in Latin America. Critical look at ISAAC and other studies

Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios

Jaime Ocampo,¹ Rodrigo Gaviria,¹ Jorge Sánchez^{1,2,3}

Abstract

Currently, the ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) project is a global approach to assess the prevalence of asthma and other allergies in different latitudes. One of the great advantages of this project is that it compares using the same methodology, the prevalence of asthma in more than 50 cities during the same period of time, nevertheless the reproducibility of these results when compared with other studies of prevalence in each region has not been evaluated. In this review we aim to compare the epidemiological data provided by the ISAAC against the data identified in some regional cohort studies and by means of a critical evaluation to highlight the main similarities and to analyze the differences between these epidemiological data.

Keywords: Asthma; Prevalence; Latin America; ISAAC; Cross-Sectional studies; Epidemiologic studies

Este artículo debe citarse como: Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. Rev Alerg Mex. 2017;64(2):188-197

¹Universidad de Antioquia, IPS Universitaria, Grupo de Alergología Clínica y Experimental. Medellín, Colombia.

²Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Grupo de Inmunogenética y Alergología Experimental. Cartagena, Colombia.

³Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas (Fundemeb). Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Jorge Sánchez
jorgem.sanchez@udea.edu.co

Recibido: 2017-01-24

Aceptado: 2017-03-25

Resumen

Actualmente el proyecto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) constituye un acercamiento global para conocer la prevalencia del asma y otras alergias en diferentes latitudes del orbe. Una de las ventajas de este proyecto es que con la misma metodología compara la prevalencia del asma en más de 50 ciudades durante el mismo periodo de tiempo, sin embargo, no ha sido evaluada la reproducibilidad de los resultados, en comparación con los proporcionados por otras investigaciones de prevalencia realizadas en cada región. En esta revisión nos propusimos como objetivo comparar los datos epidemiológicos aportados por el estudio ISAAC con los datos identificados en algunos estudios de cohorte regionales y, mediante una evaluación crítica, resaltar las principales similitudes y analizar las diferencias entre estos datos epidemiológicos.

Palabras clave: Asma; Latinoamérica; ISAAC; Estudios transversales; Estudios epidemiológicos

Abreviaturas y siglas

ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood

Antecedentes

El asma es un síndrome complejo que afecta aproximadamente a 300 millones de personas en el mundo;¹ aún falta mucho por entender sobre su fisiopatología, pero se ha hecho evidente una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales.² Aunque el asma ha sido estudiada desde hace más de 100 años, no se ha logrado una definición que sea aceptada de forma mundial, por ejemplo, aún está abierta la discusión sobre si es un síndrome o una enfermedad o si a los menores de 3 años se les debe diagnosticar como asmáticos o sibilantes. La heterogeneidad al momento de definir el diagnóstico, al igual que las diferentes condiciones ambientales, puede explicar las amplias diferencias en cuanto a la prevalencia e incidencia del asma entre las diferentes regiones del mundo.³ No obstante, las diferencias en los criterios diagnósticos entre las diferentes guías es posible identificar algunos criterios comunes: presencia de tos, sibilancias, opresión torácica o disnea, presencia de obstrucción variable del flujo aéreo e hiperreactividad bronquial o inflamación de la vía aérea.^{3,4}

A pesar de las dificultades al diagnóstico, el asma parece ser una enfermedad muy frecuente: alcanza una prevalencia de 6.1 a 24 % dependiendo la población estudiada y la metodología utilizada, por

ejemplo, la prevalencia tiende a ser mayor si el diagnóstico se hace por autorreporte del paciente y menor cuando lo efectúa un médico; en algunos países ha aumentado y en otros, disminuido, con fluctuaciones importantes que parecen ser secundarias a factores ambientales.^{5,6,7,8} Mientras que en Nueva Zelanda la prevalencia de asma alcanza prevalencias por encima de 30 %, en Latinoamérica la media se estima en 17 %, pero con fluctuaciones entre los países que van de 5 % en algunas ciudades de México a 30 % en Costa Rica.⁹ La alta prevalencia en países como Brasil y Costa Rica lleva a una gran carga socioeconómica para los sistemas de salud y la sociedad, por lo que se entiende que en algunos escenarios el asma se considera un problema de salud pública.

Datos de 2002 en Estados Unidos referencian que los costos directos e indirectos en dicho país están alrededor de los 14 mil millones de dólares/año, distribuidos en cuidados hospitalarios, servicios médicos y costos de medicamentos y alrededor de 10 millones de días de escuela perdidos por año.¹⁰ Entre las diferentes clasificaciones propuestas están las que dividen el asma de acuerdo con las características clínicas e inflamatorias predominantes del paciente, de acuerdo con la presencia o no de atopia, al momento de inicio en temprana o tardía, el patrón inflamatorio,

la presencia de comorbilidades, la respuesta a tratamiento, entre muchos otros fenotipos.^{10,11,12}

Dada la heterogeneidad tanto en la definición como en la clasificación de la enfermedad surge la pregunta: ¿la variedad en los resultados epidemiológicos es solo producto de las diferencias genéticas y sociodemográficas o son atribuibles a las herramientas metodológicas empleadas en los estudios?

Actualmente, el proyecto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)¹³ es un acercamiento global para conocer la prevalencia del asma y otras alergias en diferentes latitudes. Una ventaja de este proyecto consiste en que mediante la misma metodología se compara la prevalencia del asma en más de 50 ciudades durante el mismo periodo de tiempo; todavía no ha sido evaluada la reproducibilidad de estos resultados al compararlos con los de otros realizados en cada región. El objetivo de este análisis es comparar los datos epidemiológicos aportados por el ISAAC con los datos identificados en algunos estudios de cohorte regionales y mediante, una evaluación crítica, resaltar las principales similitudes y analizar las diferencias.

Selección de los artículos

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos en la base de datos de PubMed y Lilacs enfocada en identificar las investigaciones originales realizadas en Latinoamérica sobre prevalencia de asma. Las bases de datos fueron revisadas por separado. La búsqueda se orientó a artículos en español e inglés que incluyeran las palabras clave “asma”, “prevalencia”, “frecuencia” y el nombre de países latinoamericanos (México, Argentina, Colombia, Brasil, Cuba, Venezuela, Chile, Bolivia, Costa Rica, Guatemala, Haití, Honduras, Uruguay, Paraguay, Perú, Salvador, Panamá, Nicaragua, Jamaica, República Dominicana y Belice).

Sólo se consideraron artículos originales con más de 1000 sujetos enfocados en estudios de prevalencia, con diseño prospectivo o trasversal en población general, con una clara definición de asma y de la metodología utilizada para determinar su prevalencia. De los estudios que cumplieron los criterios de búsqueda se revisó si contenían información sobre factores de riesgo para asma. Todos los artículos fueron evaluados de forma independiente por dos investigadores. En caso de desacuerdos en cuanto a la inclusión o no del artículo, un tercer investigador dirimió la discrepancia.

No fueron incluidos los artículos de revisión, reporte de casos, resúmenes, estudios prospectivos o artículos originales sin información suficiente sobre la metodología utilizada o los resultados (Figura 1).

Retos en el diagnóstico de asma

En la actualidad no existen criterios diagnósticos internacionalmente aceptados o una prueba diagnóstica que pueda ser considerada como estándar de oro por toda la comunidad científica.

Como se ha mencionado, otro reto en el diagnóstico del asma es que posee una sintomatología inespecífica que con facilidad puede estar presente en otras entidades como el síndrome de disfunción de cuerdas vocales, las sibilancias inducidas por virus, aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, neumonitis de hipersensibilidad, entre muchos otros. Todas estas patologías tienen rasgos clínicos distintivos que requieren ser tenidos en cuenta para establecer un diagnóstico diferencial con asma.¹⁴ Estos diagnósticos pueden ser un reto para el médico y resultar indistinguibles para un paciente a quien se le realiza un cuestionario para evaluar la prevalencia del asma.^{15,16,17,18,19,20,21} En niños, el diagnóstico diferencial incluye otras patologías como fibrosis quística, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, alteraciones inmunológicas, discinesia ciliar, bronquitis bacteriana prolongada, aspiración recurrente, reflujo gastroesofágico, desórdenes traqueales o laríngeos, entre otras, en las cuales una detallada historia clínica sobre antecedentes perinatales, semiología de signos y síntomas y estudios radiológicos puede aportar claves para descartarlas antes de establecer el diagnóstico de asma.³

A pesar de las dificultades y la posible confusión cuando el diagnóstico de una enfermedad está basado solo en criterios subjetivos, varias guías, entre ellas la British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network, recomiendan criterios clínicos para el diagnóstico: tos, disnea, opresión torácica, sibilancias y obstrucción variable del flujo aéreo, que sustentan fuertemente este diagnóstico y resaltan la importancia de la hiperreactividad e inflamación de la vía aérea como componentes de la enfermedad. Adicionalmente se hace hincapié en que en los niños el diagnóstico se sustenta en la ausencia de un diagnóstico alternativo que explique los síntomas, como reflujo gastroesofágico, fibrosis



Artículos sobre prevalencia de asma en Latinoamérica				
Búsqueda en:		Criterios de selección		
Lilacs (1077)	Artículos originales	Prospectivos o de cohorte	> 1000 sujetos	Artículos incluidos
PubMed (1039)	316	172	13	13
1103*				

Figura 1. En el mapa de Latinoamérica se encuentra representado con colores los países con estudios de prevalencia registrados en Lilacs o PubMed, se reporta el número de artículos encontrados por país y los que cumplían los criterios de selección (cumple los criterios/número de artículos por país). En la tabla se registra la búsqueda y los criterios de selección (búsqueda en las bases hasta 17 de enero de 2017). *Entre Lilacs (1077) y PubMed (1039) se encontraron 2116 artículos, de los cuales 1013 se encontraban duplicados; quedaron 1103 artículos.

quística, discinesia ciliar, cuerpo extraño en vía aérea, infecciones, desórdenes laríngeos o traqueales, aspiración recurrente, etcétera.³ Por el contrario, la Guía española para el manejo del asma señala que el asma se debe sospechar ante estos síntomas y signos descritos, pero se considera que las infecciones virales más que un diagnóstico diferencial pueden actuar como detonantes y se hace énfasis en evaluar los antecedentes familiares y personales de atopia.

Otro punto que diferencia estas dos guías y resalta la dificultad de llegar a un criterio diagnóstico único es que en la guía española el diagnóstico se establece cuando se incorpora una prueba objetiva

de función pulmonar, preferiblemente la espirometría, en la que se demuestre la obstrucción variable del flujo aéreo espiratorio.⁴

En la Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007, del National Heart, Lung, and Blood Institute también se considera importante la demostración objetiva de la obstrucción del flujo aéreo y su reversibilidad, sin embargo, esto solo sustentaría el diagnóstico más no sería un factor indispensable.²² Algo similar se señala en la guía Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA),²³ en la que se aclara que el diagnóstico es clínico, pero, en lo po-

sible (más no es determinante) se debe realizar evaluaciones objetivas de la función pulmonar.

Como podemos observar, aunque las definiciones propuestas por las diversas guías convergen en varios puntos, las diferencias pueden llevar a diferentes criterios de evaluación para hacer el diagnóstico según la interpretación del médico y, por lo tanto, influir en la prevalencia reportada en los diferentes estudios.

Al evaluar el control del paciente y la gravedad de la enfermedad encontramos un panorama similar a la heterogeneidad presentada en el diagnóstico: el método más común para evaluar el control o la gravedad del asma es la aplicación de cuestionarios y escalas de puntuación que evalúan los síntomas del paciente, el impacto social y la función pulmonar. Sin embargo, la puntuación asignada a cada variable puede cambiar en los diferentes cuestionarios y también influir en la frecuencia final encontrada.

Se han propuesto otras medidas objetivas basadas en marcadores biológicos, que tienen la ventaja de ser más homogéneos y menos dependiente de los criterios subjetivos, pero aún son motivo de debate ya que los puntos de corte aún no han sido definidos.^{24,25,26}

Estudio ISAAC

Metodología

A la fecha, el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) ha sido el estudio internacional más grande sobre asma en niños; ha evaluado la prevalencia de síntomas no solo de asma, sino también de sus comorbilidades más frecuentes como rinitis y eccema en casi 2 millones de niños en 306 centros de 105 países.

El ISAAC consta de tres fases:

- *Fase 1:* se evaluó la prevalencia del asma usando un mismo cuestionario en diferentes países del mundo, previa validación de acuerdo con el idioma de cada país.^{27,28,29}
- *Fase 2:* se evaluaron los diferentes factores de riesgo que pudieran influir de alguna forma con dicha prevalencia.^{29,30}
- *Fase 3:* se evaluó nuevamente la prevalencia teniendo en cuenta los posibles cambios en el tiempo en centros y países que participaron en la fase 1.²⁹

Adicionalmente, en las fases 2 y 3 se incluyeron países que no habían participado en la fase 1.

Con guías estandarizadas, los cuestionarios fueron traducidos a 53 idiomas evaluando la reproducibilidad de las preguntas. El ISAAC involucró a dos grupos de edad: niños de 13-14 años de edad que autocompletaron el cuestionario y de 6-7 años, cuyos cuestionarios fueron dirigidos por los padres. Los participantes fueron seleccionados al azar de las escuelas cercanas a los centros de investigación participantes. De acuerdo con el grupo de edad, los cuestionarios tuvieron algunas diferencias, ya que el cuestionario de los niños 6-7 años fue más amplio que para los adolescentes. Los asistentes del estudio que podían ser médicos, estudiantes de medicina o personas fuera del ámbito médico previamente entrenadas verificaron la encuesta al momento de su realización y comprobando los datos demográficos y su correcto diligenciamiento. No estaba permitido a los asistentes del estudio modificar los datos anotados por los pacientes o sus padres y la información recolectada fue ingresada a la base de análisis tal como ellos la registraron.^{13,29}

El periodo entre las fases 1 y 3 fue de al menos de 5 años y la mayoría de los centros hicieron la reevaluación. La fase 3 se llevó a cabo entre el 2000-2003, teniendo en cuenta que la información se recogió en la misma época del año en la que se realizó la fase 1.

Ventajas y limitaciones del diseño

El diseño del estudio ISAAC tiene algunas ventajas y limitaciones: El uso de un mismo cuestionario validado en múltiples países permite obtener datos que pueden ser comparados de acuerdo con la región, país o ciudad del mundo donde se realizó de forma homogénea. La reevaluación del cuestionario (ISAAC fase 3) también permite conocer las tendencias y los comportamientos de la prevalencia e incidencia del asma en el tiempo, lo que hace posible establecer de forma confiable si hubo aumentos, disminuciones o se mantuvieron igual las tasas de prevalencia.

Fuera de las limitaciones propias de los estudios transversales por autorreporte, seleccionar las escuelas de acuerdo con su cercanía a los centros de investigación puede generar un sesgo de selección ya que en muchas ciudades solo se eligió un centro, el cual pudo estar ubicado en lugares donde las condiciones sociodemográficas no reflejan lo que ocurre en toda el área representada por el centro.

La explicación de cómo contestar los cuestionarios en ocasiones provino de personal entrenado que no pertenece al área de la salud, en otras escuelas se llevó a cabo mediante videos educativos y en otras, por médicos generales o especialistas. Esta heterogeneidad en quién y cómo se explicaba el instrumento puede llevar a importantes variaciones en cuanto a la comprensión de los niños y sus padres de cómo diligenciar el cuestionario y, por tanto, en sus respuestas.

Comparación del ISAAC y otros estudios latinoamericanos

Existen múltiples artículos provenientes del ISAAC sobre la prevalencia de síntomas de asma en diferentes poblaciones latinoamericanas; estos estudios muestran que la región de Latinoamérica presenta altas prevalencias de asma: en el grupo de edad de 6-7 años una media de 17.3 %, con un rango de 41-26.9 %; en el grupo de 13-14 años, 15.8 % con un rango de 5.5-28 %.^{9,28,31}

De la misma forma se han realizado otros estudios latinoamericanos usando el ISAAC y otras metodologías para evaluar la prevalencia de asma; a continuación compararemos los resultados encontrados en el ISAAC con los de estudios regionales de cada país (Figura 1).

El PURA (The Peru Urban *versus* Rural Asthma) fue un estudio cuyo objetivo principal fue obtener datos epidemiológicos sobre el asma en 2 áreas de Perú con diferente grado de urbanización: Lima (zona urbana) y la región de Tumbes (zona rural).³² Este estudio tuvo un diseño transversal y la población blanco fueron adolescentes de 13-15 años. En Lima se seleccionó aleatoriamente una muestra de niños de acuerdo con el censo de 2008 y en la región de Tumbes se hizo una invitación abierta para participar. Solo se aceptó un adolescente por hogar que cumpliera con los criterios de selección, excluyendo los pacientes con diagnósticos respiratorios que pudieran ocasionar confusión. Fueron incluidos 1441 pacientes, encontrando una prevalencia de asma de 12 % en Lima y 3 % en la región de Tumbes, y de estos, 5 y 14 % fueron clasificados con asma grave persistente, respectivamente. En el estudio ISAAC realizado en 2003 en Lima se encontró una prevalencia de asma de 19.6 %.

Los datos anteriores muestran 2 resultados interesantes: por un lado, la prevalencia de asma en

la zona rural de Perú es notablemente inferior a la encontrada en la zona urbana, lo cual concuerda con estudios previos realizados en países europeos; por otro lado, la diferencia en la prevalencia de asma encontrada entre los estudios ISAAC y PURA en Lima puede deberse a varias posibilidades como cambios ambientales que repercuten en la prevalencia de asma o influencia de la metodología empleada en cada estudio: mientras que el PURA evaluó la función pulmonar de forma rutinaria para el diagnóstico de asma, el ISAAC se basó solo en el cuestionario, lo que podría indicar una posible sobreestimación del asma en el ISAAC o una subestimación en el PURA.

La influencia de los factores ambientales también fue analizada por Rodríguez *et al.* entre 2005 y 2008, en Esmeraldas, Ecuador. Ese estudio ecológico evaluó el proceso de urbanización en comunidades del noreste de Ecuador; incluyó 59 comunidades con población predominantemente afroecuatoriana con edades entre 7 y 15 años. Con cuestionarios validados por el ISAAC fase 2 se encontró una prevalencia general de asma de 10.1 %, con un amplio rango entre las comunidades que iba de 0 a 31.4 %, así como una correlación significativa entre la prevalencia del asma y las condiciones socioeconómicas, el estilo de vida y índice de urbanización. Al comparar estos resultados con lo reportado previamente por el ISAAC fases 1 y 2 en Ecuador, la prevalencia en Guayaquil fue mayor a la informada en el estudio de Esmeraldas al noreste de ese país, probablemente debido a las diferencias geográficas entre las zonas, ya que incluso entre las ciudades del noreste del Ecuador hubo gran variación en las prevalencias.

Teniendo en cuenta la comparación realizada en Perú, donde también el estudio ISAAC tuvo una prevalencia mayor a lo reportada en el PURA, otra posible explicación es que la metodología del ISAAC puede llevar a una leve sobreestimación de la prevalencia. En el estudio de Esmeraldas, los autores concluyeron que los datos obtenidos apoyan la hipótesis de que el proceso de urbanización en comunidades transicionales de países en desarrollo incrementa la prevalencia del asma, resultado similar a las conclusiones obtenidas en el ISAAC fase 2.³³

En un estudio de cohorte prospectivo desde el nacimiento realizado en Pelotas, Brasil, que inició en 1993 y cuyo propósito era evaluar factores de riesgo para sibilancia en la adolescencia, se aplicó

el cuestionario ISAAC en diferentes periodos de la vida de los integrantes de la cohorte y se realizaron mediciones antropométricas. Esta investigación incluyó 5249 infantes nacidos en 1993, con una reevaluación de los cuestionarios a los 4 años (1273 participantes) y a los 11-12 años (4425 participantes). Se encontró sibilancia al menos una vez en la vida en 43.7 % de los participantes y sibilancia actual en 13.5 % (IC 95 %, 12.4-14.5 %).³⁴ Además, se identificó como factor de riesgo para sibilancia a los 11 años el tabaquismo materno e historia actual o antecedente de sibilancias en las madres,³⁵ factores de riesgo registrados también en el ISAAC fase 2.³⁶

Otro estudio en Brasil, realizado por Reis *et al.*, en la ciudad de Salvador, incluyó a niños menores de 4 años; en él se evaluó la presencia de sibilancias e identificaron los factores de riesgo asociados, para ello se utilizó una metodología similar a de los estudios reseñados y se incluyó el registro estandarizado de presencia de sibilancias en los últimos 12 meses, información sociodemográfica y epidemiológica. La muestra tuvo en cuenta 1534 niños que vivían en los vecindarios de Salvador. Los investigadores observaron un descenso anual en la prevalencia de asma con el aumento de la edad: al primer, segundo, tercer y cuarto año de vida se observaron frecuencias de sibilancias de 23, 41, 34 y 37 %, respectivamente. Como principales factores de riesgo para la persistencia de síntomas en el tiempo, en congruencia con el ISAAC, se observó enfermedad atópica en la madre, tabaquismo en el hogar y bajo peso al nacimiento³⁷ entre los menores de 4 años, siendo en esta edad de 37 %. Estos resultados coinciden con otros que muestran alta prevalencia de sibilancias antes de los 3 años, con un descenso posterior a esta edad, ya que de acuerdo con el ISAAC a los 6 años la prevalencia en esta ciudad fue de 24 % y en el grupo de 13-14 años de edad fue de aproximadamente 14 %, identificando los antecedentes de asma en la madre y la atopia en el paciente como principales factores de riesgos para la persistencia de los síntomas.³⁶

Respecto a la prevalencia en diferentes ciudades de México, en Hermosillo se seleccionaron aleatoriamente 8 escuelas, de las cuales aceptaron participar 1489 escolares, con una edad promedio de 9.1 años. A la pregunta ¿alguna vez ha tenido asma?, 9.5 % respondió afirmativamente; la pregunta ¿en los últimos 12 meses le ha silbado el pecho durante o después de hacer ejercicio? indicó una prevalencia

de 8.7 %, lo que refleja resultados similares. Es importante señalar que 60 % de los pacientes asmáticos negaba síntomas con ejercicio mientras que 60 % de los pacientes con síntomas durante el ejercicio negaba diagnóstico de asma.

Esta aparente contradicción puede deberse a que los pacientes con exacerbaciones frecuentes de asma tal vez están menos motivados a hacer ejercicio para prevenir exacerbaciones, en tanto quienes no tienen síntomas continuos están más motivados a realizar actividad física y, en consecuencia, pueden presentar síntomas durante su realización.³⁸

De acuerdo con los resultados de ISAAC fase 3, la prevalencia de asma en 6 ciudades de México osciló entre 5 y 14 %, en ubicaciones con condiciones geográficas muy diferentes, lo que explicaría la amplia fluctuación. En la Ciudad de México³⁹ se evaluó la prevalencia y la gravedad del asma en niños y adolescentes que vivían en el norte de la urbe y se compararon con las de otras ciudades latinoamericanas y de la región. Este estudio utilizó el cuestionario del ISAAC en español. Se completaron 3211 cuestionarios en el grupo de 6-7 años de edad y 3899 en el grupo de 13-14 años. La prevalencia fue de 6.8 % para la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses y de 4.5 % para el diagnóstico de asma, con mayor frecuencia en el sexo masculino; respecto a la gravedad de la enfermedad, se encontró una distribución similar en ambos sexos.³⁹ Otros análisis en la Ciudad de México usando el cuestionario ISAAC han registrado prevalencias similares, bajas en comparación con otras áreas de México y Latinoamérica, lo que llama la atención teniendo en cuenta que ciudad México es considerada una de las ciudades con mayor índice de contaminación del aire en el mundo.

En Colombia, Denis *et al.* investigaron 6 ciudades distribuidas en todo el país; su objetivo principal fue evaluar la prevalencia de asma y otras condiciones alérgicas, cuantificar costos para el paciente y su familia, además de la frecuencia de atopia. La fortaleza del estudio estribó en que el diagnóstico de asma se hizo por autorreporte y por diagnóstico médico en más de 5000 niños; adicionalmente, al momento se ha realizado dos fases metodológicamente similares, una en 2004 y otra comparativa en 2009. Se utilizó el cuestionario validado del ISAAC y se agregaron preguntas sobre ausentismo escolar y laboral, así como costos personales asociados. En la primera fase, el autorreporte de asma fue de aproxi-

madamente 20 % y de 10 % por diagnóstico médico, con intervalo entre 5 y 18 % entre las ciudades. En la segunda fase se observó un leve incremento de 24 % en autorreporte y 12 % en diagnóstico médico con intervalo de 10 y 13 %, mostrando una relativa meseta en el tiempo.

Estos resultados son semejantes a los encontrados en ISAAC fase 3 (8-13 %), que incorporó 3 ciudades incluidas en el estudio de Dennis *et al.*,^{5,40} y resaltan la importancia y las discrepancias en cuanto a las prevalencias por cuestionarios diligenciados por los pacientes o guiados por un médico.

Conclusiones

El asma es una enfermedad crónica no transmisible, multifactorial, influida por la genética, medio ambiente y factores sociales. Por lo tanto, es entendible que no sea sencillo diagnosticarla y que exista sobrediagnóstico o infrarregistro en los estudios de prevalencia. Después de una búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase y Ebsco observamos que la mayoría de los estudios que evalúan la prevalencia de síntomas de asma en las diferentes poblaciones latinoamericanas adoptan el cuestionario propuesto por el ISAAC o una metodología similar. Sin embargo, cambios en la metodología, como la dirección del cuestionario por el médico o el propio paciente, se reflejaron en cambios significativos en las prevalencias encontradas, incluso en una misma población. Adicionalmente, hubo variaciones en el tiempo en una misma comunidad, incluso con periodos inferiores a 10 años, lo que aumentó la prevalencia de la enfermedad, si bien en algunas ciudades se observó reducción, fluctuaciones atribuibles a cambios en los factores ambientales.

Hay investigaciones que cuentan con un interesante enfoque: además de la encuesta estandarizada del ISAAC, entre sus evaluaciones incluyen espirometría, evaluación de la atopia, IgE o pruebas gené-

ticas; los resultados indican que en Latinoamérica, la gravedad del asma es predominantemente leve a moderada, pero 20 % de los pacientes sufre asma severa, que el principal fenotipo es el atópico (60 a 80 %) y que están involucrados factores ambientales como antecedente materno de asma, exposición al cigarrillo y bajo ingreso económico.

Es de anotar que casi todos los estudios citados basan su metodología en cuestionarios dirigidos a responder preguntas tan ambiguas como si el niño alguna vez ha tenido sibilancias o asma, sin lograr precisar la definición de la enfermedad, lo que en última instancia puede llevar a sobreestimación de la patología en cuestión, omitiendo otros diagnósticos diferenciales que cursan también con sibilancias en la población pediátrica.

A pesar de estas limitaciones, los resultados de los estudios que emplearon ISAAC son similares a los obtenidos en otros análisis de prevalencia, además se logró identificar homogeneidad en las prevalencias en algunas poblaciones y resultados reproducibles. De tal forma, esta metodología se considera una forma válida para obtener datos de prevalencia en muestras poblaciones grandes, si bien está sujeta a cierta imprecisión.

Concluimos que la prevalencia del asma en las diferentes regiones de Latinoamérica varía conforma a las condiciones medioambientales y demográficas y que el cuestionario ISAAC es útil para evaluar esta prevalencia y comparar los datos entre las diferentes regiones.

Si bien se dispone de datos muy importantes de prevalencia de la enfermedad en varios países latinoamericanos, faltan investigaciones en muchas regiones de este territorio donde se evalúe la prevalencia de la enfermedad, la gravedad de la misma y los factores de riesgo asociados, con miras a intervenir de forma más temprana en los sujetos con alto riesgo.

Referencias

1. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murph A, Litonjua AA, Himes BA, et al. Genomewide Association Between GLCC11 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med.* 2011;365:1173-1183. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0911353>
2. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: Epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ.* 2009; 181(9):E181-E190. DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080612>
3. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. UK; 2014. p. 11-75. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/>

4. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. España: Comité Ejecutivo de la GEMA; 2015.
5. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-17>
6. García E, Aristizabal G, Vasquez C, Rodríguez-Martínez CE, Sarmiento OL, Satizabal CL. Prevalence of and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6-7 and 13-14 yr old in Bogotá, Colombia. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(4):307-314. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00650.x>
7. McNeill G, Tagiyeva N, Aucott L, Russell G, Helms PJ. Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in pre-pubertal children: A 40-year perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(6):506-512. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3016.2009.01057.x>
8. Solé D, Filho NAR, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: Nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(1):30-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.05.002>
9. Mallo J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001>
10. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) Study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(1):32-39. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61707-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61707-3)
11. Caudri D, Savenije OEM, Smit HA, Postma DS, Koppelman GH, Wijga AH, et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(12):1395-1405. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12173>
12. Mathur SK, Viswanathan RK. Relevance of allergy in adult asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(5):437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-014-0437-5>
13. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW; ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(1):10-16. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtd/2005/00000009/00000001/art00003>
14. Virchow JC. Diagnostic challenges of adult asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(1):38-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000232>
15. Cartier A, Sastre J. Clinical assessment of occupational asthma and its differential diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(4):717-728. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2011.07.005>
16. El-Gamal YM, El-Sayed SS. Wheezing in infancy. *World Allergy Organ J.* 2011;4(5):85-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e318216b41>
17. Knutsen AP. Allergic aspects of aspergillosis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2013;7(4):334-344. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12281-013-0153-y>
18. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma—chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):531-545. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.052>
19. Patterson KC, Strek ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis clinical features and outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(4):362-370. DOI: <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201303-069FR>
20. Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med.* 2012;33(1):151-163. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.12.004>
21. Burgel PR, Bergeron A, de Blic J, Bonniaud P, Bourdin A, Chanez P, et al. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: An overview. *Eur Respir Rev.* 2013;22(128):131-147. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00001313>
22. National Asthma Education and Prevention. Program Expert Panel Report 3 : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5 Suppl):S94-S138.

23. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. Global strategy for asthma management and prevention. *Glob Initial Asthma*. 2015;1-148.
24. Leung TF, Ko FWS, Wong GWK. Recent advances in asthma biomarker research. *Ther Adv Respir Dis*. 2013;7(5):297-308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1753465813496863>
25. Brisk R, Heaney LG. Asthma control and exacerbations: Two different sides of the same coin. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(1):32-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000222>
26. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: The Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(3):191-197.
27. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-491. doi:10.1183/09031936.95.08030483.
28. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):439-444.
29. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW; ISAAC Steering Committee. Phase Three Manual Allergies, International Study of Asthma and; 2000. New Zealand: ISAAC International Data Centre; 2000. Disponible en: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethreemanual.pdf>
30. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell EA, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758-766.
31. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. 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(1):476-483. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.106609>
32. Robinson CL, Baumann LM, Gilman RH, Romero K, Combe JM, Cabrera, et al. The Peru Urban versus Rural Asthma (PURA) Study: Methods and baseline quality control data from a cross-sectional investigation into the prevalence, severity, genetics, immunology and environmental factors affecting asthma in adolescence in Peru. *BMJ Open*. 2012;2(1):1-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000421>
33. Rodriguez A, Vaca M, Oviedo G, Erazo S, Chico ME, Teles C, et al. Urbanisation is associated with prevalence of childhood asthma in diverse, small rural communities in Ecuador. *Thorax*. 2011;66(12):1043-1050. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200225>
34. Muiño A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. [Wheezing phenotypes from birth to adolescence: A cohort study in Pelotas, Brazil, 1993-2004]. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):347-355.
35. Menezes AM, Hallal PC, Muiño A, Chatkin M, Araújo CL, Barros FC. Risk factors for wheezing in early adolescence: A prospective birth cohort study in Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(5):427-431. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60756-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60756-9)
36. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WO, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):565-574.
37. Reis GG, Miranda VM, Cardoso MRA, Solé D, Barral A, Nascimento-Carvalho C. Prevalence and risk factors for wheezing in Salvador, Brazil: A population-based study. *Q J Med*. 2015;108(3):213-218. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcu194>
38. Mendoza-Mendoza A, Romero-Cancio JA, Peña-Rios HD, Vargas MH. Prevalencia de asma en niños escolares de la ciudad mexicana de Hermosillo. *Gac Med Mex*. 2001;137(2):397-401.
39. Del-Río-Navarro B, Del Río-Chivardi JM, Berber A, Sienra-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(4):334-340. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2006.27.2880>
40. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(6):568-574.



Mediators of inflammatory response in asthma and its association with obesity

Mediadores de la respuesta inflamatoria en asma y su relación con obesidad

Gustavo Galicia-Negrete,¹ Ramcés Falfán-Valencia¹

Abstract

There is an increase in the prevalence of asthma and obesity, constituting a public health problem at national and global levels. The association between the two pathologies has not been clearly determined; however, a certain synergy has been proposed, which leads to more severe bronchospasms, longer recovery time, and more prolonged use of medications in obese asthmatic patients. The discovery of leptin, an adipokine that is directly related to the amount of total body fat and the production of proinflammatory cytokines, has generated greater interest in white adipose tissue. Our objective was to describe the possible mechanisms involved and the association between obesity and asthma. A bibliographic search was conducted in the scientific literature using the National Biotechnology Information Center (NCBI) database of the USA as a search tool; keywords used were: asthma, leptin, obesity and inflammation. There are numerous clinical and experimental studies that explore the role of obesity as an inflammatory entity in asthma, some of which have evaluated the role of “shared” genetic polymorphisms in both pathologies. Apparently, the interaction between asthma and obesity is complex, there are mechanisms that link both pathologies, these can influence the improvement or exacerbation of symptoms.

Keywords: Asthma; Inflammation; Leptin; Obesity

Este artículo debe citarse como: Galicia-Negrete G, Falfán-Valencia R. Mediadores de la respuesta inflamatoria en asma y su relación con obesidad Rev Alerg Mex. 2017;64(2):198-205

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Unidad de Investigación, Laboratorio HLA. Ciudad de México, México

Correspondencia: Ramcés Falfán-Valencia.
dcb_rfalfanv@hotmail.com

Recibido: 2017-02-10
Aceptado: 2017-03-09

Resumen

El incremento en la prevalencia de asma y obesidad constituye un problema de salud pública en los ámbitos nacional y mundial. Se ha propuesto una sinergia entre estas patologías que genera broncoespasmos más severos, mayor tiempo de recuperación y uso de medicamentos por un lapso más prolongado en los pacientes asmáticos con obesidad. El descubrimiento de la leptina, relacionada directamente con la cantidad de grasa corporal total y la producción de citocinas proinflamatorias ha generado mayor interés en el tejido adiposo blanco. El objetivo de esta investigación fue describir la asociación entre obesidad, asma y los mecanismos fisiopatológicos involucrados. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la literatura científica empleando el Centro Nacional de Información sobre Biotecnología (NCBI) de Estados Unidos como herramienta de búsqueda; las palabras claves utilizadas fueron asma, leptina, obesidad e inflamación. Numerosos estudios clínicos y experimentales exploran la participación de la obesidad como una entidad inflamatoria en el asma; algunos han evaluado el papel de polimorfismos genéticos “compartidos” por ambas patologías. Al parecer, existen mecanismos comunes a ambas patologías que pueden influir en la exacerbación de los síntomas del asma en pacientes con obesidad.

Palabras clave: Asma; Inflamación; Leptina; Obesidad

Abreviaturas y siglas

BIE, broncoespasmo inducido por el ejercicio
CVF, capacidad vital forzada
GINA, Global Initiative for Asthma
IMC, índice de masa corporal
INF- γ , interferón gamma

PCR, proteína C reactiva
TAB, tejido adiposo blanco
TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa
UCI, unidad de cuidados intensivos
VEF₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Antecedentes

De acuerdo con la Global Initiative for Asthma (GINA), el asma se define por sus características clínicas, fisiológicas y patológicas como “una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la cual diversas células y elementos celulares desempeñan un papel importante. La inflamación crónica induce un aumento en la hiperreactividad de la vía aérea que provoca episodios recurrentes de disnea, sibilancias y tos, particularmente por la noche o la mañana. Estos episodios se asocian generalmente con obstrucción extensa y variable del flujo aéreo pulmonar, a menudo reversible espontáneamente o con tratamiento”¹.

El asma es uno de los principales problemas de salud en el mundo; en las últimas 4 décadas se ha producido aumento en su prevalencia, morbilidad y mortalidad asociadas. Se calcula que aproximadamente 300 millones de personas en todo el orbe la padecen.

La frecuencia por sexo demuestra que es casi 2 veces mayor en los varones antes de los 14 años de

edad y disminuye conforme la edad aumenta; en los adultos es mayor en las mujeres.²

Los factores de riesgo para el desarrollo de asma incluyen factores genéticos y ambientales, no obstante, se reconoce que si bien el antecedente familiar de asma es común, no es suficiente ni necesario para el desarrollo de la enfermedad.³

Obesidad en crisis asmáticas

La prevalencia de asma y obesidad ha aumentado en forma considerable y paralela en varios países durante las últimas 2 décadas. Los pacientes con obesidad que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por crisis asmática requieren mayor estancia hospitalaria en comparación con los pacientes con asma pero sin obesidad cuya gravedad del broncoespasmo al ingreso es similar, además de recibir un tratamiento más prolongado con oxígeno suplementario, betaagonistas y esteroides por vía intravenosa y requerir un periodo más largo para su recuperación.⁴

Mecanismos biológicos relacionados

La relación entre asma y obesidad no está bien establecida, pero existen factores posiblemente relacionados como la dieta y la actividad física, cambios mecánicos derivados de la obesidad, trastornos hormonales, activación de regiones genéticas específicas y alteraciones en el sistema inmunológico.

Influencia de la dieta y actividad física

Numerosos factores dietéticos tiene relación con la prevalencia del asma en niños y adultos; los antioxidantes (vitaminas A, C y E), riboflavina y piridoxina pueden tener un efecto benéfico al aumentar la función inmunológica, reducir los síntomas de asma y mejorar la función pulmonar. Se ha observado que los antioxidantes son la primera línea de defensa contra los radicales libres, capaces de dañar los componentes celulares y contribuir a la inflamación.

El consumo frecuente de frutas, verduras, pescados, mariscos, oleaginosas, queso y crema, al igual que la realización de actividad física han demostrado un efecto protector contra el desarrollo de sibilancias; por el contrario, el consumo frecuente de comida rápida y golosinas y el sedentarismo elevan la probabilidad de presentarlas. El efecto protector de las frutas y verduras se debe probablemente a su alto contenido de antioxidantes; las vitaminas E y C (abundante en el líquido extracelular pulmonar) representan una de las principales defensas del cuerpo contra la oxidación. De igual manera, el betacaroteno, precursor de la vitamina A, acumulado en las membranas tisulares, genera aniones superóxido, los cuales reaccionan con la peroxidación de los radicales libres.

En cuanto a las oleaginosas (nuez, almendra, cacahuate y avellana) se ha observado que aportan al organismo grasas de origen vegetal y son la principal fuente de vitamina E; además, interactúan con radicales libres solubles en lípidos de la membrana celular, con lo que mantienen la integridad de esta y confieren protección a la célula ante la presencia de compuestos tóxicos, metales pesados, drogas y radicales libres. De igual forma, inducen la proliferación de células de defensa y aumentan la respuesta celular ante algún daño o infección.^{5,6}

Efectos de la obesidad en la mecánica respiratoria

Los efectos mecánicos de la obesidad sobre el aparato respiratorio parecen ser los más fáciles de explicar y comprender. La obesidad produce disminución

de la capacidad residual funcional y del volumen corriente, cambios que reducen el estiramiento del músculo liso. La habilidad para responder al estrés fisiológico como el ejercicio se obstaculiza por el pequeño volumen corriente, lo que altera la contracción del músculo liso y empeora la función pulmonar.

Otro efecto mecánico de la obesidad, identificado principalmente en adultos, es el reflujo gastroesofágico, ya que cuando el ácido gástrico tiene contacto directo con la vía aérea origina broncoconstricción debido a la microaspiración o al reflejo vagal.⁷

López *et al.* demostraron que los pacientes con asma y obesidad no tienen un mayor riesgo de desarrollar broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE), comparados con sujetos con asma y sin obesidad (50 % y 38 %, respectivamente). Sin embargo, el porcentaje de disminución máxima del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y el tiempo de recuperación fueron significativamente mayores en los primeros.⁸ Por lo anterior se deduce que el sobrepeso no aumenta la prevalencia de BIE, pero sí la severidad de este y retrasa la recuperación de los pacientes.

Existen informes y ensayos clínicos que demuestran que en pacientes con obesidad y asma, la pérdida de peso, ya sea por dieta o cirugía, mejora los síntomas y la función pulmonar, aumentando la capacidad vital forzada (CVF) y el VEF₁; la pérdida de peso también disminuye la necesidad de medicamentos de rescate y la gravedad de las exacerbaciones, así como la morbilidad, mejorando el estado de salud en general.^{9,10}

Influencia hormonal

Diversos estudios muestran que el efecto de la obesidad sobre el asma ocurre principalmente en las mujeres. La enzima aromatasa del tejido adiposo es responsable de convertir los andrógenos en estrógenos. Por otra parte, la obesidad se relaciona con mayor producción de estrógenos, lo cual se asocia con menarca precoz en mujeres y pubertad retardada en hombres.^{5,11} La asociación entre asma y obesidad parece ser más frecuente en mujeres que en hombres. Camargo *et al.* demostraron que las mujeres que ganan peso después de los 18 años de edad tienen un riesgo mayor de desarrollar asma.¹²

Los datos anteriores indican que las hormonas femeninas pudieran estar involucradas en la relación

del asma con la obesidad. Dado que se ha descrito que la menarca se produce de forma temprana en las niñas con obesidad o sobrepeso, es razonable sugerir que la activación temprana de la hormona responsable de los procesos de iniciación de la pubertad está involucrada y estos mismos procesos podrían explicar el aumento en la incidencia de asma en las niñas prepuberales que aumentan de peso hasta llegar a la obesidad.

Participación de genes asociados en común

Existen diversos mecanismos mediante los cuales los genes pueden influir en el asma y la obesidad. Los estudios genéticos muestran la presencia de genes candidatos asociados con la obesidad y el asma. Además, existen genes de la obesidad en regiones cromosómicas que se han relacionado con asma, particularmente en los cromosomas 5q, 6p, 11q y 12q; la proximidad pudiera indicar mayor posibilidad para la herencia simultánea de estos dos rasgos. Más aún, los genes involucrados en la obesidad pueden codificar proteínas que influyen directamente sobre el estado del asma, como sucede con las citocinas.

El cromosoma 5 alberga los genes *ADRB2* y *NR3C1*. El gen *ADRB2* codifica para el receptor β 2-adrenérgico, que tiene influencia en la actividad del sistema nervioso simpático. En la obesidad y síndrome metabólico participa en la regulación del balance energético mediante la termogénesis, efecto llevado a cabo principalmente por la estimulación de las catecolaminas a los receptores β 2 y β 3-adrenérgicos. Algunos polimorfismos en los genes de estos receptores han sido relacionados con alteraciones en la función de estos y, por lo tanto, con la modificación en la respuesta a las catecolaminas.^{13,14} Por otro lado, estos receptores son importantes para el control del tono de la vía aérea y se han encontrado polimorfismos asociados con la disminución del tiempo de respuesta al tratamiento con betaagonistas.¹⁵

Otro gen en esta área del cromosoma es *NR3C1*, que codifica para el receptor de glucocorticoides, involucrado en la modulación inflamatoria y respuesta al tratamiento del asma y la obesidad. Existen algunas modificaciones estructurales del gen; en este caso se ha descrito específicamente el polimorfismo rs56149945, que también se han relacionado con aumento en el índice de masa corporal (IMC) y la psicología alimentaria.¹⁶

En el cromosoma 6 se localizan los genes del sistema HLA, clases I y II, así como el del factor de

necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$), cuyo gen (*TNF*) se encuentra ubicado en la banda cromosómica 6p21.3. Esta última es una potente citocina proinflamatoria secretada principalmente por macrófagos y se encuentra involucrada en diversos procesos biológicos (proliferación y diferenciación celular, coagulación, etcétera) y enfermedades (autoinmunes, resistencia a la insulina y neoplasias, entre otras) e inflamación de las vías aéreas, que repercute en la respuesta inmune e inflamatoria del asma y la obesidad. Los niveles séricos de esta citocina se han relacionado con el polimorfismo rs1800629 del gen *TNF* en pacientes con obesidad (razón de momios 2.4) y asma.^{17,18}

En el brazo largo del cromosoma 11 (banda 11q13) se encuentran los genes codificantes para las proteínas UCP2-UCP3, que influyen en el metabolismo basal, regulación del peso corporal y homeostasis de la glucosa; la presencia de algunos haplotipos (rs591758, rs668514, rs647126, rs1800006) ha sido relacionada significativamente con mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus, principalmente en mujeres caucásicas con sobrepeso.¹⁹ Además, el brazo largo del cromosoma 12 contiene genes para citocinas inflamatorias relacionadas con el asma (*IFNG*, *LTA4H*, *NOS1*) y la obesidad (*STAT6*, *IGFI*) (Figura 1).²⁰

Inflamación en asma y obesidad

La obesidad cursa con aumento de leptina en la circulación, que se correlaciona con el porcentaje de grasa corporal total, la cual puede estimular la pro-

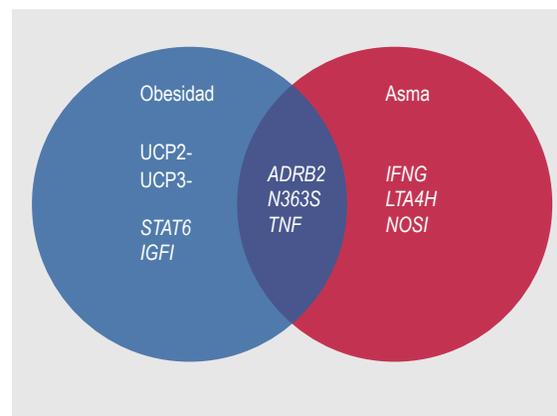


Figura 1. Genes compartidos en la fisiopatología de la obesidad y el asma.

ducción de mediadores proinflamatorios a partir del tejido adiposo, como TNF- α , interleucina 6 (IL-6) e interferón gamma (INF- γ).²¹

Se ha propuesto que existe la posibilidad de que la leptina, relacionada con la estimulación en la producción de citocinas proinflamatorias, participe como un mecanismo regulador del asma.

El interés científico en la biología del tejido adiposo blanco (TAB) se ha incrementado a partir de la descripción de los efectos de la leptina y de la identificación de las adipocinas, un grupo de citocinas que promueven la presencia e incremento de la severidad de las enfermedades inflamatorias.

Actualmente se ha identificado que el TAB produce más de 50 factores con actividad similar a la de las citocinas. Las adipocinas utilizan mecanismos de acción endocrinos, paracrinos, autocrinos y yuxtacrinos e intervienen en una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluidas la inmunidad y la inflamación.

La obesidad se define como una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado que se asocia con inflamación sistémica originada principalmente por el tejido adiposo que secreta adipocinas, las cuales dirigen el movimiento de los leucocitos circulantes a los sitios de inflamación o lesión por quimiotaxis.

Se ha demostrado que la leptina es un factor quimiotáctico para los eosinófilos, que participan en la respuesta asmática tardía,²² además de activar la producción y secreción de mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-6 y proteína C reactiva (PCR).^{23,24}

El tejido adiposo de los pacientes con obesidad se caracteriza por infiltración de macrófagos (determinada por aumento de la expresión de ARNm de CD68, un marcador específico de macrófagos) y producción de mediadores inflamatorios.²⁵

La leptina es una hormona peptídica no glucosilada de 16 kDa, constituida por 146 aminoácidos,

que se produce a partir de un precursor de 167 aminoácidos; los primeros 21 se separan dando lugar a la forma activa que posee una estructura terciaria en un conjunto de 4 hélices similar a las citocinas clase 1, codificada por el gen *LEP* que pertenece a la familia de citocinas clase 1.²⁶ Es producida principalmente por los adipocitos y sus concentraciones séricas están relacionadas con la masa del TAB, disminuye la ingesta de comida, aumenta el consumo energético por medio de la inducción de factores anorexigénicos e influye en la modulación de monocitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos, linfocitos y células dendríticas.²⁷

Por lo tanto, la leptina se podría considerar como una hormona semejante a las citocinas con acciones pleiotrópicas, ejerce sus funciones biológicas tras la unión con sus receptores (OB-R), codificados por el gen *LEPR* de la superfamilia de citocinas clase 1.²⁵ Los receptores para esta proteína se han identificado en diferentes tejidos, aunque sus concentraciones más altas se encuentran en el pulmón.²⁸

La leptina muestra similitudes estructurales con la familia de las citocinas y su receptor (OB-R) es una proteína de membrana que pertenece a la familia gp130, clase 1 de la familia de citocinas, cuyos efectos neuroendocrinos (actúa sobre el hipotálamo como un indicador de saciedad e incrementa el metabolismo basal y el gasto energético) modifican la sensibilidad a la insulina en músculo e hígado. El gen *LEP* codifica para la leptina y en los humanos se ha localizado en el cromosoma 7 (q31.33); está constituido por 3 exones y 2 intrones (Figura 2).²⁹

Se ha descrito una correlación entre las concentraciones elevadas de leptina y aumento en la expresión y liberación de INF- γ por las células periféricas mononucleares (respuesta Th1).³⁰

Diversos factores pueden afectar los niveles séricos de la leptina: son relativamente bajos en la

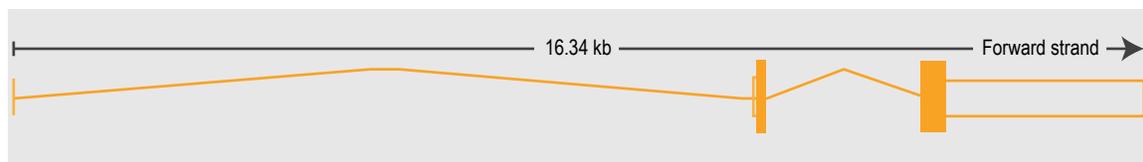


Figura 2. El gen *LEP* mide 20 Kb y contiene 3 exones y 2 intrones. Imagen esquemática del gen *LEP*, las cajas en color marrón representan los exones, la línea el intrón, la flecha indica el sentido de la transcripción.

Fuente: <http://www.ensembl.org>

niñez pero aumentan gradualmente con la edad en ambos sexos y con el inicio de la pubertad se incrementan en las niñas y se reducen en los niños, de forma similar a lo que ocurre con el asma. También se ha registrado que permanecen constantes de las 10 a 18 horas del día, con incremento nocturno y concentraciones máximas entre las 22 y 2 horas del día,³¹ lo que podría asociarse con la presencia de las crisis asmáticas durante la noche o madrugada.

Se ha demostrado asociación entre leptina, TNF- α , IL-6, IL-1 y PCR en los pacientes con obesidad.³² Además, IL-6 y TNF- α se han encontrado expresados en los adipocitos y se correlacionan con la grasa corporal total.

Si bien se conoce que en el asma las interleucinas IL-4 e IL-5 son mediadores importantes en la inflamación, existe escasa información acerca del papel de la leptina en esta enfermedad, en la cual también se ha demostrado incremento de la actividad de IL-1 asociado con la producción de IL-5 inducida por los linfocitos CD4.

En el asma las concentraciones séricas de TNF- α están aumentadas y con la exposición a los alérgenos se incrementan aún más. A su vez, el TNF- α aumenta el RNAm de IL-4; mientras que la producción de IL-4 disminuye la producción de TNF- α , también se incrementa la producción de IL-5 por las células epiteliales de los bronquios.

La producción de IL-6 se encuentra incrementada en el asma y se ha asociado con la estimulación de histamina, IL-4, TNF- α e IL-1; en modelos animales se ha demostrado que causa fibrosis subepitelial y puede ser un modulador clave en la remodelación de la vía aérea en el asma.³³

La mayoría de los estudios sugieren que la obesidad aumenta la gravedad clínica del asma y disminuye la calidad de vida de los pacientes asmáticos. Los niveles elevados de la PCR en suero están asociados con el aumento en la gravedad del asma, por lo que se considera que la inflamación inducida por la obesidad puede contribuir a mayor gravedad de la enfermedad.³⁴

Michelson *et al.* midieron los niveles séricos de PCR en pacientes con asma durante las exacerbaciones y remisión de la crisis: encontraron niveles elevados asociados con obesidad ($p < 0.001$) y severidad del asma, además de que existe descenso de los niveles de PCR más acentuado en los pacientes con IMC normal en comparación con los pacientes con obesi-

dad, lo que sugiere que la gravedad de la crisis asmática aumenta a mayores niveles séricos de PCR.²⁴

Mai *et al.* encontraron que en los pacientes con asma y sobrepeso, las concentraciones séricas de leptina eran del doble, en comparación con el grupo control de pacientes con asma pero sin sobrepeso. Además, el IFN- γ fue detectado con mayor frecuencia en los pacientes obesos en comparación con los que no tienen sobrepeso (61 y 12 %, respectivamente, $p < 0.001$).^{33,34}

Conclusiones

La interacción entre asma y obesidad es compleja pues existen numerosos mecanismos que relacionan ambas patologías y pueden influir en la mejoría o exacerbación de los síntomas.

Cabe destacar la frecuente relación entre asma, obesidad y niveles de leptina sérica, principalmente en mujeres después de la pubertad; este aspecto es fundamental si se considera que las mujeres tienen mayor proporción de grasa corporal total en comparación con los varones, lo cual pudiera correlacionarse con el aumento en la incidencia del asma en las mujeres después de la pubertad.

Otro hecho que se debe tomar en consideración es el aumento de la gravedad de los broncoespasmos, el mayor requerimiento de medicamentos y la necesidad de atención hospitalaria prolongada en pacientes con mayor IMC, quizá por la sinergia que se produce entre los mecanismos proinflamatorios de ambas enfermedades.

El aumento en paralelo de la prevalencia de estas dos enfermedades en las últimas décadas probablemente pueda explicarse por la interacción y cercanía que tienen algunos genes relacionados con ambas patologías, que pudieran estar en alto desequilibrio de ligamiento (o segregándose juntos en una misma población).

Por lo anterior, es importante tener en cuenta la dieta, el peso y la actividad física en la evaluación y tratamiento de los pacientes en los que coexisten ambas patologías.

Resulta deseable que en futuras investigaciones en torno al asma se tome en consideración la participación de factores moleculares relacionados con la obesidad, como los marcadores genéticos de susceptibilidad o mayor gravedad, los entornos ambientales (sociales) desfavorables y la herencia, entre otros.

Referencias

1. Global Initiative for Asthma. [Sitio web]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2016). USA: GINA; 2016. Disponible en: <http://ginasthma.org/>
2. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):4S-12S. DOI: http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.1_suppl.4S.
3. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: Epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009;181(9):E181-E190. DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080612>.
4. Carroll CL, Bhandari A, Zucker AR, Schramm CM. Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(6):527-531. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.PCC.0000243749.14555.E8>.
5. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martínez FD. Increased incidence of asthmatic symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1344-1349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.6.2006140>.
6. Gutiérrez-Delgado RI, Barraza-Villarreal A, Escamilla-Núñez MC, Solano-González M, Moreno-Macías H, Romieu I. [Food consumption and asthma in school children in Cuernavaca, Morelos, Mexico]. *Salud Publica Mex*. 2009;51(3):202-211.
7. Peroni D, Paiola G, Tenero L, de-Luca G. Exercise-induced bronchospasm or dyspnoea in obese children? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(4):173-174. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2009.04.001>.
8. Lopes WA, Radominski RB, Rosário Filho NA, Leite N. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(4):175-179. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2009.03.001>.
9. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: Randomised controlled study. *BMJ*. 2000;320(7238):827-832. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27319/>
10. Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2000;10(5):428-435. DOI: <http://dx.doi.org/10.1381/096089200321594291>.
11. Geffner ME. Aromatase inhibitors to augment height: continued caution and study required. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(6):256-261. DOI: <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.v1i6.256>.
12. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159(21):2582-2588.
13. Kim S-H, Kim D-J, Seo IA, Min YK, Lee MS, Kim KW, Lee MK. Significance of beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in obesity and type 2 diabetes mellitus in Korean subjects. *Metabolism*. 2002;51(7):833-837.
14. Ellsworth DL, Coady SA, Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. Interactive effects between polymorphisms in the beta-adrenergic receptors and longitudinal changes in obesity. *Obes Res*. 2005;13(3):519-526. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2005.55>.
15. Martin AC, Zhang G, Rueter K, Khoo SK, Bizzintino J, Hayden CM, et al. Beta2-adrenoceptor polymorphisms predict response to beta2-agonists in children with acute asthma. *J Asthma*. 2008;45(5):383-388. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/02770900801971792>.
16. Cellini E, Castellini G, Ricca V, Bagnoli S, Tedde A, Rotella CM, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in Italian patients with eating disorders and obesity. *Psychiatr Genet*. 2010;20(6):282-288. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833a2142>.
17. Jiménez-Morales S, Velázquez-Cruz R, Ramírez-Bello J, Bonilla-González E, Romero-Hidalgo S, Escamilla-Guerrero G, et al. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population. *Hum Immunol*. 2009;70(4):251-256. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2009.01.027>.
18. Castro-Giner F, Kogevinas M, Imboden M, de-Cid R, Jarvis D, Mächler M, et al. Joint effect of obesity and TNFA variability on asthma: two international cohort studies. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1003-1009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00140608>.

19. Hsu Y-H, Niu T, Song Y, Tinker L, Kuller LH, Liu S. Genetic variants in the UCP2-UCP3 gene cluster and risk of diabetes in the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes*. 2008;57(4):1101-1107. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db07-1269>.
20. Shao C, Suzuki Y, Kamada F, Kanno K, Tamari M, Hasegawa K, et al. Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. *J Hum Genet*. 2004;49(3):115-122. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10038-003-0118-z>.
21. Sin DD, Man SFP. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: A population based study. *Thorax*. 2003;58(8):695-698. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.8.695>
22. Kato H, Ueki S, Kamada R, Kihara J, Yamauchi Y, Suzuki T, et al. Leptin has a priming effect on eotaxin-induced human eosinophil chemotaxis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(4):335-344. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000321195>.
23. Soferman R, Glatstein M, Sivan Y, Weisman Y. HsCRP levels: Measurement of airway inflammation in asthmatic children. *Pediatr Int*. 2008;50(1):12-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02517.x>
24. Michelson PH, Williams LW, Benjamin DK, Barnato AE. Obesity, inflammation, and asthma severity in childhood: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(5):381-385. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60356-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60356-0).
25. Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3215-3221. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2630>.
26. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*. 1997;387(6629):206-209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/387206a0>.
27. Kshatriya S, Liu K, Salah A, Szombathy T, Freeman RH, Reams GP, et al. Obesity hypertension: the regulatory role of leptin. *Int J Hypertens*. 2011;2011:270624. DOI: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/270624>.+28.
28. Bergen HT, Cherlet TC, Manuel P, Scott JE. Identification of leptin receptors in lung and isolated fetal type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27(1):71-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.27.1.4540>.
29. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem*. 1995;270(46):27728-27733. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/270/46/27728.long>
30. Gómez R, Conde J, Gómez Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación. *Reumatol Clin*. 2009;5:6-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2008.12.003>
31. Mai X-M, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):523-530. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00195.x>.
32. Mai X-M, Chen Y, Krewski D. Does leptin play a role in obesity-asthma relationship? *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(3):207-212.
33. Malavia NK, Raub CB, Mahon SB, Brenner M, Panettieri RA, George SC. Airway epithelium stimulates smooth muscle proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41(3):297-304. DOI: <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2008-0358OC>.
34. Story RE. Asthma and obesity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(6):680-684. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f1ddfa>



Senescence of the immune system and alterations related with asthma

Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma

Gloria Bertha Vega-Robledo,¹ María Guadalupe Rico-Rosillo¹

Abstract

Senescence is an irreversible process by which cells enter to a permanent cell cycle arrest with generalized molecular changes. Senescent cells remain metabolically active and most of them show a secretory phenotype; through its secretion may induce senescence or cancer in other cells. The secretory cells in the so-called transient senescence may participate in embryogenesis, tissue regeneration and immune response. The deleterious changes associated with age affect the immune system members and the immune senescence cause poor response to vaccines and susceptibility to cancer and infections. These latter are a frequent cause of asthma mostly in the elderly, the incidence is increasing in old people, and it may be related with those anatomical, physiological and immune changes caused by age, asthma chronicity and external agents. Comorbidity in the elderly worsens the ailment and hinders diagnosis, therefore, knowledge and handling of these clinical entities must be in control by the physicians responsible of the first level attention to old patients.

Keywords: Senescence; Immunosenescence; Inflammation; Asthma

Este artículo debe citarse como: Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma. Rev Alerg Mex. 2017;64(2):206-219

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Unidad de Medicina Experimental. Ciudad de México, México.

Correspondencia: Gloria Bertha Vega-Robledo.
gloriavr@liceaga.facmed.unam.mx

Recibido: 2017-03-14

Aceptado: 017-03-30

Resumen

La senescencia, proceso por el cual la célula entra en un estado de parálisis permanente del ciclo celular, implica cambios moleculares generalizados. Las células senescentes permanecen metabólicamente activas y la mayoría expresa el fenotipo secretor; mediante su secreción inciden en otras células y pueden inducir senescencia o cáncer. Por el contrario, en la llamada senescencia transitoria, las células secretoras pueden participar en la embriogénesis, la regeneración tisular y la respuesta inmune normal. Los cambios deletéreos asociados con la edad afectan a los integrantes del sistema inmune y la inmunosenescencia ocasiona pobre respuesta a vacunas y susceptibilidad a cáncer e infecciones. Estas últimas son causa frecuente de asma, sobre todo en ancianos, en quienes al parecer su incidencia va en aumento, lo que puede estar en relación con los cambios anatómicos, fisiológicos e inmunes ocasionados por la edad, la cronicidad del asma y los factores externos. La comorbilidad en los ancianos agrava el padecimiento y dificulta el diagnóstico, por lo que el conocimiento y manejo de estas entidades clínicas, deben ser del dominio de los médicos responsables de la atención primaria de los adultos mayores.

Palabras clave: Senescencia; Inmunosenescencia; Inflamación; Asma

Abreviaturas y siglas

DAMP, danger associated molecular pattern

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

IGF, insulin like growth factor

LMNA, envoltura nuclear laminina A

MHC, complejo principal de histocompatibilidad

PAMP, pathogen associated molecular pattern

PRR, pattern recognition receptor

PTEN, phosphatase and tensin homolog

ROS, especies reactivas del oxígeno

SASP, senescent-associated secretory phenotype

TNF, factor de necrosis tumoral

Introducción

La senescencia celular o replicativa consiste en un arresto del ciclo celular permanente o estado de parálisis celular irreversible, en el cual las células no proliferan pero el organismo no las elimina, de tal forma que persisten por largos periodos. En el arresto del ciclo celular en senescencia se ha detectado la participación del gen *CDKN2A*, que codifica para las proteínas p16^{INK} y p14/p19^{ARF}.¹ La senescencia implica cambios moleculares generalizados y modificaciones en la homeostasis, que pueden manifestarse como una desregulación funcional sistémica del organismo.

Además de la senescencia replicativa o intrínseca, se puede presentar la inducible o patológica. Numerosos estudios indican que la senescencia que usualmente ocurre después de un número extenso de divisiones celulares también puede aparecer prematuramente como respuesta a estrés psicológico o fisiológico (por ejemplo, oncogenes, daño oxidativo, ADN alterado, etcétera); la senescencia ocurre en

respuesta a una gran variedad de señales extrínsecas o intrínsecas.

Entre los procesos primarios que se inician con el envejecimiento se incluyen:

- Pérdida de la homeostasis de proteínas (proteostasis).
- Inestabilidad genómica.
- Acortamiento de telómeros.
- Alteraciones epigenéticas.

Esta revisión tiene como objetivo mostrar algunos mecanismos y cambios inducidos por la edad, tanto a nivel general como en el sistema inmune y su vinculación con elementos precipitantes de enfermedades como el asma.

Teorías e inductores de senescencia

Varias teorías como la de estrés oxidativo y la de pleiotropía antagónica, además de la que implica la erosión o acortamiento de los telómeros,² han tratado

de explicar el envejecimiento, a lo cual se suma el estudio de varios elementos inductores como exposición a oxidantes, radiación gamma, luz UV, quimioterapia para cáncer (lesiona el ADN), oncogenes (aumento de Ras y mutación de BRAF) y pérdida de supresores de tumores como PTEN (*phosphatase and tensin homolog*).

Además, existen síndromes de envejecimiento prematuro por mutaciones genéticas como el de Hutchinson-Gilford, o progeria,³ en el cual el gen muta para la proteína de envoltura nuclear laminina A (LMNA), y el de Werner o progeria adulta,⁴ con mutación en el gen WRN que codifica para una proteína esencial para la replicación y reparación del ADN. En ambos, los individuos se vuelven senescentes antes de los 15 años.

Estrés oxidativo

Esta teoría trata de asociar los cambios por la edad con niveles elevados de biomoléculas oxidadas capaces de reaccionar con los radicales libres. El estrés oxidativo se define como una alteración en el balance entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y el sistema de defensa de antioxidantes.⁵

Aunque la mayoría de las veces las ROS se relacionan con daño celular, también participan en procesos fisiológicos y de defensa. No obstante, los antioxidantes que las neutralizan disminuyen con la edad, los efectos de los radicales libres se acumulan y el estrés oxidativo crónico afecta a todas las células, en especial a los sistemas reguladores como el nervioso, el endocrino y el inmune. El estrés oxidativo también puede inducir senescencia prematura.

Pleiotropía antagónica

Es una de las principales teorías evolutivas del envejecimiento y considera la posibilidad de que el fenotipo envejecido surja debido a que la fuerza de la selección natural disminuye con la edad. Esto puede permitir la acumulación de mutaciones deletéreas de efecto retardado o procesos seleccionados por sus efectos benéficos en edades tempranas, pero que resultan nocivos en edades avanzadas (pleiotropía antagónica).⁶

Telómeros

Son regiones de ADN no codificante con proteínas asociadas que se conservan en las terminaciones de muchos cromosomas eucarióticos. Impiden la acción de las exonucleasas y fusiones espontáneas entre

los extremos de los cromosomas, protegiendo así el ADN genómico y la estructura de los cromosomas. Experimentan un acortamiento durante cada ciclo de replicación del ADN y han sido propuestos como el “reloj molecular”, ya que determinan el número de divisiones que una célula tiene antes de entrar en senescencia replicativa.⁷

Telomerasa

Es un complejo ribonucleoproteico que adiciona ADN o repeticiones teloméricas de *ново* a los cromosomas. Protege a los telómeros, ya que facilita una respuesta cuando se daña el ADN celular y un mayor potencial de división. Se expresa fuertemente en células madre principalmente embrionarias y células del sistema inmune; en las somáticas tiene poca actividad.⁸

En ausencia de telomerasa, los telómeros se acortan con cada división celular, pierden su protección y activan a supresores de tumores como p53, que induce arresto del ciclo celular y envejecimiento. Este acortamiento se ha asociado también con obesidad, resistencia a la insulina, diabetes y enfermedad coronaria. En la mayoría de los cánceres avanzados, la telomerasa se reactiva, mantiene a los telómeros largos y regula directamente vías promotoras del cáncer con la posibilidad de que las células tumorales continúen dividiéndose.⁹

La telomerasa es sobreexpresada por andrógenos y estrógenos¹⁰ e inhibida por el cortisol;¹¹ en la senescencia disminuyen los dos primeros y aumenta el cortisol, lo que decrece su actividad.

Telomerasa y sistema inmune

Una respuesta inmune para ser efectiva debe alternar mecanismos de proliferación y muerte celular. Varios estudios indican que la reexpresión de telomerasa es posible en células B somáticas con el fin de mantener el largo de los telómeros y prevenir la senescencia. Así, se ha observado que se produce un alargamiento importante en los telómeros de linfocitos B vírgenes cuando son estimulados por el antígeno,¹² evento en el cual se diferencian en células efectoras, se dividen, experimentan expansión clonal y originan células de memoria. Los procesos anteriores se acompañan de un aumento transitorio de la telomerasa, ya que las células B en reposo muestran poca cantidad.¹³ Al terminar el estímulo, la mayoría de las células efectoras mueren por apoptosis.

Cabe señalar que conforme avanza la edad se agota la telomerasa, los marcadores de senescencia p16^{INK4a} y p14/p19^{ARF} aumentan en las células B y se observan las alteraciones de la senescencia replicativa.

Células senescentes

Después de cierto número de divisiones, los telómeros alcanzan una longitud crítica, las células detienen su proliferación y además, adquieren características morfológicas y funcionales diferentes.¹⁴

En cultivos se ven largas y planas, la mayoría con vacuolas y focos de heterocromatina, poseen moléculas como β -galactosidasa y p16^{INK4a}, útiles como marcadores de senescencia o estrés celular.

Células secretoras

Las células senescentes son establemente viables, permanecen metabólicamente activas y la mayoría pertenece al denominado fenotipo secretor (SASP, *senescent-associated secretory phenotype*).¹⁵ Estas células secretan moléculas que pueden o no ser peligrosas, a través de las cuales influyen en células vecinas y estimulan la eliminación de las células seniles por el sistema inmune innato o, por lo contrario, mantienen o inducen el estado senescente. Se reconoce también su importante participación en la homeostasis celular,¹⁶ como en la embriogénesis o en la reparación tisular.

Estas células son heterogéneas, ya que algunos de sus componentes varían según el tipo celular y la naturaleza de los inductores de la senescencia, si bien otros son altamente conservados. La secreción de citocinas y quimiocinas se conserva mucho entre estas células, lo cual indica que atraer células inmunitarias e inducir inflamación son propiedades de la mayoría. La senescencia puede ocasionar inflamación crónica a través de SASP.

Entre los factores que producen, se encuentran moléculas de señalización solubles: citocinas (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral [TNF]), quimiocinas (IL-8, MCP-1) y factores de crecimiento (TGF β , HGP); moléculas insolubles y proteasas (colagenasa, estromelina y algunas involucradas en carcinogénesis como las de serina y la uroquinasa). También producen moléculas derivadas del óxido nítrico y ROS, capaces de promover el envejecimiento y su degeneración tisular, así como la agresividad del cáncer.

Se ha planteado, que el arresto en la replicación podría ayudar a prevenir el cáncer, ya que puede bloquear la proliferación de células cancerosas incipientes.¹⁷ Sin embargo, si las células senescentes adquieren el fenotipo secretor pueden impactar el micro ambiente tisular negativamente, ya que algunas moléculas provenientes de SASP, tienen propiedades pro-tumorigénicas.^{18,19,20}

Células senescentes agudas y crónicas

Las agudas son células senescentes transitorias que pueden existir durante la embriogénesis y en otros procesos antes de la vejez.²¹ El término transitorio no significa que el arresto del ciclo celular sea reversible, sino que las células tienen un propósito transitorio, como en el embrión, en el cual las SASP agudas dirigen su desarrollo, de la misma forma que lo hacen con la reparación, la regeneración tisular y la cicatrización del individuo. Al finalizar su *función transitoria programada*, secretan moléculas inductoras de su propia eliminación, la cual realiza el sistema inmune por caminos efectores diferentes a los del envejecimiento, entre otros, citotoxicidad y apoptosis.

En la vejez, las células senescentes se acumulan, entre otras causas, porque declina la función inmune y, los niveles de p53 requeridos para ocasionar apoptosis. Estas células *senescentes crónicas* pueden actuar en detrimento del organismo por promover disfunción tisular y tumorigénesis mediante el fenotipo SASP.

Senescencia y homeostasis del sistema inmune

Numerosos estudios muestran que, en condiciones normales y como ayudante de sus funciones, el mecanismo de la senescencia, principalmente el dependiente de telómeros, puede ser utilizado por el sistema inmune para regular su respuesta y la homeostasis celular²² durante toda la vida del individuo. El aumento transitorio de la telomerasa durante la activación de los linfocitos B constituye un ejemplo de lo señalado. Otros mecanismos reguladores que involucran a la senescencia se describen a continuación.

En la embriogénesis, grupos de células NK deciduals, conocidas como inductoras de tolerancia y protectoras del embarazo, al ser estimuladas por la molécula del complejo principal de histocompa-

tibilidad (MHC) del trofoblasto se transforman en senescentes. Estas células NK/SASP secretan moléculas que regulan la neoangiogénesis para la implantación del embrión.²³

Entre los mecanismos de las células T reguladoras (CD4/CD25 FoxP3) para suprimir una respuesta inmune está impedir la proliferación de T mediante la inducción de senescencia en las células T efectoras.²⁴

Para limitar la excesiva fibrosis durante la reparación tisular, los miofibroblastos estimulados por la proteína CCN1²⁵ adquieren características de células senescentes agudas y secretan moléculas que degradan componentes de la matriz extracelular.

Lo anterior pone de manifiesto un efecto positivo de la senescencia celular transitoria en la actividad fisiológica inmunitaria.

Inmunosenescencia

Es el nombre que reciben los cambios deletéreos del sistema inmune asociados con la edad (Figura 1). El envejecimiento se asocia con la declinación en la función del sistema inmune, lo cual origina disminución de la respuesta a vacunas y de su capacidad defensiva, con aumento en el riesgo de infección. Se ve comprometida la cicatrización²⁶ y hay aumento en la incidencia de cáncer y de autoinmunidad. Algunos factores como los genéticos influyen en ello, sin embargo, otros, como el estilo de vida y la nutrición que son modificables, pueden impactar en la progresión de la inmunosenescencia. Cambios inmunológicos similares a los relacionados con la edad se llevan a cabo durante el estrés crónico o la exposición a glucocorticoides.

Inmunidad natural

Neutrófilos

Se altera su apoptosis²⁷ y, aun cuando su capacidad para fagocitar no se modifica, la destrucción de microorganismos fagocitados disminuye,²⁸ así como su reclutamiento y migración, lo cual afecta la cantidad que accede al sitio dañado. Las quimiocinas no se modifican, pero puede alterarse su receptor en el neutrófilo y, consecuentemente, la señalización, lo cual disminuiría su actividad en la inflamación aguda. Los resultados relacionados con su producción de ROS son contradictorios, algunos muestran aumento²⁹ y otros, disminución,³⁰ lo cual podría depender incluso del microorganismo y de la alteración de otros mecanismos, ya que su actividad bactericida sí decrece.

Monocitos

Su actividad fagocítica disminuye, el MHCII y la expresión de las moléculas coestimuladoras B-7 (CD80),³¹ lo que altera su función microbicida, presentadora de antígenos y activadora de los linfocitos T.

Macrófagos y células dendríticas

El número de macrófagos en la médula ósea decrece, así como su actividad fagocítica y microbicida. Asimismo, la cantidad de células de Langerhans en piel y de dendríticas en sangre disminuyen, al igual que su función presentadora de antígenos y consecuentemente, la activación de T. Se reduce su producción de IFN I y III y la capacidad para fagocitar células apoptóticas (eferocitosis).³²

La autofagia clásica es producida por privación de nutrientes y facilita el reciclado de proteínas y organelos dañados. Con la edad va disminuyendo, lo que ocasiona acumulación de mitocondrias no funcionales, producción de ROS, alteración y activación de inflammasoma NLRP3 en macrófagos, con producción de citocinas proinflamatorias: IL-1 β y TNF.³³

PRR

Los PRR (*pattern recognition receptor*) que se expresan en la mayoría de las células y unen moléculas procedentes de patógenos PAMP (*pathogen associated molecular pattern*) y de células propias dañadas DAMP (*danger associated molecular pattern*) están alterados, lo que disminuye la captura de antígenos. También está afectada la señalización de los PRR para responder a patógenos, daño que repercute en el procesamiento del antígeno y la producción de citocinas. Al respecto, se ha observado la disminución de TLR 1 y de la señalización vía ERK-MAPK.³⁴

NK

El número de estas células aumenta y su citotoxicidad disminuye. Decrece la producción de IFN γ , IL-12 y quimiocinas, así como la expresión del receptor inhibitorio NKG2A.³⁵ Aun cuando algunos estudios señalan que no se reduce su habilidad para lisar a células blanco cubiertas de anticuerpos, los ancianos tienen mayor susceptibilidad para desarrollar infecciones virales y cáncer.^{36,37}

NKT

La cantidad de células NKT en los ancianos varía, algunos autores las han encontrado disminuidas³⁸ y

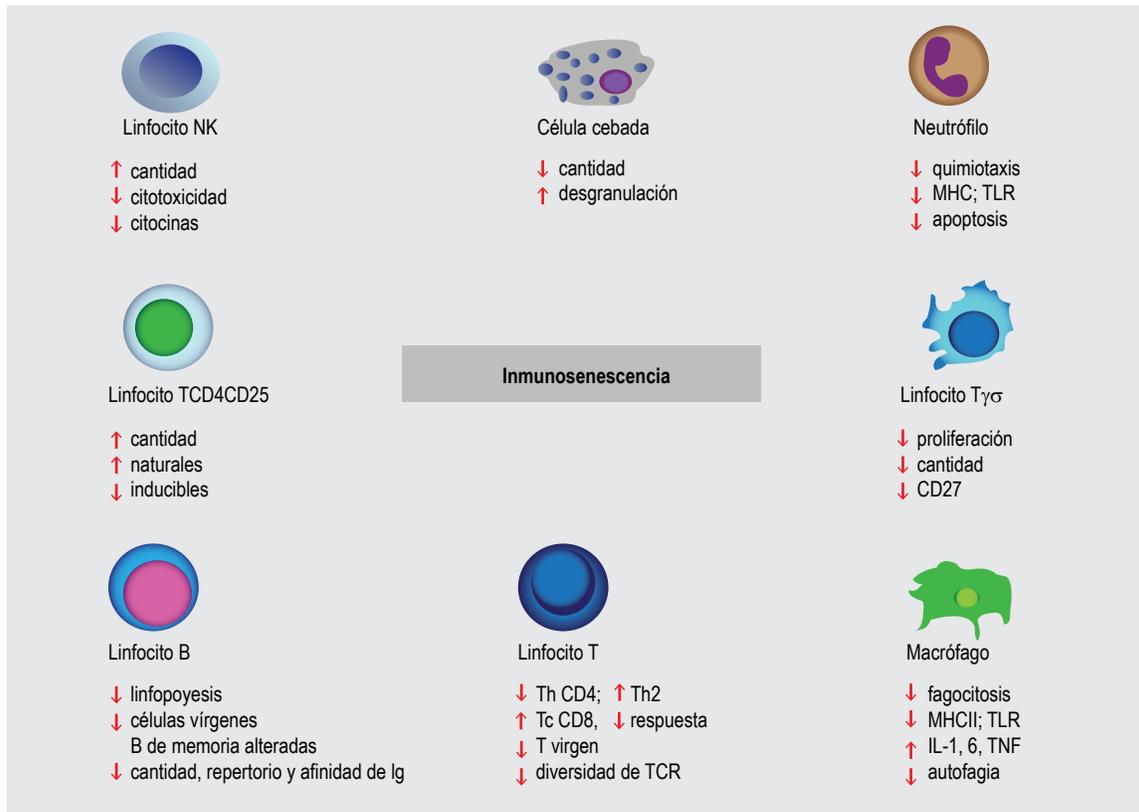


Figura 1. Cambios senescentes en células del sistema inmune

otros aumentadas,³⁹ pero con secreción de citocinas principalmente tipo Th2 (IL-4, IL-13).

Inflamación

Las citocinas proinflamatorias IL6, TNF e IL-8 tienen un papel importante en la inducción de la senescencia celular normal y prematura; el sistema de señalización principalmente involucrado en su regulación es el NFκB.⁴⁰

En la senescencia se presenta una inflamación baja pero sostenida (*inflammaging*) y se ha señalado que el mecanismo por el cual inicia y se mantiene es a través de los reguladores clásicos de la inflamación, incluyendo el factor de transcripción NFκB y c/EBPβ. Sin embargo, a diferencia de la respuesta inflamatoria normal, que se desarrolla agudamente, las SASP responsables de la secreción de citocinas, factores de crecimiento y proteasas se desarrollan lentamente y la inflamación tarda en manifestarse varios días después del arresto celular de la senes-

encia, lo que sugiere un mecanismo de acción diferente para este proceso.

Estudios recientes⁴¹ indican que la molécula GATA-4 activa y controla a las SASP, lo que la involucra como una ruta de inflamación. Esta molécula, esencial para el desarrollo del embrión, normalmente se elimina por autofagia, lo cual no sucede en la senescencia, por lo que abunda en esta etapa; a su vez, la expresión ectópica de GATA-4 induce senescencia.

El factor de transcripción GATA-4 se activa como respuesta al daño del ADN y es independiente de P53 y P16, favorece la inflamación por activación de TRAF 31 P2 (*tumor necrosis factor receptor-associated factor interacting protein 2*) y de IL-1A, que activa a NFκB para iniciar y mantener a las SASP. Entre los productos de SASP se encuentran las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 e IL-8, cuyos genes son regulados por GATA-4.⁴⁰

La disminución de la autofagia en los macrófagos contribuye con el proceso inflamato-

rio, ya que se activa el inflammasoma, inductor de la producción de citocinas (IL-1, IL-18, IL-33). La inflamación crónica aumenta la activación de los leucocitos, lo que reduce con mayor rapidez el largo de los telómeros y la funcionalidad de la telomerasa. Al respecto, se ha observado asociación inversa entre la longitud de los telómeros y la proteína C reactiva en los adultos mayores.⁴²

La inflamación es tal vez el suceso que más correlaciona con el *síndrome de fragilidad* asociado con la edad.⁴³ Se caracteriza por vulnerabilidad elevada al estrés (emociones, infecciones, trauma, etcétera) relacionada con pérdida de reservas fisiológicas y de tejidos muscular y graso. Tiene mayor relación con la edad biológica que con la cronológica y predispone a infecciones, enfermedades crónicas, impedimento funcional, pérdida de la independencia y muerte.

Timo

Hay degeneración progresiva del timo; aunque su tamaño permanece igual desde la pubertad, cambia internamente: los espacios perivasculares se expanden y se ocupan con tejido conectivo; el epitelio tímico se contrae y el tejido cortical y medular puede transformarse en pequeñas islas rodeadas de tejido adiposo y fibroso.⁴⁴ Lo anterior origina reducción en el número de timocitos y células del estroma, las cuales, además, disminuyen su producción de citocinas, entre otras la de IL-7, esencial para la formación de los linfocitos.

Más aún, se suma el decremento de elementos procedentes del sistema endocrino (factores de crecimiento y hormonas como las sexuales), para los cuales tienen receptores los timocitos.⁴⁵ Así, aun cuando la timopoyesis continúa toda la vida, disminuye conforme aumenta la edad y la involución del timo avanza. La generación de células T por el timo declina aproximadamente 3 % al año hasta los 45 años, en que solo una porción irrelevante de tejido tímico permanece funcional; a los 65 años solo se produce 2 % de la cantidad generada en el neonato. No obstante, el número de células T en la periferia no decrece, lo que sugiere que mecanismos de renovación de T compensan parcialmente la falla tímica,⁴⁶ lo que no sucede con las alteraciones funcionales que presentan estas células.

Inmunidad específica o adquirida

Células T

El número en la periferia no baja, sin embargo, la involución del timo dependiente de la edad se asocia

con actividad de Th menor y se invierte la relación CD4/CD8 por incremento de CD8.⁴⁷ Aumenta el número de las células T de memoria (con telómeros cortos) y disminuyen las T vírgenes (con telómeros largos), lo que decrece la inmunovigilancia y la respuesta de células y citocinas a patógenos nuevos o a vacunas.

La constante activación de los linfocitos resulta en pérdida de la actividad de telomerasa, lo que origina senescencia en linfocitos de memoria. Así, las células T de memoria específicas para Ag se diferencian continuamente hasta alcanzar un estadio final caracterizado por telómeros acortados, aumento de resistencia a la apoptosis,⁴⁷ senescencia replicativa y agotamiento funcional, con la consecuente acumulación de células efectoras disfuncionales y huecos en el repertorio de T contra gérmenes habituales.

En personas mayores de 65 años, el receptor de T (TCR) tiene una menor diversidad,⁴⁸ se alteran las señales de traducción y los receptores de superficie, como el CD8 que aumenta y el CD28 que desaparece^{49,50} y entre cuyas funciones se encuentran adhesión y activación celular, aumento de actividad de telomerasa y apoptosis. En mayores de 80 años se pierde CD28 en 10 % de los linfocitos TCD4 y en 60 % de los TCD8.

La acumulación de estas células (TCD8+CD28-) constituye uno de los cambios más consistentes en este grupo de edad y la pérdida de su receptor origina disminución en la diversidad de receptores, la activación y proliferación del linfocito durante la presentación de un antígeno, así como de la vida media de estas células; además, se genera aumento en la secreción de IL-6 y TNF.⁵¹

Por otra parte, se ha observado que estas células pueden acrecentar su actividad citotóxica, pero también su función reguladora supresora, la cual se ha asociado con disminución en la respuesta a patógenos y vacunas.⁴⁹

Células TCD24CD25

La capacidad timopoyética decrece con la edad, sin embargo, los linfocitos TCD4+ CD25+ FoxP3+, así como los CD8+CD28-CD25+ aumentan en la sangre periférica.^{52,53} Estos últimos mostraron una función similar en jóvenes y ancianos al suprimir la proliferación y producción de citocinas en respuesta a estimulación policlonal de célula T.⁵² De los grupos de TCD4 reguladoras, las naturales (que se originan

en timo), aumentan con la edad y las T reguladoras inducibles (que adquieren FOXP3 en la periferia),⁵⁴ disminuyen. Por otra parte, estudios en animales han mostrado cambio en su función; los linfocitos TCD4 FoxP3 de ratones viejos producen más IL-10 y suprimen a la molécula CD80 (B7-1) en células dendríticas, lo que aumenta la supresión inmune.⁵⁵

Células madre

Las células madre del mesénquima provenientes de ancianos, contrario a lo que sucede con las de jóvenes, no son capaces de diferenciarse *in vitro* a células neuroectodérmicas,⁵⁶ lo que limita la utilización de células autólogas de personas mayores, para reemplazo o regeneración de tejidos, más aún su donación.

La edad no transforma a las células madre hematopoyéticas individualmente, cambia su composición clonal.⁵⁷ La actividad de las células madre disminuye, pero su cantidad aumenta en médula ósea, en la cual cambian los compartimentos medulares: aumenta el mielóide y se reduce el linfóide,⁵⁸ consecuentemente, las enfermedades clonales de células madre mieloides ocurren con mayor frecuencia y con el aumento de la edad son más resistentes al tratamiento.⁵⁹

Algunos mecanismos paracrinos, mediante los cuales las células senescentes SASP pueden producir disfunción celular y del nicho de las células madre, son impedimento de homeostasis celular, inducción de diferenciación celular aberrante, degeneración de la matriz extracelular, estimulación de inflamación tisular estéril, inducción de senescencia de células recién nacidas.⁶⁰

Células B

La disminución del compartimento medular linfóide se refleja en el decremento de la linfopoyesis de B, lo cual reduce el número de linfocitos B vírgenes; los de memoria pueden aumentar, pero están afectados. Aun cuando el número de B secretoras de anticuerpos se incrementa, la respuesta de anticuerpos⁶¹ decrece en cantidad, especificidad y cambio de isotipo. Lo anterior se puede atribuir a defectos en Th y en la señalización por alteraciones del receptor de B y de las moléculas CD40 y B7. Como consecuencia, los ancianos tienen pobre protección contra gérmenes con los cuales no habían tenido contacto y una respuesta muy disminuida a las vacunas.⁶²

Las células B de memoria normales tienen en la superficie Ig con cambio de isotipo: G, A o E y el marcador CD27. Al disminuir este marcador en los ancianos, aumentan las células CD27⁻ (poblaciones B de memoria exhaustas con una mayor producción de citocinas), las cuales contribuyen con la inflamación basal típica de ellos;⁶³ esto aumenta el riesgo de inflamación y disfunción endotelial, función vascular alterada y enfermedades (como las cardiopulmonares).

Citocinas

La activación de las citocinas, principalmente las proinflamatorias y sus receptores, es requerida para el inicio de la senescencia, mientras que su desactivación puede frenar el proceso.

La secreción de IL-6 predomina en células senescentes (epiteliales, queratinocitos, monocitos, fibroblastos, TCD8). Los fibroblastos sobreexpresan también IL-1, GM-CSF, IL-8, MCP1, MCP2, MCP3 y MCP4, así como los factores de crecimiento tipo insulina (IGF, *insulin like growth factor*) y sus proteínas unidoras.

Las citocinas IL-1, IL-6 e IL-8, al interactuar con su receptor CXCR2, generan sobreexpresión de los factores de transcripción C/EBP β y NF κ B, que se sobreautorregulan en células senescentes e inducen la producción de estas citocinas.⁶⁴ Al respecto, otros autores han señalado que las citocinas IL-6 e IL-8 y sus receptores son requeridos en la senescencia replicativa inducida por oncogenes como BRAF.⁶⁵

En esta etapa, el incremento en las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF contribuye al estado inflamatorio crónico del anciano.⁶³

Por otra parte, se ha visto que las principales integrantes del tipo Th1, las citocinas IL-2 e IFN γ se encuentran en menor cantidad, lo cual disminuye la activación de los linfocitos y de los macrófagos. Estudios al respecto han mostrado que los genes para estas dos moléculas tienen alteraciones en la metilación del ADN durante el envejecimiento⁶⁶ y que su producción decrece;⁶⁷ Sucede lo contrario con las citocinas tipo Th2, ya que aumenta la cantidad de IL-4, IL-10 e IL-13.^{67,68} Todo ello orienta hacia el predominio de una respuesta de citocinas tipo Th2, a lo que se suman resultados de estudios realizados en personas nonagenarias, quienes mostraron una cantidad mayor de células Th2, secretoras de IL-4, IL-10 e IL-13.^{69,70}

La respuesta de citocinas tipo Th2 tiene una relación estrecha con la respuesta inmune humoral, pero en condiciones adversas también con las reacciones de hipersensibilidad tipo I o alérgicas.

Alergia y asma

El predominio de la respuesta de citocinas tipo Th2 sugeriría una asociación con procesos alérgicos en la vejez, los cuales podrían verse acrecentados por el daño que presentan los ancianos en la integridad de las barreras como la piel y los epitelios, lo cual favorece la entrada de gérmenes y de alérgenos inductores de la respuesta Th2.

Acorde con lo anterior, en los ancianos se ha observado mayor predisposición a presentar reacciones en piel y cuero cabelludo con productos de uso cotidiano como jabón, champú, crema, perfume, etcétera; así como síntomas gastrointestinales por alergia a alimentos previamente tolerados. A su vez, el paso de elementos inhalados a las vías aéreas y su interacción con células del sistema inmune explica la gran susceptibilidad a estímulos infecciosos o por contaminantes y su relación con la exacerbación de la enfermedad respiratoria en los adultos mayores.

A pesar de lo anterior, la incidencia de alergia en los ancianos se ha estimado entre 5 y 10 %, ⁷¹ por lo que existe la posibilidad de que esta cifra sea menor a la real debido a que no siempre los ancianos acuden a un servicio médico, ya sea porque consideran que los síntomas no lo ameritan o porque los familiares minimizan su importancia o los atribuyen a la edad.

La presencia de asma en personas con edad superior a los 65 años está aumentando y se asocia con mayor mortalidad que en niños y adultos jóvenes, aunque en ellos la incidencia sea mayor. ⁷²

A lo señalado contribuyen importantemente los cambios por la edad, en los constituyentes del tórax (sarcopenia, debilidad muscular, alteración de las estructuras óseas) y de los integrantes del aparato respiratorio (inflamación basal, daño epitelial y pulmonar). ^{73,74} Al detrimento por senescencia se suma el deterioro anatomofuncional del epitelio como barrera (uniones celulares dañadas, actividad antioxidante disminuida e inmunidad innata alterada) y de la función pulmonar (capacidad ventilatoria), preexistentes en un individuo asmático crónico, ya que en la mayoría el asma tiene su inicio en edades tempranas.

Debido a los cambios señalados, las infecciones ocurren con mayor frecuencia en los ancianos y

las virales constituyen una de las principales causas de exacerbación del asma, ⁷⁵ a lo que se suman otros elementos desencadenantes de asma alérgica y no alérgica como pólenes, antiinflamatorios, humo del cigarro, cambios de temperatura, contaminación o irritantes en aerosol.

Varios estudios han demostrado que la IgE sérica total en individuos no alérgicos disminuye con la edad, ^{76,77} pero la relación entre la IgE total y la enfermedad alérgica persiste en los ancianos. Al respecto se ha informado que presentan con mayor frecuencia rinitis y asma cuando las cifras de este anticuerpo se encuentran elevadas. ⁷⁸

En un estudio realizado en ancianos asmáticos con síntomas respiratorios crónicos e hiperrespuesta de vías aéreas, los eosinófilos aumentaron en la circulación. ⁷⁹ Sin embargo, su función al parecer está alterada, de acuerdo con resultados obtenidos en ancianos con asma, cuyos eosinófilos al ser estimulados con IL-5 mostraron disminución en la degranulación. ⁸⁰ No obstante, en muestras bronquiales provenientes de estas personas durante la exacerbación del asma se encontraron eosinófilos, neutrófilos y linfocitos, así como mediadores inflamatorios.

Algunos autores han señalado que en los ancianos sanos o con asma controlada, la distribución celular en las vías aéreas cambia y se caracteriza por aumento de neutrófilos y disminución de macrófagos. ^{81,82}

Los pacientes ancianos asmáticos están subdiagnosticados y deficientemente tratados, porque algunos síntomas (sibilancias, disnea, tos) del asma alérgica o no alérgica pueden confundirse con los presentes en otras enfermedades crónicas relacionadas con la edad, y en las cuales se deben buscar datos que permitan hacer un diagnóstico diferencial. Al respecto, se pueden presentar síntomas como tos y disnea exacerbada con el esfuerzo o nocturna (ortopnea) por congestión cardiaca/pulmonar secundaria a daño o insuficiencia del corazón, que se puede acompañar de otras manifestaciones como edema periférico, estertores y anomalías cardíacas. Hay que tener en mente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuya etiología puede ser diferente (bronquiectasias, neumopatía laboral, fibrosis pulmonar, senescencia y, con mayor frecuencia, tabaquismo), pero puede coexistir con el asma.

En el diagnóstico diferencial con el asma debemos considerar también las siguientes entidades

clínicas: obstrucción mecánica por tumor de las vías aéreas, disfunción o parálisis de cuerda vocal —en la cual puede haber sibilancias, respiración corta y tos seca (en ambas entidades mala respuesta a broncodilatadores)—, apnea obstructiva del sueño y obesidad, que frecuentemente se asocian.

Es vital que los médicos conozcan los efectos secundarios de los medicamentos, ya que algunos, como los bloqueadores β no selectivos utilizados para hipertensión arterial o enfermedad coronaria, pueden producir espasmo del músculo liso bronquial. De igual manera, las soluciones oftálmicas para el glaucoma pueden inducir episodios de asma.^{83,84,85}

Tanto el diagnóstico del asma, principalmente cuando inicia en edades avanzadas, como el tratamiento de la enfermedad en ellos, constituyen un reto. El diagnóstico se puede confundir con algunas entidades clínicas que prevalecen en el anciano y puede ser difícil realizar estudios como la espirometría, que pueden arrojar resultados falsos o de difícil interpretación, ya que además de la capacidad pulmonar, la función y fuerza de las estructuras torácicas están afectadas.

El tratamiento, para ser exitoso debe instituirse tomando en cuenta las limitaciones del paciente. El médico debe cerciorarse que el anciano pueda utilizar los medicamentos, principalmente los in-

halados, o que para ello va a ser asistido por un familiar. La incapacidad de un paciente para obtener el beneficio total que el uso correcto de un inhalador otorga, plantea como alternativa el empleo de nebulizaciones, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

La comorbilidad en los ancianos agrava el asma y dificulta el diagnóstico, por lo que el conocimiento y manejo de estas entidades clínicas deben ser del dominio de los médicos responsables de la atención primaria de los adultos mayores, para que con destreza elaboren el diagnóstico correcto y establezcan un tratamiento eficaz y oportuno.

Conclusiones

La senescencia genera cambios moleculares y celulares que repercuten en la homeostasis del organismo y consecuentemente en la salud del individuo, con una pobre respuesta a vacunas y susceptibilidad a cáncer e infecciones.

Los daños generados en los integrantes del sistema inmune, asociados con el deterioro anatomofisiológico por la edad y enfermedades crónicas, entre ellas el asma, originan un estado inflamatorio crónico con complicaciones y exacerbaciones de difícil control, que constituyen un reto para el médico y una amenaza latente para la vida del anciano.

Referencias

1. Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, Kovalev GI, Al-Regaiey K, Su L, et al. INK4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J Clin Invest.* 2004;114(9):1299-1307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI22475>
2. Deursen I. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 2014;509(7501):439-446. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13193>
3. Prokocimer M, Barkan R, Gruenbaum Y. Hutchinson-Gilford progeria syndrome through the lens of transcription. *Aging Cell.* 2013;12(4):533-543. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/accel.12070>
4. Swajari V, Nakamura A. Speeding up the clock. The past, present and future of progeria. *Dev Growth Differ.* 2016;58(1):116-130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dgd.12251>
5. Oliveira BF, Nogueira-Machado JA, Chaves MM. The role of oxidative stress in the aging process. *ScientificWorldJournal.* 2010;10:1121-1128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2010.94>
6. Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution.* 1957;11(4):398-411. DOI: <http://dx.doi.org/10.2307/2406060>
7. Opesko P, Shay J. Telomere-associated aging disorders. *Aging Res Rev.* 2017;33:52-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.05.009>
8. Greider CW. Molecular biology Wnt regulates TERT-putting the horse before the cart. *Science.* 2012;336(6088):1519-1520. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1223785>
9. Akincilar S, Unal B, Tergaonkar V. Reactivation of telomerase in cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(8):1659-1670. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-016-2146-9>

10. Lin Y, Uemura H, Fujinami K, Hosaka M, Harada M, Kubota Y. Telomerase activity in primary prostate cancer. *J Urol.* 1997;157(3):1161-1165. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65160-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65160-7)
11. Choi J, Fauci SR, Effros RB. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain Behav Immun.* 2008;22(4):600-605. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.004>
12. Weng NP, Hathcock KS, Hode RJ. Regulation of telomere length and telomerase in T and B cells a mechanism for maintaining replicative potential. *Immunity.* 1998;9(2):151-157. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80597-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80597-X)
13. Norrback K, Dahlenborg K, Carlsson R, Roos G. Telomerase activation in normal B lymphocytes and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood.* 1996;88(1):222-229. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/88/1/222>
14. Davalos AR, Coppé JP, Campisi J, Desprez PY. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(2):273-283. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10555-010-9220-9>
15. Rodier F. Detection of the senescence-associated secretory phenotype (SASP). *Methods Mol Biol.* 2013;96:165-173.
16. Ohtani N, Hara E. Roles and mechanisms of cellular senescence in regulation of tissue. *Cancer Sci.* 2013;104(5):525-530. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cas.12118>
17. Adams PD, Sedivy JM. Cellular senescence and tumor suppression. London: Springer; 2010.
18. Kulman T, Peeper DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(2):81-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2560>
19. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Krtolica A, Beauséjour CM, Parrinello S, et al. A human-like senescence-associated secretory phenotype is conserved in mouse cells dependent on physiological oxygen. *PLoS ONE.* 2010;5(2):e9188. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009188>
20. Campisi J. Aging, cellular senescence and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:685-705. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>
21. Muñoz-Espin D, Canamero M, Marauer A, Gómez-López G, Contreras J, Murillo-Cuesta S, et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell.* 2013;155(5):1104-1118. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.019>
22. Chou P, Effros RB. T cell replicative senescence in human aging. *Curr Pharm Des.* 2013;19(9):1680-1698. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612811319090016>
23. Rajapopalan S, Lee E, DuPrie M, Long EO. TNFR-associated factor 6 and TGF β activated kinase 1 control signals for a senescence response by an endosomal NK receptor. *J Immunol.* 2004;172(2):714-721. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1302384>
24. Ye J, Huang X, Hsueh E, Zhang Q, Ma C, Zhang Y, et al. Human regulatory T cells induce T-lymphocyte senescence. *Blood.* 2012;120(10):2021-2031. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-03-416040>
25. Jun JI, Lau LF. The matricellular protein Ccn1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. *Nat Cell Biol.* 2010;12(7):676-685. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb2070>
26. Heffner KL. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: implications for inflammatory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(1):95-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2010.09.005>
27. Fülöp T Jr, Fouquet C, Allaire P, Perrin N, Lacombe G, Stankova J, et al. Changes in apoptosis of human polymorphonuclear granulocytes with aging. *Mech Ageing Dev.* 1997; 96(1-3):15-34.
28. Corberand J, Ngyen F, Laharrague P, Fontanilles AM, Gleyzes B, Gyrard E, et al. Polymorphonuclear functions and aging in humans. *J Am Geriatr Soc.* 1981;29(9):391-397. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1981.tb02376.x>
29. Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Panda A, Katz K, Sambhara E. Innate immunity in aging impact on macrophage function. *Aging Cell.* 2004;3(4):161-167.
30. Fülöp T Jr, Fons G, Worum I, Paragh G, Leövey A. Age related variations of some polymorphonuclear leukocyte functions. *Mech Ageing Dev.* 1985;19:1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00102.x>

31. van-Duin D, Allore H, Mohanty S, Ginter S, Newman FK, Belshe RB, et al. Prevacine determination of the expression of costimulatory B7 molecules in activated monocytes predicts influenza vaccine responses in young and older adults. *J Infect Dis.* 2007;195(11):1590-1597. DOI: <https://doi.org/10.1086/516788>
32. Agrawal A, Agrawal S, Gupta S. Dendritic cells in human aging. *Exp Gerontol.* 2007;42(5):421-426. doi: 10.1016/j.exger.2006.11.007
33. Chuang SY, Lin Ch, Fang JY. Natural compounds and aging: between autophagy and inflammasome. *Biomed Res Int.* 2014; 10 pages. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/297293>
34. Nyugen J, Agrawal S, Gollapudi S, Gupta S. Impaired function of peripheral blood monocyte subpopulations in aged humans. *J Clin Immunol.* 2010;30(6):806-813. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-010-9448-8>
35. Hazeldine J, Lord J. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Ageing Res Rev.* 2013;12(4):1069-1078. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2013.04.00336>.
36. Iannello A, Thompson TW, Ardolino M, Lowe SW, Raulet DH. P-53 dependent chemokine production by senescent tumor cells supports NKG2D-dependent tumor elimination by natural killer cells. *J Exp Med.* 213;210(10):2057-2069. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.2013078337>.
37. Iannello A, Raulet DH. Immunosurveillance of senescent cancer cells by natural killer cells. *Oncoimmunology.* 2014;3:e27616. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/onci.27616>
38. De-la-Rosa O, Tarazona R, Casado JG, Alonso C, Belén Ostos, Peña J, et al. Vα24(+) NKT cells are decreased in elderly humans. *Exp Gerontol.* 2002;37:213-217. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(01\)00186-3](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(01)00186-3)
39. Mahbub S, Brubaker A, Kovaks EJ. Aging of the innate immune system an update. *Curr Immunol Rev.* 2011;7(1):104-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157339511794474181>
40. Salminen A, Kauppinen A, Kaarnironta K. Emerging role of NFκB signaling in the induction of the senescence-associated secretory phenotype (SASP). *Cell Signal.* 2012;24(4):835-845. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.12.006>
41. Kang C, Xu Q, Martin TD, Li MZ, Demaria M, Aron L, et al. The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA-4. *Science.* 2015;349(6255):aaa5612. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaa5612>
42. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular diseases in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(1):14-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwj346>
43. Lang S, Xue Q, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older woman. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(6):864-871. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01186.x>
44. Gruver AL, Hudson LL, Sempowsky GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007;211(2):144-156. DOI: 10.1002/path.2104
45. Savino W. Neuroendocrine control of T cell development in mammals role of growth hormone in modulating thymocyte migration. *Exp Physiol.* 2007;92(5):813-817. DOI: <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2007.038422>
46. Mackall C, Bare CV, Granger LA, Sharrow SO, Titus JA, Gress RE. Thymic-independent T cell regeneration occurs via antigen-driven expansion of peripheral T cells resulting in a repertoire that is limited in diversity and prone to skewing. *J Immunol.* 1996;156(12):4609-4616.
47. Effros RB. Replicative senescence of CD8T cells: Effect on human ageing. *Exp Gerontol.* 2004;39(4):517-524. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2003.09.024>
48. Naylor K, Li G, Vallejo AN, Lee WW, Koetz K, Bryl E, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol* 2005;174(119):7446-7452.
49. Weng N, Akbar A, Goronzy J. CD28- T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends Immunol.* 2009;30(7):306-312. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2009.03.013>
50. Follop T, Le Page A, Fortin C, Witkowski JM, Dupuis G, Larbi A. Cellular signaling in the aging immune system. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:105-111. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2014.05.007>

51. Effross RB, Dagarag M, Spaulding C, Man J. The role of CD8+ T cell replicative senescence in human aging. *Immunol Rev.* 2005;205:147-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00259.x>
52. Simone R, Zicca A, Saverino D. The frequency of regulatory CD3+, CD8+, CD28-, CD25+ T lymphocytes in human peripheral blood increases with age. *J Leukoc Biol.* 2008;84(6):1454-1461. DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0907627>
53. Lages CS, Suffia I, Velilla PA, Huang B, Warshaw G, Hildeman DA, et al. Functional regulatory T cells accumulate in aged host and promote chronic infectious disease reactivation. *J Immunol.* 2008;181(3):1835-1848. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.3.1835>
54. Jagger A, Shimojima Y, Goronzy JJ, Weyand CM. Regulatory T cells and the immune aging process: a mini-review. *Gerontology.* 2014;60(2):130-137. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000355303>
55. Gark SK, Delaney C, Toubai T, Ghosh A, Reddy P, Banerjee R, et al. Aging is associated with increased regulatory T-cell function. *Aging Cell.* 2014;13(3):441-448. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ace1.12191>.
56. Herman A, List C, Habisch HJ, Vukicevic V, Ehrhart-Bornstein M, Brenner R. Age-dependent neuroectodermal differentiation capacity of human mesenchymal stromal cells: limitations for autologous cell replacement strategies. *Cytotherapy.* 2010;12(1):17-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14653240903313941>
57. Cho RH, Sieburg HB, Muller-Sieburg CE. A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells: aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells. *Blood.* 2008;111(12):5553-5561. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-11-123547>
58. Pang WW, Price EA, Sahoo D, Beerman I, Maloney WJ, Rossi DJ, et al. Human bone marrow hematopoietic stem cell are increased in frequency and myeloid-based with age. *Proc Natl Acad Sci USA.* 211;108(50):2012-2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1116110108>
59. Lichtman M, Rowe J. The relationship of patient age to the pathobiology of the clonal myeloid diseases. *Semin Oncol.* 2004;31(2):185-197. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2003.12.029>
60. van-Deursen J. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 2014;509(7501):439-446. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13193>
61. Weiskoff D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int.* 2009;22(11):1041-1050. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x>
62. Frasca D, Blomberg BB. Aging affects human B cell responses. *J Clin Immunol.* 2011;31(3):430-435. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-010-9501-7>
63. Buffa S, Bulati M, Pellicano M, Dunn-Walters DK, Wu YC, Candore G, et al. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cell in elderly. *Biogerontology.* 2011;12(5):473-483. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10522-011-9353-4>
64. Bartek J, Hodny Z, Lukas J. Cytokine loops driving senescence. *Nat Cell Biol.* 2008;10(8):887-889. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb0808-887>
65. Kuilman T, Michaloglou Ch, Vredeveld L, Douma S, van-Doorn R, Desmet CJ, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell.* 2008;133(6):1019-1031. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.039>
66. Fernández-Morera J, Calvanese V, Rodríguez-Rodere S, Menéndez-Torre E, Fraga MF. Epigenetic regulation of the immune system in health and disease. *Tissue Antigens.* 2010;76(6):431-439. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01587.x>
67. Rink L, Cakmann I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev.* 1998;102(2-3):199-209.
68. Ongrádý J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Ageing.* 2010;7:7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4933-7-7>.
69. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis.* 2000;182 Suppl 1:S62-S68. DOI: 10.1086/315916
70. Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 1):1452S-1452S.
71. Mathur S. Allergy and asthma in the elderly. *Sem Resp Crit Care Med.* 2010;31(5):587-595. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1265899>

72. Tsai C, Lee W, Hanania N, Camargo CA Jr. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in the United States, 2006-2008. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1252-1258.e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.061>
73. Meyer K, Rosenthal N, Soergel P, Peterson K. Neutrophils and low-grade inflammation in the seemingly normal aging human lung. *Mech Ageing Dev.* 1998;104(2):169-181. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(98\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(98)00065-7)
74. Holgate ST. Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma: The bronchial epithelium as a mayor disease target. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(3):587-590.
75. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br Med J.* 1993;307(6910):982-986. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1679193/>
76. Delespesse G, De Maubege J, Kennes B, Nicaise R, Govaerts A. IgE mediated hypersensitivity in ageing. *Clin Exp Allergy.* 1977;7(2):155-160. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1977.tb01436.x>
77. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Potts J, Sunyer J, Janson C, et al. Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):675-682.
78. King M, Bukantz S, Phillips S, Mohapatra SS, Tamulis T, Lockey RF. Serum total IgE an specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus*, but not eosinophil cationic protein, are more likely to be elevated in elderly asthmatic patients. *Allergy Asthma Proc.* 2004;25(5):321-325.
79. Annema J, Sparrow D, O'Connor G, Rijcken B, Koëter GH, Postma DS, et al. Chronic respiratory symptoms and airway responsiveness to methacholine are associated with eosinophilia in older men. The normative aging study. *Eur Respir J.* 1995;8:62-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.95.08010062>
80. Mathur S, Schwantes E Jarjour NN, Busse WW. Age-related changes in eosinophil function in human subjects. *Chest.* 2008;133(2):412-419. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2114>
81. Thomas RA, Green RH, Brightling CE, Birring SS, Parker D, Wardlaw AJ, et al. The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects. *Chest.* 2004;126(6):1811-1814. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.1811>
82. Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, Mathur SK. Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):1163-1165. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.015>
83. Busse P, Kilaru K. Complexitus of diagnosis and treatment of allergic respiratory disease in the elderly. *Drug Aging.* 2009;26(1):1-22.
84. Al-Alawi, Hassan T, Chotermall S. Advances in the diagnosis and management of asthma in older adults. *Am J Med.* 2014;127:370-378. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/0002512-200926010-00001>



The research protocol V: The calculation of sample size

El protocolo de investigación V: el cálculo del tamaño de muestra

Mario Enrique Rendón-Macías,¹ Miguel Ángel Villasís-Keever¹

Abstract

Sample size refers to the number of participants to be included in a research study. If the calculation is carried out properly, not only conclusions will be established with statistical support and the potential risks to the subjects included in the investigation will be limited, but also the study can be properly planned to optimize economic and time costs. Calculation of sample size requires information that must be supported by the research protocol. This information includes that the objectives (descriptive study or a study to establish differences between groups) and hypotheses are well elaborated (with magnitude and direction), the scale of measurement of the outcome variable(s) must be defined, and type I error and type II error appropriately identified. This review describes how to specify the requirements needed for sample size calculation, including examples in clinical research designs.

Keywords: Research; Measurements, methods and theories; Sample size

Este artículo debe citarse como: Rendón-Macías ME, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación V: el cálculo del tamaño de muestra. Rev Alergia Mex 2017;64(2):220-227

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

Correspondencia: Miguel Ángel Villasís-Keever
miguel.villasis@gmail.com

Recibido: 2017-03-30
Aceptado: 2017-03-30

Resumen

El tamaño de la muestra se refiere al número de participantes que se incluirá en un estudio de investigación. Si se realiza adecuadamente el cálculo, no solamente se establecerán conclusiones con sustento estadístico y se limitarán los riesgos potenciales a los sujetos incluidos en la investigación, sino que además el estudio podrá planearse adecuadamente para optimizar costos económicos y tiempo. Para el cálculo del tamaño de la muestra se requiere información que debe estar sustentada en el protocolo de investigación; dicha información incluye que los objetivos (estudio descriptivo o para establecer diferencias), hipótesis (con magnitud y dirección) y escala de medición de la o las variables de desenlace estén bien planteadas, así como tener considerados los errores tipos I y II. En esta revisión se describe los requerimientos necesarios para el cálculo del tamaño de la muestra, incluyendo ejemplos en diseños de investigación clínica.

Palabras clave: Investigación; Mediciones, métodos y teorías; Tamaño de la muestra

Introducción

En toda investigación, clínica o básica, los datos obtenidos de las mediciones dan el sustento para realizar inferencias sobre la realidad. Además de la calidad de estas mediciones, el tamaño de la muestra, es decir, el número de sujetos de investigación a incluir en un estudio es uno de los elementos más trascendentes. Así, cuando la evidencia disponible es limitada o escasa para apoyar una hipótesis, un estudio adicional con pocos sujetos sería insuficiente y no permitiría emitir conclusiones sólidas.¹ Por el contrario, aunque un exceso en el tamaño de la muestra facilita las inferencias, esto conlleva a un gasto injustificado en tiempo, dinero y esfuerzo.^{1,2} Ambas situaciones tienen implicaciones éticas, dado que después del estudio con escasa muestra, la incertidumbre continuará al final de la investigación, y no habrá beneficio ni para los sujetos de investigación incluidos, ni para la población potencialmente susceptible. Tampoco es razonable (particularmente en estudios donde se hará alguna intervención) someter a los participantes a riesgos, cuando con un número menor es posible lograr los objetivos de la investigación.^{2,3}

En general, para quienes están elaborando su protocolo de investigación, especialmente cuando se tiene poca experiencia, el cálculo del tamaño puede resultar una tarea complicada. El objetivo de este artículo es dar a conocer los aspectos más importantes para calcular de manera juiciosa, el número neces-

ario de participantes en un estudio de investigación clínica, tomando como base a otros autores que han escrito extensamente sobre el tema.^{1,4,5,6}

Tamaño de la muestra en estudios clínicos

A continuación se describen los pasos iniciales para realizar el cálculo del tamaño de la muestra para un estudio clínico.^{1,3,7} La información necesaria se encuentra sintetizada en el Cuadro 1. Con el propósito de hacerlo más práctico, en este artículo nos enfocaremos a tres tipos de investigación clínica de acuerdo con su propósito:⁸

- Para evaluar la eficacia de un tratamiento o intervención.
- Para evaluar la validez de una prueba diagnóstica.
- Para determinar el pronóstico de una enfermedad.

Enunciar el objetivo del estudio

Es fundamental recordar que una investigación es una propuesta sobre la dinámica de la naturaleza. Por ejemplo, el tratamiento A (nuevo broncodilatador) otorgado a pacientes con espasmo bronquial causa dilatación de su musculatura lisa y mejora el flujo de aire a través de la vía aérea. Este conocimiento surge con base a evidencias tanto biológicas, químicas, físicas y fisiológicas realizadas previamente, pero aún no confirmadas en humanos. Por ello, un investigador ejecutará un ensayo clínico para dar evidencia de la veracidad que el nuevo broncodilatador

es eficaz en seres humanos. En ese momento surge la pregunta: ¿Cuántos pacientes se requieren para establecer que, con los datos obtenidos, la evidencia es suficiente para apoyar que el broncodilatador es eficaz? Aunque es imposible asegurar siempre un mismo comportamiento en cada ensayo (en este caso el resultado de la aplicación del broncodilatador), dado el número de posibles factores involucrados en un fenómeno, se puede estimar un margen estrecho de la probabilidad de que así suceda.^{1,3} Este nivel de predicción es lo que nos permite hacer inferencias para futuros pacientes.

En una prueba diagnóstica, la pregunta de investigación pudiera ser ¿cuántos pacientes con neumo patía crónica necesito estudiar, para determinar la validez de la broncoscopia para establecer una causa infecciosa?; por su parte, para un estudio pronóstico, ¿cuántos pacientes con intolerancia a las proteínas de soya tengo que seguir para estimar la tasa de recuperación espontánea relacionada con la edad?

En estas tres interrogantes, el investigador debe tener una propuesta lógica y coherente con los conocimientos disponibles sobre la dinámica de la naturaleza, es decir, la formulación de los objetivos.⁹ Si no se disponen, entonces no es posible calcular el tamaño de la muestra para su estudio.

Estimar el efecto esperado y la variabilidad del mismo: estableciendo hipótesis

Una vez reconocido los objetivos del estudio es indispensable que el investigador elabore la o las respuestas o propuestas explicativas del fenómeno a estudiar, lo cual forma parte sustantiva del protocolo de investigación y se denomina hipótesis de trabajo.⁹

Tres aspectos son fundamentales para elaborar las hipótesis: el grado de cambio o la *magnitud esperada* del efecto, la escala de medición de las variables y la variabilidad del efecto. Las bases para determinar la *magnitud esperada* incluyen la información previa obtenida de estudios similares, así como lo que realmente sea útil en el ámbito clínico; en otras palabras, aunque un broncodilatador “incremente estadísticamente” el diámetro de los bronquiolos, no tendría utilidad clínica si los pacientes no perciben mejoría en su capacidad respiratoria. En este aspecto es conveniente mencionar que cambios notorios hablan de efectos fuertes y viceversa, por ello la regla es que *entre más grande es el efecto esperado (magnitud), se requiere menor número de ensayos u observaciones (es decir, menor el tamaño de la muestra)*.

El segundo aspecto por considerar es que la medición de una variable puede ser evaluada con

Cuadro 1. Información necesaria para realizar el cálculo del tamaño de una muestra

1. Número de grupos por estudiar.
2. Tipo de estudio: de precisión (o frecuencia) o de contrastación de diferencias.
3. Escala de medición de la variable resultado: cuantitativa o cualitativa.
4. Establecer magnitud:
 - En estudios de precisión, magnitud esperada.
 - En estudios de contrastación, la diferencia de magnitud entre los grupos
5. Variabilidad esperada:
 - En escala cuantitativa: desviación estándar.
 - En escala cualitativa: porcentaje menor y mayor esperado.
6. Nivel de significación establecido o probabilidad de error tipo I: 0.05, 0.01
7. Nivel de poder estadístico establecido ($1 - \alpha$).
8. Hipótesis: una o dos colas.
9. Cuando hay más 2 grupos: razón de pacientes en grupo experimental y control.
10. Estimación del número o proporción de pérdidas.

distintos instrumentos y, por tanto, generar datos en diferentes escalas de medición.¹⁰ Las escalas que usan medidas cuantitativas (por ejemplo, kilogramos, centímetros, litros), suelen permitir discriminar mejor los fenómenos que las escalas cualitativas (ejemplos: mejoría clínica en grados, o bien, muerte/supervivencia).

Para poner en práctica ambos aspectos, primero regresamos al ejemplo del estudio de tratamiento para determinar la eficacia del broncodilatador para el broncoespasmo. Para lograr ese objetivo tenemos dos propuestas: en una se contrasta antes y después de utilizar el broncodilatador, la diferencia absoluta en milímetros del promedio del diámetro de la luz bronquial. La hipótesis es que el broncodilatador incrementará $\geq 50\%$ la luz bronquial (es decir, pasará de 0.2 a 0.3 mm). En la otra opción se comparan dos grupos: con y sin el broncodilatador y empleamos una variable de resultado en escala cualitativa, registrando la proporción o porcentaje de pacientes que incrementan $\geq 50\%$ el diámetro bronquial a partir del valor basal. La hipótesis describe que en 80 % de los pacientes que usan el nuevo broncodilatador se logrará este incremento, en comparación con 60 % del grupo de pacientes con el tratamiento habitual; así, la diferencia entre uno y otro grupo es de 20 %; esto último representa la *magnitud esperada*.

Si bien, ambos diseños son correctos, se debe tener en cuenta que las variables cualitativas tienen menor poder de discriminación por ser menos precisas en comparación con las mediciones cuantitativas. Por lo anterior, considerando la escala de medición existe otra regla en cuanto al cálculo del tamaño de la muestra: “las escalas con mayor poder de discriminación (cuantitativas *versus* cualitativas) siempre requerirán menor tamaño de la muestra y viceversa, a menor discriminación mayor tamaño de la muestra”.^{1,3,7}

Respecto al estudio de prueba diagnóstica, los autores apuestan a que la broncoscopia será útil si es capaz de confirmar un diagnóstico de infección (lo cual también se conoce como sensibilidad) en al menos 80 % de los pacientes con esta condición (*magnitud esperada*).

Mientras que para el estudio de pronóstico, los autores prevén que 75 % de los pacientes menores de 3 meses de edad con intolerancia a proteínas de la soya se recuperarán espontáneamente en un periodo 6 a 8 semanas, en comparación con 60 % que se

recuperará en el mismo periodo, pero cuya edad de inicio de intolerancia es mayor a los 6 meses de edad. Entonces, la *magnitud esperada* de la edad como factor de buen pronóstico será de 15 %. Esto es lo mismo que asumir que a menor edad se incrementará al menos 2 veces (valor que también se conoce como riesgo relativo o *hazard ratio*) la probabilidad de un desenlace favorable, lo cual es otra manera de expresar la *magnitud esperada*.

El tercer aspecto cuando se elaboran las hipótesis es la variabilidad de la variable de desenlace, lo cual hace referencia a la diferencia observada en los resultados cada vez que se mide un fenómeno. Cuando un fenómeno es totalmente controlado y el factor de interés es el único involucrado en el resultado, basta con hacer un ensayo para demostrar su relación.

Lo anterior es la excepción; en la realidad los fenómenos en la naturaleza no pueden ser controlados totalmente, por ello se espera que en cada ensayo la respuesta (variable por medir) pueda cambiar en intensidad (cantidad) o en sentido (respuesta o no respuesta). Cuanto más precisas las respuestas, entonces la señal del fenómeno es más notoria. De esta forma se establece otra regla en el cálculo del tamaño de la muestra: “entre menos variabilidad de la variable de desenlace será menor el tamaño de muestra y viceversa, entre más variabilidad mayor será el número”.^{1,5,6}

Regresando a nuestros ejemplos, para calcular el tamaño de la muestra también es necesario establecer la variabilidad que pensamos encontrar. En el estudio de la eficacia de un broncodilatador, los investigadores identificaron dos estudios previos: en el primero, el diámetro interno bronquial fue en promedio de 0.2 mm con desviación estándar (DE) de 0.05 mm; mientras que en el segundo estudio, el promedio también fue de 0.2 mm pero la DE fue de 0.10 mm. En ambos, la DE representa la variabilidad, así que al elegir el resultado del primero para el cálculo del tamaño muestral, entonces el número de participantes será menor que si se eligiera el segundo estudio, ya que el primero mostró menor variabilidad.

Para el caso del estudio donde se evalúa la eficacia del nuevo broncodilatador cuando la variable de desenlace es con escala de medición cualitativa, y tomando como referencia estudios publicados, se considera que con el tratamiento habitual la eficacia tiene una variación de 10 % a partir del 60 % des-

crita previamente, es decir, la eficacia estimada irá de 50 a 70 %; la misma variación es esperada con el nuevo broncodilatador, o sea, de 70 a 90 %.

Para el estudio de la broncoscopia, el estimado deseado es de 80 %, pero los investigadores pudieran aceptar que esta sensibilidad cambie no más de 2 %, por lo tanto, la variación será de 4 %, es decir, de 78 a 82 %.

Especificar si se desea estimar la precisión de un efecto o diferencias entre grupos

Como parte de los elementos para el cálculo del tamaño de la muestra se requiere también tomar en cuenta el número de grupos por estudiar de acuerdo con el propósito del estudio.⁸ Como se describe en el Cuadro 1 existen dos opciones:

- Los estudios de precisión (para establecer frecuencia o prevalencia de una población).
- Los estudios para encontrar diferencias.

Los estudios de precisión por lo general son descriptivos para determinar el valor o la frecuencia (o bien, prevalencia o incidencia) de un dato, lo cual es aplicable también en los estudios de validación de una prueba de diagnóstico, lo cual ya fue mencionado en párrafos anteriores.^{1,5,6}

En estudios en los cuales se pretende contrastar los valores de la variable de resultado entre dos o más grupos, es mejor determinar el tamaño de la muestra bajo el concepto de pruebas de hipótesis estadísticas y buscar diferencias entre los grupos de estudio. Los enunciados se formulan con dos posibles respuestas: que los resultados entre los grupos de comparación en realidad son similares (hipótesis nula) o que son diferentes (hipótesis alterna); estas hipótesis tendrán significado y relevancia al momento de realizar el análisis estadístico e interpretar los resultados. En este sentido, al rechazar la hipótesis nula estaremos asumiendo que hay diferencia entre los grupos y, por lo tanto, *aceptando* la hipótesis alterna.

Como ejemplos para este tipo de cálculo del tamaño muestral aplican los estudios que hemos utilizado: para medir el efecto del broncodilatador y el de pronóstico de niños con intolerancia a la soya.

Errores tipos I y II

Cuando se realiza un cálculo del tamaño de la muestra existe la posibilidad de cometer 2 errores al momento de obtener e interpretar los resultados. Esto

ocurre principalmente en los estudios donde se comparan dos o más grupos. El error tipo I consiste en rechazar la hipótesis nula cuando en realidad no hay diferencias entre los grupos analizados, lo cual, regresando a uno de nuestros ejemplos, implicaría que el nuevo broncodilatador es mejor que el control para aliviar el broncoespasmo. A la probabilidad de cometer este error se le conoce como *alfa* (α) o valor de p .

Por su parte, el error tipo II sucede cuando no se rechaza la hipótesis nula a pesar de que sí hay diferencia entre los grupos; a la probabilidad de cometer este error se conoce como *beta* (β). En el cálculo del tamaño de la muestra hay que considerar que el error alfa es más grave, por lo que la probabilidad de cometerlo debe ser baja; por consenso se ha delimitado que el nivel aceptable sea de 5 % o menor. Este valor en general es más conocido como $p \leq 0.05$. Asimismo, es necesario tener en cuenta que entre más bajo se establezca este nivel será mejor (por ejemplo, 1 %, es decir, $p \leq 0.01$). Sin embargo, hay que considerar que entre menor es el nivel, el tamaño de la muestra aumenta.¹

Respecto al error beta se acepta la posibilidad de cometerlo hasta en 20 %. Nuevamente, si se desea mayor seguridad en la decisión, esta probabilidad puede ser fijada en un valor menor (por ejemplo, 10 %). Si se decide esto, la implicación será que se incrementará el número de pacientes requeridos en el estudio. Ahora bien, el término *poder* o *potencia* se utiliza para la probabilidad de rechazar la hipótesis nula de una investigación con un determinado número de participantes incluidos en el estudio, dicho de otro modo: la probabilidad de que un estudio con un determinado tamaño de la muestra sea estadísticamente significativo cuando una diferencia realmente existe. Desde el punto de vista estadístico se expresa como:

$$1 - \beta$$

De tal forma que si beta es igual a 20 %, entonces el poder es de 80 % o 0.80.

Una o dos colas

Otro elemento más que debe considerarse para calcular el tamaño de la muestra es la dirección de las hipótesis planteadas (Cuadro 1). No es suficiente que en las hipótesis se describa la magnitud, también se debe expresar hacia dónde se considera que se dirige

el fenómeno. Para explicarlo tomaremos el ejemplo sobre la eficacia del nuevo broncodilatador: la descripción de la hipótesis que hemos utilizado indica que habrá mayor número de pacientes con incremento significativo del diámetro bronquial en comparación con el tratamiento habitual; sin embargo, los investigadores pudieran expresarlo en la siguiente forma: ...el diámetro bronquial con el uso del broncodilatador *será diferente* en comparación con el otro grupo... De esta forma, en la primera hipótesis existe dirección, por lo tanto, el cálculo del tamaño de la muestra corresponde a “una cola”; mientras que para la segunda hipótesis no existe dirección, entonces el cálculo será a “dos colas”. La implicación de incluir la dirección en las hipótesis tendrá como consecuencia que un estudio a una cola requerirá menor tamaño de la muestra que un estudio a dos colas.

Pérdidas

Siempre es recomendable agregar 5 a 10 % del número de participantes al cálculo original del tamaño de la muestra, para asegurar la compensación de las pérdidas. Lo anterior es porque en cualquier estudio siempre existe una probabilidad de no participación de las personas o de abandono después de haberlos incluido en un estudio.

Ejecutando cálculos del tamaño de la muestra

Con el objetivo de poner en práctica esta lectura, a continuación, se describen los cálculos del tamaño de la muestra utilizando los ejemplos de los estudios descritos, tomando como referencia los datos de Cuadro 1. Para el cálculo con dichos datos se pueden utilizar programas libres en internet (<http://www.sample-size.net/>), aplicaciones (app) para equipos de telefonía móvil y tabletas (Medcal, EpiCal), o bien, tablas y nomogramas disponibles en libros de texto o artículos.¹¹ Asimismo, se pueden hacer los cálculos mediante fórmulas (algunas de las cuales se presentan en el apéndice de este artículo).

I. Efecto del uso del broncodilatador A.

- a. Comparación antes y después del uso de broncodilatador del diámetro bronquial.

Supuestos necesarios: promedio basal: 0.2 mm.

- Diferencia o magnitud esperada: en promedio 0.1 mm más.
- Variabilidad de la respuesta: 0.05 (DE)

- Probabilidad de error alfa o nivel de significación estadística: 0.05 o 5 %.
- Poder estadístico (1-beta): 0.80 o 80 %.
- Dos colas.

Muestra calculada (al redondear): 8, es decir, 4 pacientes por grupo. Si se agrega 10 % de posibles de pérdidas = 5 por grupo.

b. Comparación en la tasa de éxitos entre el tratamiento A contra el B

- Relación de pacientes de los grupos experimental y control: 1
- Proporción de éxitos esperados con el tratamiento habitual: 60 %.
- Proporción de éxitos esperados con el nuevo broncodilatador: 80 %.
- Diferencia o magnitud esperada (clínicamente relevante): 20 %.
- Nivel de significación estadística (probabilidad de error alfa): 0.05 o 5 %.
- Poder estadístico (1-beta): 0.80 o 80 %.
- Una cola.

Muestra calculada: 117 por grupo, más 5 % de pérdidas = 129.

II. Cálculo para la sensibilidad de la fibroscopia en el diagnóstico de infección pulmonar.

- Sensibilidad esperada: 80 %.
- Ancho o precisión en los valores del intervalo de confianza: 4 %
- Nivel de confianza estadística: 95 %

Muestra calculada: 1545 por grupo, más 5 % de pérdidas = 1622

III. Cálculo para determinar el factor pronóstico entre un grupo expuesto y no expuesto.

- Relación pacientes grupo expuesto al factor pronóstico y no expuesto: 1
- Riesgo esperado clínicamente relevante (*hazard* o riesgo relativo): 2
- Nivel de significación estadística (probabilidad de error alfa): 0.05 o 5 %
- Poder estadístico (1-beta): 0.80 o 80 %

Muestra calculada: 65 por grupo, más 5 % de pérdidas = 67.

Otros aspectos por considerar

- En cada cálculo del tamaño de la muestra, quienes lo realizan deben considerar que el resultado corresponde a la cantidad mínima de sujetos que se incluirán en el estudio conforme a los supuestos utilizados. Esta situación obliga al investigador a llevar a cabo diferentes cálculos usando combinaciones de los supuestos descritos en el Cuadro 1.
- Existen estudios que pueden tener más de una variable de desenlace; en ellos, las escalas de medición incluso pueden ser diferentes. Bajo este escenario, los investigadores tendrán que hacer cálculos del tamaño de la muestra para cada variable y, muy probablemente, se observará que el número de participantes variará. Si los investigadores están comprometidos con comprobar cada hipótesis, entonces deberán elegir el mayor tamaño calculado de la muestra para realizar su investigación.
- La magnitud del efecto y la variabilidad esperada en las mediciones debe ser estimada previamente al estudio. Para disponer de esta información es recomendable apoyarse en información publicada sobre estudios semejantes, sin embargo, cuando los investigadores no tienen claro los supuestos, una sugerencia es realizar un piloto con al menos 10 participantes para explorar el comportamiento de las variables.
- Un investigador no necesariamente debe saber cómo calcular el tamaño de la muestra, pero sí es responsable de disponer de la información de los supuestos para su estimación. El Cuadro 1 resume los datos que los expertos (estadísticos, epidemiólogos, etcétera) le solicitarán.
- Los supuestos descritos en este artículo son para algunos tipos de estudios clínicos, pero se deberán consultar otras fuentes si se requiere el cálculo del tamaño de la muestra donde la variable de resultado es diferente, tales como razón de momios, análisis de supervivencia o donde los análisis estadísticos se basan en modelos multivariantes (regresión lineal, regresión logística, etcétera).
- Finalmente, el tamaño de la muestra es esencial para contestar la pregunta de investigación, por lo cual es necesario establecerlo antes de iniciar el estudio a fin de evaluar la disponibilidad de recursos económicos, humanos y de tiempo.

Referencias

1. Chow S-C, Shao J, Wang H, editores. *Sample size calculations in clinical research*. Segunda edición. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2008.
2. Gupta K, Attri J, Singh A, Kaur H, Kaur G. Basic concepts for sample size calculation: Critical step for any clinical trials! *Saudi J Anaesth*. 2016;10(3):328-331. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1658-354X.174918>
3. Das S, Mitra K, Mandal M. Sample size calculation: Basic principles. *Indian J Anaesth*. 2016;60(9):652. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.190621>
4. Cleophas TJM, Zwinderman AH, Cleophas TF. *Statistics applied to clinical trials* [Internet]. Dordrecht, the Netherlands: Springer; 2006. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/10129450>
5. Matthews DE, Farewell VT. *Using and understanding medical statistics*. Tercera edición. Basel ; New York: Karger; 1996.
6. Indrayan A. *Medical biostatistics*. Segunda edición. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2008.
7. Heidel RE. Causality in statistical power: Isomorphic Properties of measurement, research design, effect size, and sample size. *Scientifica*. 2016;2016:1-5. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8920418>
8. Villasís-Keever MA, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación II: diseños de investigación clínica. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(1):80-90. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/163>
9. Miranda-Novales MG, Villasís-Keever MA. El protocolo de investigación. Parte I. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(4):312-317. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/129>
10. Villasís-Keever MA, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación IV: las variables de estudio. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(3):303-310. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/199>
11. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: III How large a sample? *Br Med J*. 1980; 281(6251):1336-1338. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1714734/>

Apéndice

Fórmula para comparación de dos medias

$$n = \frac{2([a + b]^2 \sigma^2)}{(\mu_1 - \mu_2)}$$

n = número de participantes u observaciones por cada grupo
 μ_1 = media de la población en el grupo 1 (experimental)
 μ_2 = media de la población en el grupo 2 (control)
 $\mu_1 - \mu_2$ = diferencia deseada (magnitud esperada)
 σ = variancia de la población (desviación estándar)
a = nivel de significancia, alfa = convencional 0.05
b = nivel de poder estadístico = convencional 0.80

Fórmula para comparación de dos proporciones

$$n = \frac{([a + b]^2 [p_1 q_1 + q_2 p_2])}{x^2}$$

n = número de participantes u observaciones por cada grupo
 p_1 = proporción de expuestos en la población grupo 1 (experimental)
 q_1 = proporción de no expuestos en la población grupo 1 (experimental) [1- p_1]
 p_2 = proporción de expuestos en la población grupo 2 (control)
 q_2 = proporción de no expuestos en la población grupo 2 (control) [1- p_2]
x = diferencia deseada (magnitud esperada): $p_2 - p_1$
a = nivel de significancia, alfa = convencional 0.05
b = nivel de poder estadístico = convencional 0.80

Fórmula para una proporción o precisión

$$n = \frac{Za^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

$Za^2 = 1.96^2$ (ya que el intervalo de confianza es de 95 %)
p = proporción esperada de la variable de resultado
q = 1 - p (diferencia de la proporción con respecto a p)
d = variabilidad de la proporción esperada (p)



Angioedema as initial manifestation of hypogammaglobulinemia

Angioedema como única manifestación inicial de hipogammaglobulinemia

Eunice López-Rocha,¹ Patricia O'Farril-Romanillos,¹ Saraid Cerda-Reyes,² Edgar A. Medina-Torres,² Sara E. Espinosa-Padilla,² José G. Huerta-López,³ Lizbeth Blancas-Galicia²

Abstract

Common variable immunodeficiency is characterized by hypogammaglobulinemia and the inability to respond to vaccines. Patients mostly manifest infections, however only less than 5 % have pathological conditions as autoimmunity, granulomatous inflammation, and splenomegaly or lymphoproliferative disease among others, without showing infections. We report the case of a woman who debuted with localized cutaneous affection, facial angioedema, without other early symptoms. After diagnosis splenomegaly and bronchiectasis were documented. Angioedema and bronchiectasis responded with IVIG replacement. We also review the dermatological manifestations associated with CVID.

Keywords: Common variable immunodeficiency; Angioedema; Skin diseases; Primary immunodeficiency diseases in adults; Intravenous immunoglobulin

Este artículo debe citarse como: López-Rocha E, O'Farril-Romanillos P, Cerda-Reyes S, Medina-Torres EA, Espinosa-Padilla SE, Huerta-López JG, Blancas-Galicia L. Angioedema como única manifestación inicial de hipogammaglobulinemia. Rev Alergia Mex 2017;64(2):228-234

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

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

³Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Alergia, Ciudad de México, México

Correspondencia: Lizbeth Blancas-Galicia.
blancas.lizbeth@gmail.com

Recibido: 2016-04-28
Aceptado: 2016-08-09

Resumen

La inmunodeficiencia común variable se caracteriza por hipogammaglobulinemia e incapacidad para responder a las vacunas. Los pacientes en su mayoría manifiestan infecciones, sin embargo, menos de 5 % solo presenta patologías como autoinmunidad, inflamación granulomatosa, esplenomegalia o enfermedad linfoproliferativa, entre otras, sin infecciones. Se describe el caso de una mujer que debutó con afección cutánea localizada, angioedema facial, sin otros síntomas iniciales. Después del diagnóstico se documentó esplenomegalia y bronquiectasias. El angioedema y las bronquiectasias respondieron con la sustitución de la gammaglobulina intravenosa. En este artículo, además de la descripción del caso, se revisan las manifestaciones dermatológicas asociadas con inmunodeficiencia común variable.

Palabras clave: Inmunodeficiencia común variable; Angioedema; Enfermedades de la piel; Inmunodeficiencias primarias en adultos; Inmunoglobulina intravenosa

Abreviaturas y siglas

DE, desviación estándar

ESID, European Society for immunodeficiencies

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IVIG, inmunoglobulina intravenosa

Introducción

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es un síndrome clínico e inmunológico atribuible a diferentes causas genéticas.¹ Esta enfermedad se caracteriza por hipogammaglobulinemia y falta de respuesta a vacunas. Debido a la falta de anticuerpos, los pacientes tienen mayor frecuencia de enfermedades infecciosas, pero, por otro lado, son propensos a tener desórdenes como inflamación granulomatosa, esplenomegalia, neumonitis intersticial, autoinmunidad, enfermedades gastrointestinales y linfoproliferativas. La heterogeneidad clínica de la IDCV explica que médicos de diferentes especialidades se ocupen de la atención a los pacientes que la presentan. Aproximadamente 5 % de los casos de IDCV no tiene infecciones, por lo que el motivo de la atención médica es patologías inflamatoria o autoinmune.²

Informamos de una mujer joven con angioedema crónico como manifestación inicial de la inmunodeficiencia común variable.

Caso clínico

Mujer caucásica de 30 años de edad quien solicitó atención médica debido a angioedema facial crónico. Entre los antecedentes de importancia indicó la muerte de un hermano en la infancia por causa

desconocida, así como infecciones recurrentes de vías aéreas superiores de repetición que aminoraron después de amigdalectomía; a los 25 años de edad padeció varicela y una semana más tarde notó edema intermitente en cara, filtrum, región submandibular derecha y mejilla, de predominio matutino, que disminuía en el transcurso del día; no se asociaba con exposición ocupacional, hipersensibilidad física, ejercicio, medicamentos, alimentos, infecciones recurrentes u otros agentes. La paciente trabajaba en una oficina de publicidad y fumaba 10 cigarrillos al día desde los 20 años de edad.

Por el angioedema facial acudió a diferentes especialistas, quienes descartaron razonablemente angioedema hereditario, enfermedad tiroidea, infecciones y autoinmunidad. Recibió antihistamínicos orales y esteroides; sin embargo, solo mejoró parcialmente.

Un año después de haberse iniciado el angioedema, la paciente acudió con un alergólogo. A la exploración física se identificó edema facial de tejidos subcutáneos en regiones submandibular derecha y filtrum, así como ausencia de amígdalas. Los resultados de la biometría hemática y de las pruebas cutáneas para aeroalérgenos y alérgenos alimentarios, IgE total sérica y prueba de suero autólogo fueron

normales. Las pruebas del panel de IgE sérica específica para alérgenos y aeroalérgenos solo fueron positivas a clara y yema de huevo, sin embargo, no se identificó mejora con la dieta de exclusión (huevo).

Finalmente, se solicitó la cuantificación de niveles séricos de inmunoglobulinas séricas; en los 3 isotipos mayores se encontraron 2 desviaciones estándar inferiores a los valores de referencia: IgG 322 mg/dL (751-1560), IgM 15.2 mg/dL (46-304) e IgA 27 mg/dL (82-453), por lo que la paciente fue remitida a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, donde se corroboró la hipogammaglobulinemia con una segunda cuantificación de inmunoglobulinas séricas. Debido a que la IDCV es la primera causa de hipogammaglobulinemia en adultos, se completó la búsqueda de los criterios establecidos por la ESID, European Society for immunodeficiencies (Cuadro 1). La cuantificación de la respuesta de anticuerpos específicos a antígenos de polisacáridos se realizó en 2 ocasiones: antes y después de la vacuna conjugada de polisacáridos de 23 serotipos; el resultado mostró falta de respuesta a la vacuna (Cuadro 2). Con ambos parámetros inmunológicos anormales y con la exclusión de otras posibles etiologías se confirmó el diagnóstico de IDCV:

- Hipogammaglobulinemia.
- Falta de respuesta a vacunas.

La paciente fue referida para tratamiento al servicio de inmunología y alergia de un hospital de tercer nivel, donde se realizaron estudios para evaluar las diferentes comorbilidades asociadas con IDCV como enfermedad pulmonar crónica, autoinmunidad, enfermedad inflamatoria intestinal, granulomas, hiperplasia linfoide y malignidad. Por estudios de imagen se encontró sinusitis maxilar y esfenoidal (Figura 1), bronquiectasias cilíndricas bilaterales, hepatomegalia y esplenomegalia. Se inició reemplazo mensual de inmunoglobulina intravenosa (IVIG), con respuesta favorable; el angioedema remitió y las bronquiectasias disminuyeron. Tres años después del diagnóstico, la paciente presentó datos clínicos de hipotiroidismo; al momento de este informe ha respondido favorablemente al tratamiento sustitutivo.

Discusión

Las principales manifestaciones de la IDCV son infecciosas, sin embargo, su ausencia no excluye el diagnóstico. Cunningham-Rundles *et al.* describieron a 476 pacientes con IDCV; 48 nunca presentaron infecciones.³ Aproximadamente 5 % de los pacientes con IDCV busca atención médica por complicaciones inflamatorias o autoinmunes características de la IDCV.² En los pacientes sin estos trastornos, el retardo en el diagnóstico es mayor debido a que la IDCV sin infecciones no es conocida por todos los médicos.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos establecidos por ESID. La paciente cumplió los criterios de caso probable de IDCV

Probable

- Hombre o mujer con disminución importante de IgG (2 DE por debajo del valor de referencia para la edad) y de al menos uno de los isotipos IgM o IgA, y que cumpla con los siguientes criterios:
- Inicio de la inmunodeficiencia después de los 2 años de edad.
- Ausencia de isohemaglutininas* o respuesta baja a vacunas.
- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.

Posible

Hombre o mujer con disminución importante (2 DE por debajo del valor de referencia para la edad) en al menos uno de los isotipos mayores (IgM, IgG, IgA) y que cumpla con todos los siguientes criterios:

- Inicio de la inmunodeficiencia después de los 2 años de edad
- Ausencia de isohemaglutininas* o una respuesta baja a vacunas
- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia

*Deben ser evaluadas según el grupo sanguíneo del sujeto: para grupo O+ evaluar antiA y antiB; para grupo A, antiB y para grupo B, antiA. Los casos con grupo AB no se puede evaluar. DE, desviación estándar

En la literatura especializada se identificaron 6 pacientes con angioedema asociado con urticaria crónica o solo con urticaria crónica; 4 no habían tenido historia de infecciones recurrentes y severas.⁴ Hasta donde es del conocimiento de los autores, no hay casos de IDCV con angioedema aislado al inicio de la enfermedad. Dado que el angioedema puede estar relacionado con diversas etiologías, sugerimos considerar IDCV antes de catalogar un caso como idiopático.⁵

Inmunodeficiencia común variable y manifestaciones dermatológicas

Además del angioedema, en la literatura se han reportado otras manifestaciones cutáneas asociadas con IDCV de etiología infecciosa o inflamatoria, como las siguientes (Cuadro 3).

- Alopecia universal.
- Granuloma cutáneo.
- Urticaria.
- Angioedema.
- Pityriasis liquenoide.
- Verrugas.
- Furunculosis.
- Actinomicosis cutánea.

En los diferentes reportes de casos con IDCV enumerados en el Cuadro 3, la mayoría se registró historia de infecciones recurrentes de vías aéreas respiratorias desde la infancia, en contraste con el caso que reportamos. El retraso en el diagnóstico fue importante y todos los casos fueron diagnosticados por dermatólogos mediante la cuantificación de inmunoglobulinas séricas.^{6,7,8,9,10,11,12,13,14}

Cuadro 2. Evaluación de la respuesta específica a anticuerpos contra antígenos polisacáridos (para completar los criterios ESID para IDCV)

Serotipo de neumococo	Concentración (mg/L) de anticuerpos antes de aplicar vacuna	Concentración (mg/L) de anticuerpos un mes después de aplicar vacuna
1	0.2	0.5 ↓
3	2.1	2.6
4	0.2	0.7 ↓
5	0.5	0.5 ↓
6A	0.4	0.4 ↓
6B	0.3	0.3 ↓
8C	0.6	4.2 ↑
9V	ND	1.2 ↓
11A	0.5	1.8 ↑
14	ND	ND ↓
18 C	0	0.1 ↓
19 F	ND	ND ↓
19 A	8.7	9.8
23	ND	ND ↓

Primero se tomó una muestra de sangre y se determinaron las concentraciones de anticuerpos contra polisacáridos (técnica ELISA). Se aplicó la vacuna polisacárida de 23 serotipos. Un mes después se tomó nueva muestra de sangre para determinar concentración de anticuerpos contra polisacáridos. Para un sujeto sano menor de 5 años se espera un incremento mayor a 1.3 mg/L en al menos 50 % de los serotipos cuantificados; para un sujeto sano mayor de 5 años de edad se espera un incremento mayor a 1.3 mg/L en al menos 70 % de los serotipos cuantificados. En la paciente tan solo los serotipos 8 y 11 se incrementaron, ya que 3 y 19A ya tenían valores normales antes de la vacuna. Se confirmó falta de respuesta a antígenos polisacáridos. ND, no detectado; ESID, European Society for immunodeficiencies. ↓ < 1.3 mg/L, ↑ > 1.3 mg/L

Cuadro 3. Descripción de diferentes pacientes con manifestación cutánea relacionada con inmunodeficiencia común variable y su respuesta a la administración de gammaglobulina

Autor	Manifestación cutánea	Edad a manifestación cutánea*	Inicio de infecciones (edad)	Edad al diagnóstico de IDCV*	Otras manifestaciones sistémicas de IDCV	Respuesta a tratamiento de manifestaciones cutáneas	Respuesta a gammaglobulina
Este artículo	Angioedema crónico	25	Sin infecciones	27	Bronquiectasias y hepatoesplenomegalia	Sin respuesta a antihistamínicos ni esteroides	El angioedema desapareció después de la primera dosis
Kiliç <i>et al.</i> ⁶	Alopecia universal	2.5	Después de los 2 años con IVA recurrentes y diarrea crónica	12	Bronquiectasias	No descrito	No descrita
Boonyaleepun <i>et al.</i> ¹³ Smith <i>et al.</i> ⁷	Alopecia universal	4	Antes de los 8 años con bronquitis, sinusitis y otitis media	8	Monoartritis	Sin respuesta a los esteroides intraarticulares	Crecimiento de cabello después de la segunda dosis mensual
	Urticaria crónica	15	Después de los 8 años con infecciones repetidas de senos paranasales y oídos	15	Ninguna	Sin respuesta a antihistamínicos, colchicina y dapsona. Parcial respuesta con esteroides	Las ronchas desaparecieron después de la tercera dosis mensual
Sidwell <i>et al.</i> ⁸	Furunculosis	21	Durante lactancia, repetidas infecciones sinopulmonares, forunculosis, otitis media, celulitis y neumonía	21	Asma leve, crisis tónico-clónicas generalizadas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía mediastinal e hilar y monoartritis.	Sin respuesta a antibióticos como eritromicina, fluoxacilina y penicilina	La infección cutánea se resolvió rápidamente
Pasic <i>et al.</i> ⁹	Pitiriasis liquenoide	8	No descrito	4	Esplenomegalia, púrpura trombocitopénica inmune, granulomas, bronquiectasias	Favorable respuesta a propanolol de clobetasol	Sin respuesta
Lin <i>et al.</i> ¹⁰	Verrugas (manos y brazos)	17.5	Después de la edad de 2 años con IVA recurrente y neumonía recurrente	18	Ninguna	Sin respuesta a imiquimod, cimetidina, dinitroclorobenzeno. Rápida recurrencia después de remoción quirúrgica de las verrugas	Respuesta después de 8 dosis semanales de inmunoglobulina subcutánea en miembros superiores. Sin respuesta con dosis de IgIV
Aghamhammai <i>et al.</i> ¹¹	Granulomas cutáneos en las manos	20	A los 20 años con neumonía e IVA superiores	27	Diarrea recurrente	No descrito	Mejoraron las lesiones cutáneas con la terapia de IgIV a dosis mensual de 400-500 mg/kg
Mansouri <i>et al.</i> ¹²	Actinomicosis cutánea	18	No descrito	18	Diarrea no infecciosa y dolor abdominal severo	Penicilina intravenosa asociada con IgIV	Respuesta favorable con IgIV asociada a penicilina

*Edad en años; IVA, infecciones vías aéreas; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; IDCV, inmunodeficiencia común variable



Figura 1. Tomografía de senos paranasales, proyección de Waters. Se observa ocupación de seno maxilar derecho.

La mayoría de los pacientes descritos en el Cuadro 3 tuvo respuesta favorable al tratamiento de la manifestación cutánea y remisión de las infecciones con la inmunoglobulina intravenosa, debido a que la etiología era infecciosa o inflamatoria.^{6,7,8,9,10,11,12,13,14}

Cabe resaltar que un paciente con verrugas en las manos solo tuvo respuesta favorable después de la administración de inmunoglobulina subcutánea en los miembros superiores, pero no así con la administración intravenosa de inmunoglobulina.¹⁰ El paciente con actinomicosis tuvo respuesta favorable a la inmunoglobulina intravenosa asociada con el antibiótico.

El diagnóstico temprano en los pacientes con IDCV disminuye la morbilidad y la mortalidad, como se observó en la paciente descrita y en los casos reportados en el Cuadro 3, en quienes transcurrieron de 1 a 10 años desde el momento del primer síntoma hasta el diagnóstico. Por ello, es importante que especialistas como el dermatólogo o el alergólogo conozcan que las manifestaciones autoinflamatorias y autoinmunes de la enfermedad pueden presentarse sin infecciones, con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes.

Referencias

1. Baldovino S, Montin D, Martino S, Sciascia S, Menegatti E, Roccatello D. Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2013;12(8):796-801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.11.003>
2. Park JH, Resnick ES, Cunningham-Rundles C. Perspectives on common variable immune deficiency. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1246:41-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06338.x>
3. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood.* 2010;116(1):7-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-01-254417>
4. Altschul A, Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(4):664-665.
5. Carr TF, Saltoun CA. Chapter 21: Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:S70-S72. DOI: <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2012.33.355>
6. Kilic S, Ersoy F, Sanal O, Türkbay D, Tezcan I. Alopecia universalis in a patient with common variable immunodeficiency. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(4):305-307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1470.1999.00080.x>
7. Smith AA, Humphrey J, McAuley JB, Tharp MD. Common variable immunodeficiency presenting as chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(2 Suppl 1):S40-S41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.09.011>
8. Sidwell RU, Ibrahim MA, Bunker CB. A case of common variable immunodeficiency presenting with furunculosis. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):364-367. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04772.x>
9. Pasic S, Pavlovic M, Vojvodic D, Abinun M. Pityriasis lichenoides in a girl with the granulomatous form of common variable immunodeficiency. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(1):56-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1470.2002.00012.x>

10. Lin JH, Wang KY, Kraft S, Roberts RL. Resolution of warts in association with subcutaneous immunoglobulin in immune deficiency. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(2):155-158. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00874.x>
11. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Rezaei N, Kalantari N, Tamizifar B, Cheragh T, et al. Cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency: Case report and review of literature. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18(2):107-113.
12. Mansouri P, Farshi S, Khosravi A, Naraghi ZS. Primary cutaneous actinomycosis caused by *Actinomyces bovis* in a patient with common variable immunodeficiency. *J Dermatol.* 2011;38(9):911-915. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.01165.x>
13. Boonyaleepun S, Boonyaleepun C, Schlactus JL. Effect of IVIG on the hair regrowth in a common variable immune deficiency patient with alopecia universalis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1999;17(1):59-62. Disponible en: <http://thailand.digitaljournals.org/index.php/APJAI/article/viewFile/28376/27591>
14. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: How does IgG modulate the immune system? *Nature Rev Immunol.* 2013;13(3):176-189. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3401>



Good's syndrome. Report of case

Síndrome de Good. Reporte de un caso

Diana Andrea Herrera-Sánchez,¹ José Israel León-Pedroza,² María Eugenia Vargas-Camaño,² María Isabel Castrejón-Vázquez²

Abstract

Background: Good's syndrome is an association of thymoma and immunodeficiency. The symptoms are recurrent sinopulmonary infections in addition to the compressive side of thymoma. A laboratory finding is notable for the absence or decrease of B lymphocytes, hypogammaglobulinemia, inversion ratio CD4/CD8 and abnormal proliferative response to mitogens.

Clinical case: Female, 49-year-old started five months earlier with lower limb edema, postprandial vomiting, dysphagia, chronic diarrhea and weight loss. A second endoscopy ruled gastric neoplasia. Chest radiography with mediastinal widening, Thoraco-abdominal CT with bilateral pleural effusion and a mass in the anterior mediastinum, histopathological report of the tumor: B1 thymoma. Laboratory findings: IgG 349 mg/dL, IgA 70.3 mg/dL, 37.1 IgM mg/dL, Ca125 631 U/ml, leukocytes 7890 mm³, hemoglobin 13.2 g/dL, lymphocytes 2060 mm³, CD16+CD56+ 122 cells/ μ L, CD19 77 cells/ μ L, CD3 2052 cells/ μ L, CD4 977 cells/ μ L, CD8 998 cells/ μ L; ratio CD4/CD8 0.98, hepatitis C, B and HIV negative. They requested valuation to Clinical Immunology and Allergy due to hypogammaglobulinemia, the diagnosis of Good's syndrome was confirmed and initiated with intravenous gamma globulin replacement to immunomodulatory dose of 1 g/kg, she reached replacement goal in the third dose of immunoglobulin intravenous, with clinical improvement. She died four months later from cardiac complications.

Conclusions: Despite the variability of presentation, Good's syndrome should be suspected as part of the paraneoplastic manifestations of thymoma.

Keywords: Thymoma; Hypogammaglobulinemia; Intravenous gammaglobulin

Este artículo debe citarse como: Herrera-Sánchez DA, León-Pedroza JI, Vargas-Camaño ME, Castrejón-Vázquez MI. Síndrome de Good. Reporte de un caso. Rev Alergia Mex 2017;64(2):235-240

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

²Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Servicio Inmunología Clínica y Alergia. Ciudad de México, México

Correspondencia: Diana Andrea Herrera-Sánchez. dianaaherrera@outlook.com

Recibido: 2016-06-14

Aceptado: 2016-08-03

Resumen

Introducción: El síndrome de Good es una asociación de timoma e inmunodeficiencia. Los síntomas son infecciones sinopulmonares recurrentes, además de los provocados por la compresión del timoma. Los exámenes paraclínicos se caracterizan por ausencia o disminución de linfocitos B, hipogammaglobulinemia, inversión de la relación CD4/CD8 y respuesta proliferativa anormal a mitógenos.

Caso clínico: Mujer de 49 años de edad con edema de miembros inferiores, vómito posprandial, disfagia, diarrea crónica y pérdida ponderal. Con una segunda endoscopia se descartó cáncer gástrico. En la placa de tórax se observó ensanchamiento de mediastino y en la tomografía toracoabdominal, derrame pleural bilateral y tumor en mediastino anterior. El reporte histopatológico fue timoma B1. Exámenes paraclínicos: IgG, IgA e IgM de 349, 70.3 y 37.1 mg/dL, respectivamente; Ca125 631 UI/mL, leucocitos 7890 mm³, hemoglobina 13.2 g/dL, linfocitos 2060 mm³; CD16+CD56+, CD19, CD3, CD4 y CD8 de 122, 77, 2052, 977 y 998 cel/μL, respectivamente; relación CD4/CD8 0.98; panel viral para hepatitis C, B y VIH negativo. La hipogammaglobulinemia confirmó síndrome de Good; se inició con 1 g/kg de gammaglobulina intravenosa, alcanzando meta de reemplazo a la tercera dosis, con mejoría clínica. La paciente falleció a los 4 meses por complicaciones cardíacas.

Conclusiones: A pesar de la variabilidad de la presentación del síndrome de Good, debe sospecharse como parte de las manifestaciones paraneoplásicas del timoma.

Palabras clave: Timoma; Hipogammaglobulinemia; Gammaglobulina intravenosa

Abreviaturas y siglas

CMV, Citomegalovirus

FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IL-2, interleucina 2

LES, lupus eritematoso sistémico

TAC1, *transmembrane activator and CAML interactor*

TNF, tumor necrosis factor

Introducción

El síndrome de Good es la asociación de timoma e inmunodeficiencia, descrita por primera vez por Robert Good en 1955. Es una inmunodeficiencia de presentación en el adulto extremadamente rara que se manifiesta entre los 40 y 70 años de edad; solo se ha reportado un caso en la edad pediátrica. Representa 0.2 % de todas las inmunodeficiencias primarias, sin predominio de sexo.^{1,2}

Los timomas se relacionan con síndromes paraneoplásicos como miastenia gravis (30 %), aplasia pura de células rojas (1.6 a 5 %) e hipogammaglobulinemia (6 %). El mecanismo primario implicado en los dos primeros es autoinmune, no así en la hipogammaglobulinemia.^{3,4} Los timomas más frecuentemente asociados al síndrome de Good son los tipos AB (41.7 %), B2 (25 %) y B1 (12.5 %), de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.^{5,6}

La fisiopatología se desconoce, sin embargo, se ha propuesto que un defecto medular provoca que las

células B se detengan en estadio preB, ocasionando disminución en la producción de inmunoglobulinas y alteraciones en las series eritroide y mieloide. Otros hallazgos son la disminución de la interleucina 2 (IL-2), anomalías de la quimiotaxis y aumento de las células T de memoria activadas.^{5,6,7}

Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas secundarios a la compresión ocasionada por el timoma, como tos, disfagia, disfonía o síndrome de vena cava superior, así como infecciones sinopulmonares recurrentes.^{7,8,9}

Las infecciones son causadas en su mayoría por *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas*. *Citomegalovirus* (CMV), *Candida*, *Mycobacterium tuberculosis*, herpes virus, toxoplasma, ureaplasma y *Pneumocystis jirovecii*, se han reportado como parte de las alteraciones celulares que acompañan al síndrome.^{7,8,9,10}

La mitad de los pacientes presenta diarrea crónica, probablemente relacionada con atrofia de las

vellosidades o a proceso inflamatorio de causa desconocida; en la mayoría no se identifican los patógenos y cuando se aíslan, el más común es *Salmonella sp*; otros menos frecuentes son *Campylobacter sp* y *Giardia lamblia*. La colangitis esclerosante primaria y colitis ulcerosa podrían explicar la diarrea en algunos pacientes.^{7,10,11}

El síndrome de Good puede relacionarse con autoinmunidad en los primeros 6 años de la presentación (miastenia gravis y aplasia pura de células rojas) hasta en 30 % de los casos, sin embargo, no es frecuente que coexistan 2 o más de estas manifestaciones.⁸

Los hallazgos hematológicos más comunes son anemia (50 %), aplasia pura de células rojas (35 %), leucopenia (40-50 %), trombocitopenia (20 %) y neutropenia (15 %); solo se ha informado un caso de ausencia de eosinófilos. En menos de 10 % de los pacientes, el síndrome de Good se ha asociado con neoplasias: tumores de células T, gammapatía monoclonal y, raramente, mielodisplasia.^{4,8,10,11}

Solo en 25 % de los casos reportados en la literatura se realizó evaluación inmunológica exhaustiva, en la que los hallazgos más comunes fueron disminución de células B en sangre periférica, linfopenia o leucopenia (46 %), neutropenia aislada (15 %), inversión de la relación CD4/CD8 y respuesta proliferativa anormal a mitógenos.^{6,8}

Se ha asociado a alteraciones en TNFRSF14Bt que codifica la proteína transmembrana TACI (*transmembrane activator and CAML interactor*), también presente en la inmunodeficiencia común variable, lo que sugiere que pudiera tratarse del espectro de la misma enfermedad, sin embargo, el papel de TACI en el síndrome de Good aún está en debate.¹¹

La Sociedad Europea de Inmunodeficiencias, propone como criterios la presencia de timoma más hipogammaglobulinemia (disminución de IgG, al menos 2 desviaciones estándar para la edad), sin embargo, ante la sospecha diagnóstica se deberá solicitar biometría hemática, inmunoglobulinas séricas, subpoblación de linfocitos T (CD3, CD4, CD8) y linfocitos B.^{6,8,11}

El tratamiento consiste en la realización de timectomía, considerada con el mejor indicador pronóstico para miastenia gravis y aplasia pura de células rojas, no así para las alteraciones inmunológicas, las cuales pueden persistir o desarrollarse aún después de la timectomía.^{10,11}

La sustitución con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) controla las infecciones hasta en 38 %, disminuye los días de hospitalización y el uso de antibióticos. La dosis recomendada es de 400 mg/kg mensuales, semejante a la utilizada como reemplazo para otras inmunodeficiencias humorales.^{9,10,11}

El pronóstico del síndrome de Good es peor comparado con el de la inmunodeficiencia común variable, probablemente por el número de infecciones, comorbilidades hematológicas, autoinmunes y la evolución del timoma; es más grave en los pacientes que requieren inmunosupresores por enfermedades autoinmunes asociadas. La mortalidad es de 30 y 70 % a los 5 y 10 años, con una mortalidad global del 46 %.^{6,7,8,9,10,11}

A continuación se describe el caso de una paciente, con presentación clínica secundaria a síntomas compresivos del timoma.

Debido a la variabilidad de presentación, es necesario considerar el síndrome de Good ante cualquier timoma, incluso posterior a la timectomía en pacientes con infecciones sinopulmonares recurrentes.

Caso clínico

Mujer de 49 años de edad con carga genética para diabetes e hipertensión arterial sistémica; padres sin consanguinidad. Amigdalectomizada y antecedente de 2 cesáreas. Su padecimiento se inició con edema de miembros inferiores, sin predominio de horario, no doloroso y ascendente; vómito posprandial de contenido alimentario, disfagia inicialmente a líquidos y posteriormente a sólidos, cuadros alternados de diarrea crónica y constipación y pérdida ponderal de 15 kg en 4 meses. Fue valorada inicialmente por un médico particular quien solicitó endoscopia con hallazgos de esofagitis A de los Ángeles, linitis plástica en antro y cuerpo, con resultado histopatológico de gastritis crónica con metaplasia intestinal asociada a *Helicobacter pylori*.

La paciente fue enviada 5 meses después a gastroenterología para descartar cáncer gástrico. Como parte del protocolo prequirúrgico para la realización de endoscopia se observó ensanchamiento mediastinal en la telerradiografía de tórax (Figura 1). El reporte histopatológico de la biopsia de estómago fue atrofia, engrosamiento de la capa muscular e infiltrado linfoplasmocitario, sin cambios compatibles con cáncer. En la tomografía toracoabdominal (Figura 2)

se confirmó la tumoración en mediastino anterior. Fue sometida a toracotomía, donde se identificó un tumor mediastinal anterior de 8 a 10 cm, clasificado como timoma B1, con invasión a pericardio parietal y rama pulmonar izquierda.

Se interconsultó al Servicio de Inmunología Clínica y Alergia por hipogammaglobulinemia; se confirmó síndrome de Good por evolución clínica y hallazgos paraclínicos: CD16+CD56+ 122 cel/ μ L, CD19 77 cel/ μ L, CD3 2052 cel/ μ L, CD4 977 cel/ μ L, CD8 998 cel/ μ L, relación CD4/CD8 0.98; panel viral para hepatitis C, B y VIH; IgG 349 mg/dL, IgA 70.3 mg/dL, IgM 37.1 mg/dL, Ca125 631 UI/mL, leucocitos 7890 mm^3 , hemoglobina 13.2 g/dL, hematócrito 40.4 %, linfocitos 2060 mm^3 , neutrófilos 5380 mm^3 , eosinófilos 1 mm^3 , basófilos 30 mm^3 (Cuadro 1).

Se comenzó tratamiento con inmunoglobulina intravenosa a dosis inmunorreguladora de 1 g/kg de peso cada 15 días durante el primer mes y posteriormente cada 3 semanas, con evolución clínica y bioquímica favorable; se alcanzó la meta de reemplazo (625 mg/dL) en la tercera dosis de gammaglobulina intravenosa (Figura 3).

Secundario al hallazgo del Ca125 elevado, la paciente fue sometida a múltiples procedimientos invasivos para descartar cáncer ovárico, no obstante, todos fueron negativos a malignidad, incluyendo el reporte histopatológico de ovario obtenido mediante ooforectomía. Durante su hospitalización, de aproximadamente 3 meses, presentó neumonía asociada a cuidados de la salud, que ameritó ajuste de la dosis

de gammaglobulina. La paciente falleció 4 meses después por complicaciones cardiovasculares.

Discusión

Se han reportado más de 150 casos de síndrome de Good, todos con una gran variabilidad clínica e inmunológica que dificulta la sospecha diagnóstica. En el caso de la paciente descrita, sus manifestaciones iniciaron en la quinta década de la vida, como se indica en la literatura, con manifestaciones secundarias a la compresión del timoma.

El vómito y la disfagia asociados con pérdida de peso obligaron a descartar neoplasia gástrica. El diagnóstico de timoma precedió al de inmunodeficiencia, lo cual sucede en 42 % de los casos, con un intervalo de 3 meses a 18 años; en 37 % se establece el diagnóstico simultáneo y en el resto se realiza por autopsia.⁶ Pasaron 4 meses desde el ingreso hospitalario y la primera valoración por el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, ya que la hipogammaglobulinemia inicialmente se relacionó con desnutrición secundaria a la pérdida ponderal y a la hipoalbuminemia; antes también se descartó insuficiencia hepática o proteinuria. La paciente negó el antecedente de infecciones recurrentes previas y durante su hospitalización solo presentó un cuadro de neumonía intrahospitalaria sin complicaciones ni germen aislado.

El síndrome de Good es una inmunodeficiencia que se considera combinada, ya que predispone a infecciones sinopulmonares similares a la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o a inmunodeficiencia común variable, pero con las características



Figura 1. Telerradiografía de tórax. Ensachamiento mediastinal como hallazgo para evaluación preoperatoria.



Figura 2. Tomografía axial computarizada de tórax. Tumoración mediastinal anterior, con discreto derrame pleural derecho.

Cuadro 1. Resultados de los exámenes paraclínicos de la primera valoración

Leucocitos	7890 mm ³
Neutrófilos	5380 mm ³
Linfocitos	2060 mm ³
Inmunoglobulina A	70.3 mg/dL
Inmunoglobulina G	349 mg/dL
Inmunoglobulina M	37.1 mg/dL
CD3	2052 cel/μL
CD4	977 cel/μL
CD8	988 cel/μL
Relación CD4/CD8	0.98
CD 16+CD56	122 cel/μL
CD19	77 cel/μL

Se observa hipogammaglobulinemia y disminución de linfocitos B con pérdida de la relación CD4/CD8

de presentación en la edad adulta e infecciones oportunistas observadas por infección del virus de inmunodeficiencia humana, secundarias a inmunodeficiencia celular.^{6,8,10} El síndrome de Good se presenta con niveles bajos de células B, inversión del cociente C4/D8 e hipogammaglobulinemia, hallazgos presentes en la paciente. Siempre se deben descartar neoplasias hematológicas, infección por virus de inmunodeficiencia humana, enfermedad reumatólogica y uso de antiepilépticos, terapia biológica e inmunosupresores. La paciente fue sometida a aspirado de médula ósea y valoración hematológica que descartó estas posibilidades; los anticuerpos para lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis fueron negativos.

Los timomas se relacionan con hipogammaglobulinemia en 6 a 11 %; por su parte, la hipogammaglobulinemia se asocia con timoma en 6 %.^{1,6,8,11} El timoma B1 es el tercero más frecuentemente asociado con el síndrome de Good. En la paciente se descartó miastenia gravis y aplasia pura de células rojas. Aunque es poco común la existencia de 2 síndromes paratímicos, se han reportado 12 casos en

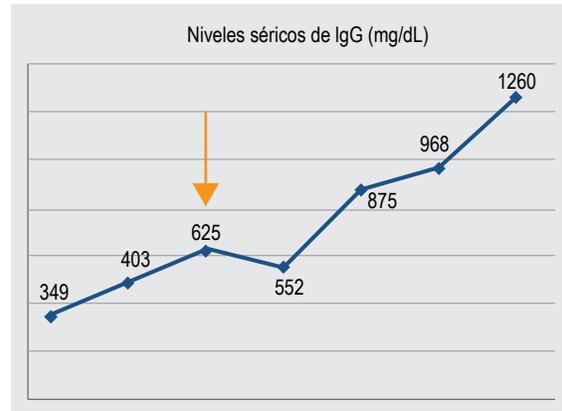


Figura 3. Controles mensuales de IgG sérica antes y después del diagnóstico. La flecha señala el primer control tras dos administraciones de gammaglobulina intravenosa.

la literatura; la asociación más común es timoma, hipogammaglobulinemia y aplasia pura de células rojas.

El tratamiento consiste en la realización de timectomía, con o sin radioterapia de acuerdo al estadio, y reemplazo con inmunoglobulina. En pacientes con autoinmunidad deberá considerarse el uso de inmunosupresores. Otros tratamientos como el uso de plasmaféresis, factor estimulante de colonias y esplenectomía son anecdóticos y deberán evaluarse siempre en el contexto de cada paciente

Conclusiones

A pesar de la variabilidad clínica del síndrome de Good, deberá sospecharse como parte de las manifestaciones extratímicas del timoma. La presencia de infecciones recurrentes con gérmenes comunes u oportunistas, autoinmunidad o cáncer deberá alertarnos de la presencia de una inmunodeficiencia, sin importar el grupo de edad. Una biometría hemática y la determinación de inmunoglobulinas son suficientes para referir al paciente con el inmunólogo, quien valorará el conteo de subpoblaciones de linfocitos T, B o respuestas a antígenos polisacáridos.

Referencias

1. Joven MH, Palalay MP, Sonido CY. Case report and literature review on Good's syndrome, a form of acquired immunodeficiency associated with thymomas. *Hawaii J Med Public Health.* 2013;72(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3585500/>

2. Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol.* 2010;135(3):347-363. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2010.01.006>
3. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol.* 2003;56(1):12-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.56.1.12>
4. Qu J, Lü X, Gao Q, Zhang Y. Good Syndrome: A rare cause of refractory chronic diarrhea and recurrent pneumonia in a Chinese patient after thymectomy. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(7):1097-1098. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00141-13>
5. Chen LP, Tsai JS, Lai WM, Yen LJ, Yu MS, Lin SJ. Myelodysplasia followed by Good's syndrome: A unique manifestation associated with thymoma. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012;28(4):236-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2011.10.012>
6. Sáenz-Cuesta M, Martínez-Pomar N, de-Gracia J, Echaniz P, Villegas E, Prada A, et al. TACI mutation in Good's syndrome: In search of a genetic basis. *Clin. Immunol.* 2012;145(1):27-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2012.07.014>
7. Ternavasio-de la Vega H, Velasco-Tirado V, Pozo-Rosado V, Soler-Fernández MF, Pérez-Andres M. Persistence of immunological alterations after thymectomy in Good's syndrome: A clue to its pathogenesis. *Cytometry Part B* 2011;80B:339-342. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.20595>
8. Wang CH, Chan ED, Perng CL, Chian CF, Chen CW, Perng WC, Su WL. Intravenous immunoglobulin replacement therapy to prevent pulmonary infection in a patient with Good's syndrome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(2):229-232. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2012.09.003>
9. Yong P, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinemia. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2008;28(4):691-713, vii. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2008.06.003>
10. Frieri M, Good's syndrome, CVID, and selective antibody deficiency in patients with chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(6):438. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-014-0438-4>
11. Rawat A, Dhir V, Grupta A. Good's syndrome presenting with recurrent giardiasis. *J Clin Immunol.* 2014;34(7):751.