

Prevalencia de rinitis alérgica y de sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México

Eleazar Mancilla-Hernández *et al.*

Determinación de la capacidad alérgica de una nueva fórmula infantil a base de leche de vaca en 7 lactantes

Beatriz Estella López-Marín *et al.*

Impacto clínico en la vida real de las recomendaciones de las guías para el manejo de la dermatitis atópica en una población tropical (cohorte TECCEMA)

Jorge Sánchez *et al.*

Repercusiones en la salud bucodental asociadas con el asma en niños de 6 a 12 años de edad

Juana Angélica Ramos-Ríos *et al.*

Influencia del estilo de vida, la dieta y la vitamina D en la atopia en niños colombianos afrodescendientes

Luis Carlos Fang-Mercado *et al.*

Frecuencia de reactividad cutánea hacia alérgenos alimentarios en pacientes alérgicos

Heriberto Camero-Martínez *et al.*

Resumen ejecutivo de ARIA 2016: vías integradas de atención para la medicina predictiva a lo largo del ciclo de vida en

Argentina

Juan Carlos Ivancevich *et al.*

¿Es posible simplificar el abordaje diagnóstico de urticaria crónica? Una lista de verificación de información clínica

Iván Chérrez-Ojeda *et al.*

Inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Nora Ernestina Martínez-Aguilar *et al.*

Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune

Bibiana Patricia Ruiz-Sánchez *et al.*

El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. Estadística inferencial

Eric Flores-Ruiz *et al.*

Urticaria solar. Reporte de un caso y revisión de la literatura

María Raigoza *et al.*

Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Kawasaki atípica

Edgar Martínez-Guzmán *et al.*

Alteración laboratorial que precede a las manifestaciones clínicas de infección estafilocócica postrasplante intestinal

Wilma Carvalho Neves Forte *et al.*

Neumomediastino espontáneo y enfisema subcutáneo asociado con broncoespasmo en una mujer sin antecedente de asma

Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido *et al.*

Vitamina D y asma en la práctica clínica: el impacto en el control del asma

Giorgio Ciprandi *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. Mònserrat 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. 3, julio-septiembre 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. Diseño: Ruth Jiménez Segura. Corrección: Ángel Alberto Frías. Asistente editorial: Jorge Meléndez. Coordinación editorial: Gabriela Ramírez Parra

## Contents

### Original articles

- 243 Prevalence of allergic rhinitis and its symptoms in the schoolchildren population of Cuernavaca, Morelos, Mexico**  
Eleazar Mancilla-Hernández, Evaristo Víctor Manuel González-Solórzano, Miguel Alejandro Medina-Ávalos, Raúl Humberto Barnica-Alvarado
- 250 Determination of a new cow's milk-based formula allergenic capacity in 7 infants**  
Beatriz Estrella López-Marín, Benjamín Rojano, Luz Marina Carvajal-de Pabón
- 260 Clinical impact in the real life of guidelines recommendations for atopic dermatitis in a tropical population (TECCEMA cohort)**  
Jorge Sánchez, Yuliana Toro, Ricardo Cardona
- 270 Asthma-associated oral and dental health repercussions in children aged 6 to 12 years**  
Juana Angélica Ramos-Ríos, Esperanza Ramírez-Hernández, Eliza Mireya Vázquez-Rodríguez, Francisco Vázquez-Nava
- 277 Influence of lifestyle, diet and vitamin D on atopy in a population of Afro-descendant Colombian children**  
Luis Carlos Fang-Mercado, Juan Ricardo Urrego-Álvarez, Andrés Ernesto Merlano-Barón, Catherine Meza-Torres, Luz Hernández-Bonfante, Liliana López-Kleine, Javier Marrugo-Cano
- 291 Frequency of skin reactivity to food allergens in allergic patients**  
Heriberto Camero-Martínez, Aida Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Chrystopherson Gengny Caballero-López, Oswaldo Arana-Muñoz, Sergio Papaqui-Tapia, Isabel Cristina Rojas-Méndez, Elizabeth Vázquez-Rojas
- 298 ARIA 2016 executive summary: Integrated care pathways for predictive medicine throughout the life cycle in Argentina**  
Juan Carlos Ivancevich, Hugo Neffen, Mario E. Zernotti, Estrella Asayag, Ariel Blua, Alberto Cicerán, Edgardo J. Jares, Alberto J. Lavrut, Jorge F. Máspero, Ioana Agache, Claus Bachert, Anna Bedbrook, Giorgio W. Canonica, Thomas B. Casale, Álvaro A. Cruz, Wytke J. Fokkens, Peter W. Hellings, Boleslaw Samolinski, Jean Bousquet
- 309 Is it possible for chronic urticaria diagnostic approach to be simplified? A clinical data checklist**  
Iván Chérrez-Ojeda, Karla Robles-Velasco, Pamela Bedoya-Riofrio, Peter Schmid-Grendelmeier, Sofia Chérrez, Florian Colbatzky, Ricardo Cardona, Pedro Barberan-Torres, Erick Calero, Juan Carlos Calderón, José I. Larco, Annia Chérrez

### Review articles

- 327 Immunopathology of chronic obstructive pulmonary disease**  
Nora Ernestina Martínez-Aguilar, María Eugenia Vargas-Camaño, Rogelio Ramsés Hernández-Pliego, Genny Margarita Chaia-Semerena, María del Rosario Pérez-Chavira
- 347 Innate lymphoid cells and their role in immune response regulation**  
Bibiana Patricia Ruiz-Sánchez, David Cruz-Zárate, Iris Estrada-García, Isabel Wong-Baeza

### Research methodology

- 364 The research protocol VI: How to choose the appropriate statistical test. Inferential statistics**  
Eric Flores-Ruiz, María Guadalupe Miranda-Navales, Miguel Ángel Villasis-Keever

### Clinical cases

- 371 Solar urticaria. Case report and literature review**  
María Raigoza, Yuliana Toro, Jorge Sánchez
- 376 Neurological manifestations in atypical Kawasaki disease**  
Edgar Martínez-Guzmán, Luisa Berenise Gámez-González, Francisco Rivas-Larrauri, Giovanni Sorcia-Ramírez, Marco Yamazaki-Nakashimada
- 381 Laboratorial alteration preceding staphylococcal infection clinical manifestations after intestinal transplantation**  
Wilma Carvalho Neves Forte, Alliny Oliveira Carvalho Galvan, Pedro Salem Molino, Thais Roque, Tainá Mosca, Wangles Soler
- 386 Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema associated with bronchospasm in a woman with no history of asthma**  
Tonatihu Ramses Bedolla-Pulido, Martín Bedolla-Barajas

### Letters to the editor

- 390 Vitamin D and asthma in clinical practice: the impact on asthma control**  
Giorgio Ciprandi, Fabio Gallo

## Contenido

### Artículos originales

- 243 Prevalencia de rinitis alérgica y de sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México**  
Eleazar Mancilla-Hernández, Evaristo Víctor Manuel González-Solórzano, Miguel Alejandro Medina-Ávalos, Raúl Humberto Barnica-Alvarado
- 250 Determinación de la capacidad alérgica de una nueva fórmula infantil a base de leche de vaca en 7 lactantes**  
Beatriz Estrella López-Marín, Benjamín Rojano, Luz Marina Carvajal-de Pabón
- 260 Impacto clínico en la vida real de las recomendaciones de las guías para el manejo de la dermatitis atópica en una población tropical (cohorte TECCEMA)**  
Jorge Sánchez, Yuliana Toro, Ricardo Cardona
- 270 Repercusiones en la salud bucodental asociadas con el asma en niños de 6 a 12 años de edad**  
Juana Angélica Ramos-Ríos, Esperanza Ramírez-Hernández, Eliza Mireya Vázquez-Rodríguez, Francisco Vázquez-Nava
- 277 Influencia del estilo de vida, la dieta y la vitamina D en la atopia en niños colombianos afrodescendientes**  
Luis Carlos Fang-Mercado, Juan Ricardo Urrego-Álvarez, Andrés Ernesto Merlano-Barón, Catherine Meza-Torres, Luz Hernández-Bonfante, Liliana López-Kleine, Javier Marrugo-Cano
- 291 Frecuencia de reactividad cutánea hacia alérgenos alimentarios en pacientes alérgicos**  
Heriberto Camero-Martínez, Aida Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Chrystopherson Gengny Caballero-López, Oswaldo Arana-Muñoz, Sergio Papaqui-Tapia, Isabel Cristina Rojas-Méndez, Elizabeth Vázquez-Rojas
- 298 Resumen ejecutivo de ARIA 2016: vías integradas de atención para la medicina predictiva a lo largo del ciclo de vida en Argentina**  
Juan Carlos Ivancevich, Hugo Neffen, Mario E. Zernotti, Estrella Asayag, Ariel Blua, Alberto Cicerán, Edgardo J. Jares, Alberto J. Lavrut, Jorge F. Máspero, Ioana Agache, Claus Bachert, Anna Bedbrook, Giorgio W. Canonica, Thomas B. Casale, Álvaro A. Cruz, Wytke J. Fokkens, Peter W. Hellings, Boleslaw Samolinski, Jean Bousquet
- 309 ¿Es posible simplificar el abordaje diagnóstico de urticaria crónica? Una lista de verificación de información clínica**  
Iván Chérrez-Ojeda, Karla Robles-Velasco, Pamela Bedoya-Riofrio, Peter Schmid-Grendelmeier, Sofia Chérrez, Florian Colbatzky, Ricardo Cardona, Pedro Barberan-Torres, Erick Calero, Juan Carlos Calderón, José I. Larco, Annia Chérrez

### Artículos de revisión

- 327 Inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**  
Nora Ernestina Martínez-Aguilar, María Eugenia Vargas-Camaño, Rogelio Ramsés Hernández-Pliego, Genny Margarita Chaia-Semerena, María del Rosario Pérez-Chavira
- 347 Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune**  
Bibiana Patricia Ruiz-Sánchez, David Cruz-Zárate, Iris Estrada-García, Isabel Wong-Baeza

### Metodología de la investigación

- 364 El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. Estadística inferencial**  
Eric Flores-Ruiz, María Guadalupe Miranda-Navales, Miguel Ángel Villasis-Keever

### Casos clínicos

- 371 Urticaria solar. Reporte de un caso y revisión de la literatura**  
María Raigoza, Yuliana Toro, Jorge Sánchez
- 376 Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Kawasaki atípica**  
Diana Andrea Herrera-Sánchez, José Israel León-Pedroza, María Eugenia Vargas-Camaño, María Isabel Castrejón-Vázquez
- 381 Alteración laboratorial que precede a las manifestaciones clínicas de infección estafilocócica postrasplante intestinal**  
Wilma Carvalho Neves Forte, Alliny Oliveira Carvalho Galvan, Pedro Salem Molino, Thais Roque, Tainá Mosca, Wangles Soler
- 386 Neumomediastino espontáneo y enfisema subcutáneo asociado con broncoespasmo en una mujer sin antecedente de asma**  
Tonatihu Ramses Bedolla-Pulido, Martín Bedolla-Barajas

### Cartas al editor

- 390 Vitamina D y asma en la práctica clínica: el impacto en el control del asma**  
Giorgio Ciprandi, Fabio Gallo



## Prevalence of allergic rhinitis and its symptoms in the school children population of Cuernavaca, Morelos, Mexico

### Prevalencia de rinitis alérgica y de sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México

Eleazar Mancilla-Hernández,<sup>1</sup> Evaristo Víctor Manuel González-Solórzano,<sup>2</sup> Miguel Alejandro Medina-Ávalos,<sup>3</sup> Raúl Humberto Barnica-Alvarado<sup>4</sup>

#### Abstract

**Background:** Studies on allergic rhinitis prevalence have found significant variations in their results, even in closely-living populations.

**Objective:** To determine and compare the prevalence of allergic rhinitis and its symptoms in schoolchildren from Cuernavaca, Morelos, Mexico.

**Methods:** Cross-sectional, descriptive study on the prevalence of allergic rhinitis diagnosis and symptoms, where the "Diagnostic questionnaire for epidemiological studies" was used between June and December 2015 in pre-school and primary and secondary school population, after authorization was granted by parents and school authorities.

**Results:** In 7866 surveys in a population aged between 3 and 15 years, 939 cases of allergic rhinitis (11.94%) were identified, with 53% belonging to the female gender. The symptom with the highest prevalence was cold-induced nasal congestion (56.8%), followed by rhinitis accompanied by ocular symptoms (35.8%) and recurrent flu-like symptoms (20), which was the most common symptom in allergic rhinitis (100%).

**Conclusions:** A significant variation was observed in the prevalence of symptoms, notably higher than that of questionnaire-obtained allergic rhinitis diagnosis (11.94%), which suggests that the independent prevalence of symptoms is not a good parameter to detect the prevalence of allergic rhinitis.

**Keywords:** Allergic rhinitis; Prevalence; Symptoms

Este artículo debe citarse como: Mancilla-Hernández E, González-Solórzano E, Medina-Ávalos A, Barnica-Alvarado R. Prevalencia de rinitis alérgica y de sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):243-249

<sup>1</sup>Centro de Investigación en el Área de la Salud, Puebla, Puebla, México

<sup>2</sup>Práctica privada. Cuernavaca, Morelos, México

<sup>3</sup>Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de Veracruz, Hospital Regional Veracruz, Servicio de Alergia. Veracruz, Veracruz, México

<sup>4</sup>Práctica privada. Ciudad Obregón, Sonora, México

Correspondencia: Eleazar Mancilla-Hernández.  
manele05@yahoo.com.mx

Recibido: 2016-08-24

Aceptado: 2017-03-24



## Resumen

**Antecedentes:** En los estudios de prevalencia de rinitis alérgica se han encontrado amplias variaciones en sus resultados, incluso en poblaciones cercanas.

**Objetivo:** Determinar y comparar la prevalencia de la rinitis alérgica y sus síntomas en escolares de Cuernavaca, Morelos, México.

**Métodos:** Estudio transversal descriptivo de la prevalencia del diagnóstico de rinitis alérgica y de sus síntomas, en el que se empleó el "Cuestionario diagnóstico para estudios epidemiológicos", entre junio y diciembre de 2015, en población preescolar, escolar primaria y secundaria, previa autorización de padres y autoridades escolares.

**Resultados:** En 7866 encuestas en población de 3 a 15 años de edad se identificaron 939 casos de rinitis alérgica (11.94 %), 53 % del sexo femenino. El síntoma con mayor prevalencia correspondió a constipación por frío (56.8 %), seguido por rinitis acompañada de síntomas oculares (35.8 %), cuadros catarrales recurrentes (20 %); el síntoma más frecuente fue la rinitis alérgica (100 %).

**Conclusiones:** Se apreció amplia variación en la prevalencia de los síntomas, notablemente más alta que la del diagnóstico de rinitis alérgica obtenida por el cuestionario (11.94 %), lo que sugiere que la prevalencia independiente de los síntomas no es buen parámetro para detectar la prevalencia de la rinitis alérgica.

**Palabras clave:** Rinitis alérgica; Prevalencia; Síntomas

## Introducción

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal caracterizada por estornudos, rinorrea, congestión y prurito nasal, inducida por una respuesta inmunológica mediada por la IgE.<sup>1</sup> Es la enfermedad crónica más común en los niños y adultos;<sup>2,3</sup> entre 19 y 38 % de los pacientes con rinitis alérgica también tienen asma.<sup>4</sup> En pacientes con diagnóstico de asma, la rinitis se ha encontrado en múltiples estudios en una proporción de 50 a 85 %.<sup>5</sup> La prevalencia de rinitis alérgica y asma se ha incrementado en forma progresiva en los últimos años, lo que se ha atribuido a factores relacionados con el estilo de vida occidental, cambios en la dieta, mayor permanencia en espacios cerrados, exposición a ciertos alérgenos y mejor nivel socioeconómico.<sup>6,7,8</sup>

En México, los estudios de prevalencia de rinitis alérgica realizados con metodología ISAAC han mostrado amplias variaciones en sus resultados; en Ciudad Victoria, Mexicali, Monterrey y Tijuana se encontró una prevalencia de 24 % con la pregunta sobre la presencia de síntomas de rinitis en los últimos 12 meses;<sup>9</sup> en la Ciudad de México se obtuvieron prevalencias de rinitis entre 29.5 y 47.7 % en población de 6-7 años y de 13-14 años con síntomas de rinitis en

los últimos 12 meses; la prevalencia se incrementó a 40.2 y 55 %, respectivamente, con la pregunta sobre la presencia de síntomas de rinitis alguna vez.<sup>10</sup> En Cuernavaca, Morelos, en población escolar de 6-8 años y de 13-14 años se obtuvieron prevalencias de los síntomas de rinitis de 9.6 y 10.1 % en los últimos 12 meses.<sup>11</sup> Con el "Cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica en escolares y adolescentes" se encontraron prevalencias de 15 % en Puebla (Puebla), 17 % en Tulancingo (Hidalgo) y 8 % en Tlaxcala (Tlaxcala).<sup>12</sup>

En ciudades de otros países latinoamericanos, como Santiago de Chile, con el cuestionario ISAAC se reportaron prevalencias de rinitis alérgica de 45 y 40 % en población escolar de 13-14 años y de 6-7 años.<sup>13</sup> En Fortaleza, Brasil, se reportó una prevalencia acumulativa de 49.9 % en escolares de 6-7 años y 42 % de rinitis actual.<sup>14</sup>

Es importante determinar la prevalencia de rinitis alérgica en la población de Cuernavaca, Morelos, México, con un nuevo cuestionario validado<sup>15</sup> que establezca el diagnóstico de rinitis alérgica, así como comparar los resultados con los correspondientes a la prevalencia de los síntomas de la rinitis, considerando que esta última forma es la que más se ha utilizado para determinar la prevalencia de rinitis alérgica. El

objetivo es determinar y comparar la prevalencia de la rinitis alérgica y de sus síntomas en población escolar de Cuernavaca, Morelos, México.

## Métodos

Estudio descriptivo de prevalencia realizado en Cuernavaca, Morelos, en escuelas oficiales seleccionadas y autorizadas por la Secretaría de Educación Pública del estado. Previa autorización de los padres se aplicó el “Cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos”. La investigación se realizó de junio a diciembre de 2015. En los preescolares y escolares de primaria, el cuestionario fue contestado por los padres y en los alumnos de secundaria, por los propios alumnos.

### Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva: promedios, desviación estándar, porcentajes e intervalo de confianza para una proporción.

## Resultados

Se aplicaron 7866 encuestas en población, preescolar, escolar y de secundaria de escuelas oficiales de la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México. Se encontraron 939 casos de rinitis alérgica, que correspondieron a 11.9 %, de esta proporción 53 % fue del sexo femenino y 47 % del masculino; las edad osciló entre 3-15 años de edad, con un promedio de  $8.47 \pm 4$ .

En la Figura 1 se muestra la distribución de la prevalencia de rinitis alérgica de acuerdo con la edad; se apreció la mayor prevalencia a los 6 y 7

años de edad: 17 y 15.8 %, respectivamente; y las más bajas a los 14 y 15 años de edad, con 7 %. Por grupos de edad, en los preescolares de 3-5 años se observó una prevalencia de 14 %, en los escolares de 6-12 años de 13 % y en los alumnos de secundaria de 13-15 años de 7 %. Se apreció disminución de la prevalencia de la rinitis alérgica con el incremento de la edad (Figura 1).

En cuanto a la frecuencia de los síntomas, los catarrales recurrentes se registraron en 100 % de los casos, el predominio matutino y nocturno de los síntomas nasales en 93.7 % y la constipación por frío en 90 %, considerados los síntomas más frecuentes en rinitis alérgica (Figura 2).

En la prevalencia de los síntomas, la mayor correspondió a constipación por frío (56.8 %), seguida por la de rinitis acompañada de síntomas oculares (35.8 %), tos asociada con síntomas catarrales (32 %) y, por último, rinitis de predominio matutino y nocturno (11 %). Se apreció una amplia variación de la prevalencia entre los síntomas (Cuadro 1).

La comparación de la prevalencia de rinitis alérgica con la de los síntomas y su frecuencia se describe en el Cuadro 2, en el que se observa que la mayoría de los síntomas tuvieron una prevalencia muy superior a la del diagnóstico de rinitis alérgica; la mayor prevalencia en síntomas correspondió a constipación por frío con 58.6 % y su frecuencia en la rinitis alérgica de 89.8 %. El síntoma más frecuente en la rinitis alérgica correspondió a cuadros catarrales recurrentes (100 %) y su prevalencia fue de 20 %, notablemente más alta que la prevalencia

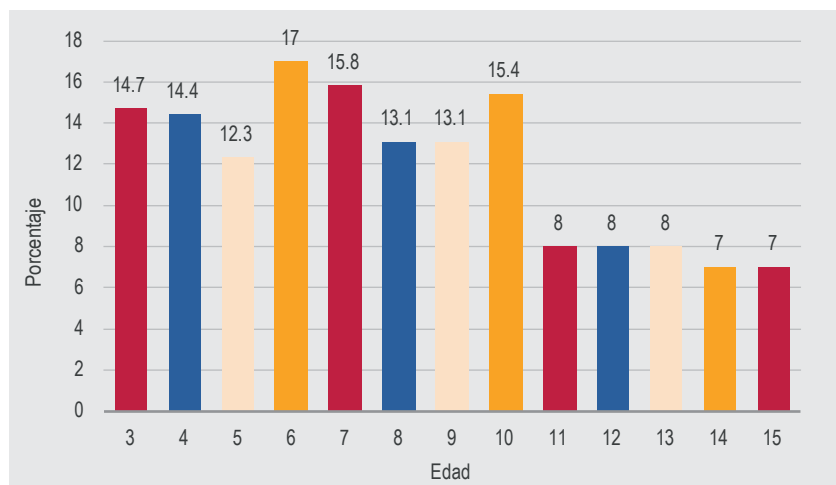


Figura 1. Frecuencia de rinitis alérgica por edades en preescolares y escolares de primaria y de secundaria de Cuernavaca, Morelos, México.

Cuadro 1. Prevalencia de los síntomas de rinitis alérgica						
Síntomas		Encuestas	Diagnóstico rinitis alérgica	No rinitis	Prevalencia (%)	IC 95 %
Cuadros catarrales recurrentes	Sí	1 583	939	644	20.0	19.11-20.88
	No	6 283	0	6 283		
Más frecuente en la mañana y noche	Sí	4643	880	3 763	11.0	10.31-11.68
	No	3 223	59	3 164		
Estornudos en salva	Sí	2 519	634	1 885	32.0	30.9-33
	No	5 347	305	5 042		
Se acompaña de tos	Sí	2674	676	1 998	33.9	32.85-9434.
	No	5 192	263	4 929		
Constipación por frío	Sí	4 469	844	3 625	56.8	45.85-67.74
	No	3 326	95	3 302		
Constipación por olores fuertes	Sí	1 080	281	799	13.7	12.94-14.45
	No	6 786	658	6 128		
Comezón nasal	Sí	2 247	608	1 639	28.5	26.91-30.08
	No	5 619	331	5 288		
Se acompaña de síntomas oculares	Sí	2 817	702	2 115	35.8	34.74-36.85
	No	5 049	237	4 812		
Presenta línea transversa nasal	Sí	753	239	514	9.5	8.85-10.14
	No	7 113	700	6 413		
Ojeras al enfermar	Sí	2 773	674	2 099	35.2	34.14-36.25
	No	5 093	265	4 828		

del diagnóstico de rinitis alérgica (11.94 %). Este es el grupo de síntomas que más orientaría a considerar la rinitis alérgica por sus carácter recurrente. La pre-

valencia más baja correspondió a línea nasal transversa, con 9.5 %; su frecuencia como síntoma en la rinitis fue de 25.4 % (Cuadro 2).

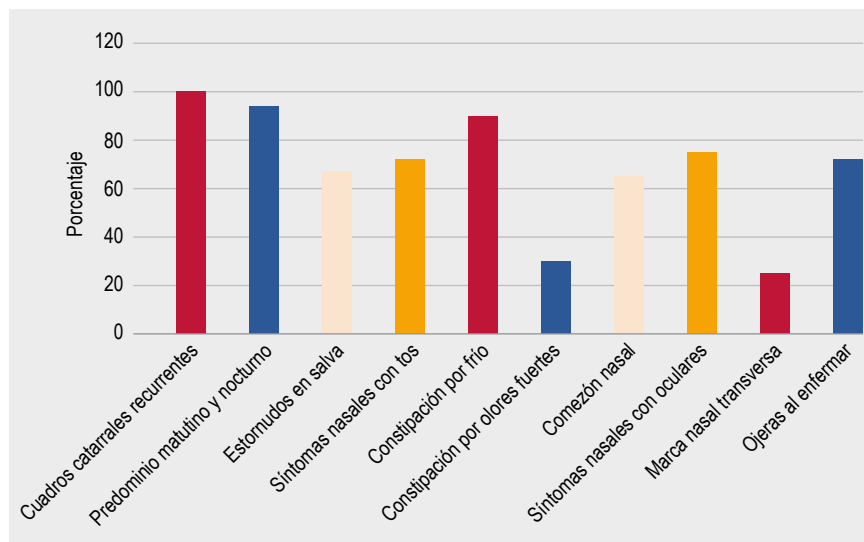


Figura 2. Frecuencia de síntomas en rinitis alérgica en preescolares y escolares de primaria y de secundaria de Cuernavaca, Morelos, México.

**Cuadro 2.** Prevalencia del diagnóstico de rinitis alérgica y prevalencia de los síntomas

Síntomas	Prevalencia del síntoma (%)	Prevalencia de rinitis alérgica (%)	Frecuencia del síntoma en rinitis alérgica (%)
Cuadro catarral recurrente	20.0	11.94	100.0
Más frecuente en la noche y en la mañana	11.0	11.94	94.0
Estornudo en salva	32.0	11.94	67.5
Se acompaña de tos	33.9	11.94	72.0
Constipación por frío	56.8	11.94	89.8
Constipación por olores fuertes	13.7	11.94	30.0
Comezón en la nariz	28.5	11.94	64.7
Se acompaña de síntomas oculares	35.8	11.94	74.7
Presentan línea transversa nasal	9.5	11.94	25.4
Presenta ojeras al enfermar	35.2	11.94	71.7

## Discusión

La prevalencia de rinitis alérgica de 11.94 % en Cuernavaca, Morelos, México, fue superior a la encontrada en 1997 con ISAAC: de 9.6 y 10.1 % en escolares y adolescentes, respectivamente.<sup>11</sup> El incremento puede deberse a mayor patología de rinitis alérgica actualmente, por la contaminación ambiental, el incremento poblacional, los cambios climáticos y la utilización de un cuestionario diferente que incluyó a un grupo de población más amplio en edad.

Al comparar con los resultados de encuestas más recientes en poblaciones del centro de México, cercanas a Cuernavaca, utilizando el “Cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos”, en Puebla (Puebla) se reportó 15 %, en Tulancingo (Hidalgo) 17 % y en Tlaxcala (Tlaxcala) 8 %.<sup>12</sup> En la Ciudad de México, con ISAAC se obtuvieron prevalencias de rinitis de 29.5 y 47.7 en escolares de 6-7 años y de 13-14 años con síntomas de rinitis los últimos 12 meses, y en la rinitis acumulativa con la pregunta de rinitis alguna vez se incrementó la prevalencia a 40.2 y 55 %, respectivamente.<sup>10</sup> Los resultados anteriores dan la impresión de ser elevados respecto a la realidad, ya que indica que de cada 2 o 3 personas, una tiene un rinitis alérgica conforme a la prevalencia de los síntomas de rinitis.

Identificamos publicaciones nacionales e internacionales con prevalencias altas de síntomas de rinitis, consideradas como prevalencias de rinitis

alérgica.<sup>10,13,14,16</sup> Es probable que en la respuesta a la pregunta, los pacientes no estén discriminando los procesos infecciosos o un gran número de pacientes que solo han tenido un cuadro sintomático breve en uno o varios años son considerados con rinitis alérgica.

En el presente estudio, la prevalencia de síntomas en general fue muy superior a la del diagnóstico de rinitis alérgica. Considerando los síntomas como cuadros catarrales recurrentes se obtuvo una prevalencia de 20 %, 8 % mayor que la del diagnóstico de rinitis alérgica; estos resultados sugieren que la prevalencia de los síntomas de rinitis alérgica son habitualmente más elevados que los del diagnóstico de rinitis alérgica, llegando incluso a valores extremos. En la prevalencia de los síntomas, la constipación por frío obtuvo la mayor prevalencia: 58.6 %, prevalencia muy superior a 11.94 % del diagnóstico de rinitis alérgica, lo que indica que la constipación por frío se encuentra también frecuentemente en otras enfermedades distintas a rinitis alérgica. Respecto a la línea transversa nasal, su baja prevalencia cercana a la de la rinitis alérgica indica que este signo clínico es poco apreciable en otras patologías, aunado a que su frecuencia en la rinitis alérgica tiene más valor en la orientación diagnóstica que otros síntomas.

En general, los resultados de prevalencias elevadas de cada síntoma indagado respecto a la prevalencia del diagnóstico indican que es un síntoma frecuente en otras patologías de rinitis no alérgica.

## Conclusiones

La prevalencia de rinitis alérgica en Cuernavaca, Morelos, México, en 2015 fue de 11.94 % en población preescolar, escolar primaria y secundaria. Las prevalencias de los síntomas en general en nuestro estudio resultaron más elevadas que la correspondiente al diagnóstico de rinitis alérgica, lo que sugiere que no son buen parámetro para detectar la prevalencia de rinitis alérgica, porque considerando la prevalencia de los síntomas de rinitis, esta incluye los de rinitis en rinitis alérgica como los síntomas de rinitis en patologías no alérgicas, lo que origina prevalencias más

altas que las reales para rinitis alérgica. Por lo anterior, consideramos que es más adecuada la utilización de un cuestionario que establezca el diagnóstico de la enfermedad porque descarta los síntomas de rinitis que no son recurrentes o no se acompañan de otros síntomas que contribuyen integralmente al diagnóstico; en general, tiende a excluir los síntomas de rinitis que corresponden a otras patologías no alérgicas. El valor en la orientación diagnóstica de los síntomas en la rinitis alérgica es directamente proporcional a su frecuencia en la rinitis alérgica e inversamente proporcional a su frecuencia en otras enfermedades no alérgicas.

## Referencias

1. Howard PH. Pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. *BMJ*. 1998;316(7133):758-761. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1112728/>
2. Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(6 Suppl 3):7-12.
3. O'Connell EJ. The burden of atopy and asthma in children. *Allergy*. 2004;59(78): 7-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00563.x>
4. Meltzer EO. The relationships of rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26(5):336-340.
5. Ryan WM. Asthma and rhinitis: Comorbidities. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(2):283-295. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2007.11.005>.
6. von-Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*. 1998;351(9106):862-866. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)10100-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)10100-3)
7. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzenah P, Weiland S, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase II surveys in Munster, Germany. *Allergy*. 2003;58(7):572-579. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00161.x>
8. Valdivia GC. Asma bronquial y enfermedades atópicas como problema emergente en salud pública: nuevas hipótesis etiológicas. La experiencia de sociedades desarrolladas. *Rev Med Chile*. 2000;128(3):339-346. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872000000300014>
9. González-Díaz SN, Del Río-Navarro BE, Pietro paolo-Cienfuegos DR, et al. Factors associated with allergic rhinitis and adolescents Northern Mexico International study of asthma allergies in childhood IIIB. *Allergy Asthma Proc* 2010;4:53-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872000000300014>
10. Del-Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Berber A, Zepeda-Ortega A, Ávila-Castañón L, Del-Río-Chivardi JM. Factors associated with allergic rhinitis in children from northern Mexico City. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(2):77-84. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol17issue02/3.pdf>
11. 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.
12. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candia D, et al. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México. *Rev Alerg Mex*. 2015(3):196-201. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/107>
13. Solange-Caussade L, Gonzalo-Valdivia C, Navarro MH, Pérez BE, Aquevedo SA, Sánchez DI. Prevalencia de síntomas de rinitis alérgica y su relación con factores de riesgo en escolares de Santiago, Chile. *Rev Med Chile*. 2006;134(4):456-464. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006000400008>

14. G-de-Luna MFG, Fisher GB, G-De-Luna JF. Prevalence of rhinitis among 6 and 7-year old students in Fortaleza. *Rev Assoc Med Bras.* 2014;60(4):198-202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.04.0015>
15. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Osorio-Escamilla RE. Validación de un cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):153-161. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/40>
16. Morais-Almeida M, Santos N, Pereira AM, Branco-Ferreira, Nunes C, Bousquet J, et al. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: A nationwide study. *Allergy.* 2013;68(10):1278-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12221>





## Determination of a new cow's milk-based formula allergenic capacity in 7 infants

## Determinación de la capacidad alérgica de una nueva fórmula infantil a base de leche de vaca en 7 lactantes

Beatriz Estella López-Marín,<sup>1</sup> Benjamín Rojano,<sup>2</sup> Luz Marina Carvajal-de Pabón<sup>3</sup>

### Abstract

**Background:** Cow's milk protein allergy is the main allergic problem during the first year of life, possibly owing to immune and gastrointestinal systems poor maturation. To prevent allergic reactions, the content and type of proteins in infant formulas resemble those of breast milk. We believe that reactions are due rather to the amount than to the type of protein.

**Objective:** To design a new formula with cow's milk that provides the infant with the main nutrients at an affordable cost and with lower risk for the development of allergies.

**Methods:** Three-phase project: product design, industrial production and ex vivo assay to assess for anemia and type I allergic reaction by CD63 expression in basophils.

**Results:** For every 100 calories, the content of protein was 2.0 g, carbohydrates 7.2 g and fat 0.5 g, which is higher than the indicated maximum value (4.5 g). Microbiologically, it was an innocuous food. CD63 expression was low in 57.1% of the babies and high in 42.9%.

**Conclusion:** The new formula did not trigger any allergenic responses and can therefore be supplied to non-atopic infants.

**Keywords:** Infant formula; Infant; Cow milk; Allergenicity; Basophils

Este artículo debe citarse como: López-Marín B, Rojano B, Carvajal-de Pabón L. Determinación de la capacidad alérgica de una nueva fórmula infantil a base de leche de vaca en 7 lactantes. Rev Alerg Mex. 2017;64(3): 250-259

<sup>1</sup>Universidad de Antioquia, Escuela de Nutrición y Dietética. Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Colombia, Escuela de Química. Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>3</sup>Universidad de Antioquia, Facultad de Química Farmacéutica. Medellín, Antioquia, Colombia

Correspondencia: Beatriz Estella López-Marín.  
beatrizestella@gmail.com

Recibido: 2016-11-06  
Aceptado: 2017-05-06

## Resumen

**Antecedentes:** La alergia a las proteínas de la leche de vaca es el principal problema alérgico durante el primer año de vida, debido a la poca maduración de los sistemas inmunológico y gastrointestinal. Para evitar reacciones alérgicas, el contenido y tipo de proteínas de las fórmulas infantiles se asemejan a los de la leche materna. Conforme un principio de alergología, probablemente las reacciones se deben a la cantidad de proteínas más que al tipo.

**Objetivo:** Diseñar una nueva fórmula con leche de vaca que aporte al lactante los principales nutrientes, a un bajo costo y con menor riesgo de padecer alergias.

**Métodos:** Proyecto realizado en 3 fases: diseño del producto, producción industrial y ensayo *ex vivo* para evaluar mediante la expresión del CD63 en basófilos la presencia de anemia y reacción alérgica tipo I en lactantes.

**Resultados:** Por cada 100 calorías, el contenido de proteínas fue de 2 g, de carbohidratos de 7.2 g y de grasa de 0.5 g, mayor al valor máximo indicado (4.5 g). Microbiológicamente, la fórmula láctea propuesta se trató de un alimento inocuo. La expresión del CD63 fue baja en 57.1 % de los lactantes y alta en 42.9 %.

**Conclusión:** La nueva fórmula no desencadenó respuesta alérgica, por lo tanto, puede suministrarse a lactantes no atópicos.

**Palabras clave:** Fórmula infantil; Lactante; Leche de vaca; Alergenicidad; Basófilos

## Abreviaturas y siglas

APLV, alergia a la proteína de la leche de vaca  
IgE, inmunoglobulina E  
FI, fórmula infantil  
FSC, *forward scatter*

LM, leche materna  
LVP, leche de vaca pasteurizada  
LVSM, leche de vaca sin modificar  
PLV, proteína de la leche de vaca  
SSC, *side scatter*

## Introducción

Sanz y Martorel encontraron que la incidencia de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) en el primer año de vida fue de 0.36 %, y que la probabilidad de desarrollarla en un lactante en el que existen 2 antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica es de 3.8 %.<sup>1</sup>

Sánchez PM reportó que en el mundo la prevalencia de la alergia alimentaria en niños es de 1 a 3 % aproximadamente, proporción que disminuye a medida que la edad se incrementa. En el orbe, la incidencia de la APLV es de 1 a 12 % y la prevalencia en países desarrollados es de 2 a 5 %; en niños holandeses, la prevalencia es de 2.8 %; en la década de 1990 se reportó una prevalencia de 2.2 % en niños daneses durante el primer año de vida; en niños mexicanos de 5 a 7 %.

En general, la incidencia de alergias es de 12 % cuando los padres no presentan antecedentes de atopía, de 20 % cuando uno la presenta, de 32 %

cuando hay antecedente de sibilancia atópica en un padre, de 43 % cuando ambos padres la presentan y de 72 % cuando ambos padres tienen igual tipo de enfermedad alérgica.<sup>2,3</sup>

En la leche se encuentran más de 25 proteínas capaces de generar reacción alérgica. De estas, las más frecuentes son las proteínas termolábiles (albúmina sérica bovina, alfa-lactoalbúmina, betalactoglobulina) y las termorresistentes (caseínas).<sup>4,5</sup> La APLV es el problema alérgico dominante en el primer año de vida.<sup>6</sup> Estudios prospectivos de varios países demuestran que aproximadamente 3.8 % de los neonatos experimentan reacciones de hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca durante los primeros 12 meses de vida.<sup>3,6</sup> Las APLV son más comunes en la infancia; su incidencia oscila entre 1.8 y 7.5 %, debido a los diferentes criterios diagnósticos usados.<sup>6</sup>

Una forma natural y efectiva de disminuir la probabilidad de reacción alérgica a la proteína de la leche

de vaca (PLV) es el amamantamiento, pues la leche materna (LM) es el alimento idóneo y debería ser el único brindado hasta los 6 meses de edad debido a su composición nutricional y valor inmunológico.<sup>7</sup> A pesar de ello, en numerosas ocasiones la LM no se brinda de manera exclusiva o no se suministra debido a diversas razones argumentadas por las madres: rechazo por parte del lactante, insuficiente producción o falta de tiempo debido a las actividades laborales; actualmente esta última es una de las principales causas debido al alto porcentaje de mujeres que trabajan y a que la legislación laboral estipula licencia de unos meses a las mujeres trabajadoras para estar con sus hijos, quienes ante la ausencia de sus madres deben ser alimentados con leches industrializadas o fórmulas infantiles (FI) o leche de vaca pasteurizada (LVP).<sup>8</sup>

En la reunión de expertos (Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud y Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil) se acordó que cuando sea imposible alimentar a un niño con LM se deben usar sucedáneos con alto valor nutritivo. La primera opción son las FI y como segunda opción, la leche de vaca fortificada.<sup>9</sup> Sin embargo, debido al alto costo de las FI, especialmente para la población de escasos recursos, estas se preparan de manera inadecuada (sobrediluidas), por lo que no cubren todas las necesidades nutricionales del niño; en ocasiones, las familias se ven obligadas a la alimentación artificial con leche de vaca sin modificar (LVSM), es decir, con todos sus macro y micronutrientes, la cual tampoco es apta para el lactante.<sup>9</sup>

Se ha registrado que los lactantes alimentados con LVSM presentan problemas de salud, entre ellos la anemia. Esta patología se presenta en el lactante debido a que la LVP sin fortificar es deficiente en hierro,<sup>10,11,12</sup> cuya disponibilidad es mucho menor en comparación con el de la LM.<sup>13,14</sup> Para evitar esta deficiencia nutricional, la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Americana de Pediatría recomiendan fortificar con hierro las FI y la LV. Otra potencial repercusión en los lactantes que reciben alimentos distintos a la LM es el sangrado intestinal.<sup>15,16,17,18</sup> Según Bowman<sup>13</sup> y Cardona,<sup>15</sup> la LVSM puede causar deshidratación y recarga renal en los lactantes debido a su alto contenido proteínico (3 g/100 mL)<sup>19</sup> comparado con el de la leche materna (1.2-1.9 g/100 mL),<sup>20</sup> ya que se brinda un excesivo aporte de proteína a un organismo no preparado para procesarlo.<sup>13,15</sup>

Finalmente, otra posible patología y más trascendental es la alergia a las proteínas de la LV sin modificar,<sup>7</sup> debido a que en los primeros 6 meses de vida los lactantes son más susceptibles a los alérgenos por inmadurez del sistema inmunológico y de la estructura gastrointestinal: mucosas permeables,<sup>21</sup> baja producción de ácido clorhídrico (solo 10 % de la producción de un adulto), baja producción de numerosas enzimas digestivas (que afecta de manera directa el proceso digestivo y de absorción) y pancreáticas, lo que no permite la activación de cimógenos y limita la proteólisis y la lipólisis, permitiendo el paso de proteínas insuficientemente degradadas a la mucosa intestinal o disminuyendo la absorción de estas.<sup>15,22</sup> El proceso de maduración de este sistema lleva aproximadamente 12 meses.

Algunos autores concluyen que si bien la digestión y absorción de proteínas es eficiente en los recién nacidos, la ingesta excesiva de proteínas implica un sobreesfuerzo renal con consecuencias negativas.<sup>15</sup> En las FI se procura que el contenido y tipo de proteína sean equivalentes a las de la LM para evitar reacciones alérgicas en los lactantes, las cuales pueden repercutir en su salud y bienestar físico.

Con el objetivo de contribuir a disminuir el riesgo de déficit nutricional y los problemas inmunológicos en los lactantes, bajo la hipótesis de que la reacción alérgica del lactante está más relacionada con la cantidad de proteína que con su tipo, elaboramos una FI diluida en LV, con el aporte adecuado de nutrientes y de bajo costo, para que sea accesible a población con menores recursos económicos.

## Métodos

### Fase 1. Diseño nutricional del producto

El contenido nutricional de la FI se estableció tomando como base la normatividad internacional<sup>23</sup> para alimentos de lactantes respecto a macronutrientes (proteínas, grasas y carbohidratos) y micronutrientes, específicamente aquellos que podían ser afectados con el proceso de elaboración o cuyo contenido es bajo en la LV, como el hierro.

### Fase 2. Elaboración industrial del producto

**Materiales:** LV sin higienizar, maltodextrina, aceite de canola, micronutrientes aminoquelados (hierro y cinc), lecitina de soya y monoglicéridos, cuyas cantidades varían según la necesidad nutricional del lactante y la edad: de 0 a 5 meses 29 días y 6 a 12 meses.

**Equipo:** Pasterizador de placas con capacidad de 250 L/hora, homogeneizador con capacidad de 4 m<sup>3</sup>/hora, acumulador de hielo con capacidad de 560 lb y caldera con capacidad de 3.7285 kW. La línea de proceso fue en sistema cerrado y el envasado se hizo de forma manual conforme las “buenas prácticas de manufactura”.

**Procedimiento:** se produjeron 200 L. Todos los ingredientes se mezclaron y posteriormente se agitaron hasta su total incorporación. La mezcla obtenida se homogeneizó a una presión de 1500 PSI, luego se pasterizó a 75 °C por 15 segundos y se envasó a 7 °C en garrafas de PET con capacidad de 2 L, que se conservaron en refrigeración a 4 °C.

### Pruebas de calidad

#### Microbiológicas

Las pruebas microbiológicas se realizaron conforme a las resoluciones 0616 (la cual aplica para todas las leches que se expenden en Colombia) y 11488 de 1984 (cuyo campo de aplicación es en los alimentos para lactantes). Se realizó recuento de microorganismos aerobios mesófilos, hongos, levaduras, bacterias coliformes fecales y totales, *Staphylococcus aureus* coagulasa positiva, *Bacillus cereus* y *Salmonella sp*/25 g.

#### Bromatológicas

Se determinó el contenido de proteína total, grasa total, carbohidratos, humedad, ácido fólico, hierro, calcio y cinc. Los métodos de laboratorio (espectrofotometría, absorción atómica y HPL) se llevaron a cabo según los protocolos de la AOAC.

### Fase 3. Efecto de la FI en los 7 lactantes

#### Determinación del tamaño de la muestra

La fórmula empleada para comparación de medias en medidas repetidas fue la siguiente:

$$n_c = n_e = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 * S^2}{\delta^2}$$

Esta fórmula se emplea para la comparación de parámetros antes y después de la realización de una intervención. El tamaño de la muestra fue de 1.5, es decir, 2 niños.

Conforme a la información obtenida en la prueba piloto se determinó hacer el cálculo del tamaño

muestral para el estudio *ex vivo* con el software Epi-data versión 4, con intervalo de confianza de 95 %, potencia de 90, desviación estándar de la diferencia de 5.4 y diferencia media entre valores basales y posteriores de 14.3. El software indicó un valor de 2.9, es decir, 3 niños.

#### Determinación de hemoglobina y hematócrito

Se midió hemoglobina y hematócrito a cada lactante antes y después de la administración de la FI. Se tomaron 2 mL de sangre en tubos para evitar hemólisis, los cuales fueron transportados en forma vertical, bien tapados para evitar evaporaciones o posible contaminación en un periodo no mayor a 4 horas antes de realizar la prueba en el laboratorio clínico. Se consideraron valores de referencia para hemoglobina entre 9 y 14.6 g/dL y para hematócrito, entre 34 y 38 %.

#### Método para medir expresión del marcador de membrana CD63 en basófilos

A pesar de ser muy específicas y con una sensibilidad cercana a 100 %, las técnicas tradicionales para diagnosticar la hipersensibilidad tipo I o mediada por IgE no son rápidas y algunas no son seguras.<sup>24</sup> Por el contrario, el recuento de CD63 en los basófilos es un método rápido y seguro para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata.<sup>25</sup> Sin embargo, los basófilos corresponden solo a 1 % del total de los leucocitos en sangre periférica y su estudio es complejo debido a que su purificación es difícil.<sup>25</sup> Estas células granulocíticas expresan en su membrana el receptor de alta afinidad para la IgE (FceRI).<sup>26,27</sup> y su activación se debe al contacto de la IgE con el receptor (FcrRI).

Los estudios de la expresión del antígeno de membrana CD63 en los basófilos mediante citometría de flujo como método para su cuantificación han permitido evaluar la activación *in vitro* y *ex vivo* de los basófilos por diferentes alérgenos, lo que ha hecho posible discriminar poblaciones de pacientes alérgicos y no alérgicos.<sup>28,29</sup> Por este motivo, la técnica es reconocida como una de las mejores para detectar población con tendencia a padecer alergias.

Se utilizó el kit Flow Cast® (Bühlmann Laboratories, Suiza), para medir mediante citometría de flujo la activación de basófilos en sangre a partir de la expresión de proteína CD63 en su membrana.

La cuantificación del porcentaje de expresión de CD63 se realizó mediante la adición de anticuerpos

monoclonales para CD63 humano, marcados con isocianato de fluorescencia (antiCD63-FITC) y para el receptor CCR3 humano, marcado con ficoeritrina (antiCCR3-PE). Debido a que el CCR3 es expresado también por los eosinófilos y los basófilos, la cuantificación de CD63 se realizó en los granulocitos.

**Muestras:** controles negativos (tubos con PB y *background*), controles positivos (tubos con anti-fMPLP y antiFceRI), tubos con sangre de un individuo con alergia a la PLV y sangre de un individuo no alérgico; estos fueron estimulados con el nuevo producto con LV con las siguientes concentraciones: 100, 50, 25, 12.5 y 6.25 %.

Por tubo se adicionaron 50 µL de los estímulos correspondientes y posteriormente a cada tubo se adicionó 100 µL de buffer de estimulación y 50 µL de sangre del individuo y se procedió a la mezcla. Por último, se adicionaron 20 µL de reactivo de tinción y se procedió a mezclar nuevamente. Los tubos se incubaron durante 15 minutos a 37 °C mediante calentamiento indirecto por convección térmica desde medio líquido (“baño maría”).

Los eritrocitos se lisaron con el reactivo del kit y se incubaron durante 10 minutos a una temperatura de  $28 \pm 2$  °C; posteriormente, los tubos se centrifugaron durante 5 minutos a 500 rpm, se decantó el sobrenadante, se suspendió el botón celular con 300 µL de tampón de lavado y cada tubo se volvió a mezclar. Cada tubo fue llevado al citómetro para la lectura de los datos. El procedimiento de estandarización requirió 5 repeticiones. Se determinó la activación de basófilos en cada lactante antes y después de iniciar la administración de la FI.

#### Adquisición de datos por citometría de flujo

Se realizó en un equipo Facs Canto II® (BD Biosciences, Estados Unidos) y se usó el programa DIVA para identificar la población de basófilos mediante la combinación del tamaño celular relativo (*forward scatter*; FSC) y granularidad relativa (*side scatter*; SSC). Una vez identificada la población de basófilos, se evaluó porcentualmente la expresión de CD63. Se consideró la variable porcentaje de expresión de CD63 en basófilos, las medias y la desviación estándar y como prueba de significación estadística se utilizó la diferencia de promedios muestrales con base en la t de Student.

Se delimitó una región P1 sobre FSC *versus* SSC, en el área que comparten los linfocitos y los

basófilos. Los basófilos se diferenciaron de los linfocitos por la marcación específica y se delimitaron en la región P2; la activación de los basófilos se delimitó en una tercera área denominada Q2 (Figura 1).

#### Criterios de inclusión y exclusión

- Lactantes entre 1 y 10 meses, no alérgicos a la proteína de la LV, independientemente de los antecedentes heredofamiliares de atopia y patologías como infección diarreica aguda, reflujo esofágico o anemia, siempre y cuando no interfirieran con el diagnóstico de APLV.
- Lactantes con alimentación complementaria o suplementaria con FI comercial.
- Lactantes sin patologías graves (cáncer, desnutrición grave, enfermedades respiratorias, fibrosis quística, enfermedad renal, asma, y enfermedades con tratamientos nutricionales específicos).
- Lactantes que no estuvieran consumiendo proteína de leche de vaca y que no fueran atópicos.
- Aprobación escrita por parte de los padres para incluir a al lactante en la investigación, previa información del objetivo, procedimiento, riesgos y beneficios.

Se vigiló el cumplimiento de la intervención con valoración del consumo del producto por medio de una bitácora, en la que se reportaban los alimentos que el lactante no consumía o los que formaban parte de su alimentación. Se consideró cumplimiento con un consumo de 80 % de lo establecido en el plan de alimentación. Se controlaron eventos adversos mediante entrevistas semanales con las madres o cuidadores de los niños. La intervención se llevó a cabo durante 2 meses.

Antes de iniciar la intervención, un pediatra inmunólogo evaluó a los niños, para descartar signos clínicos de alergenidad como dermatitis atópica, erupciones, distensión abdominal, problemas respiratorios relacionados con la alergia causada por la PLV. Durante todo el periodo de estudio se realizó valoración clínica por parte de este profesional.

Se tuvo presente la Declaración de Helsinki 2002, la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio Nacional de Salud, el Decreto 2378 de 2008 y la aprobación de varios comités de ética.

Se efectuó análisis descriptivo y comparativo; se empleó t de Student y U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas paramétricas y no paramétricas entre dos grupos, así como chi cuadrada

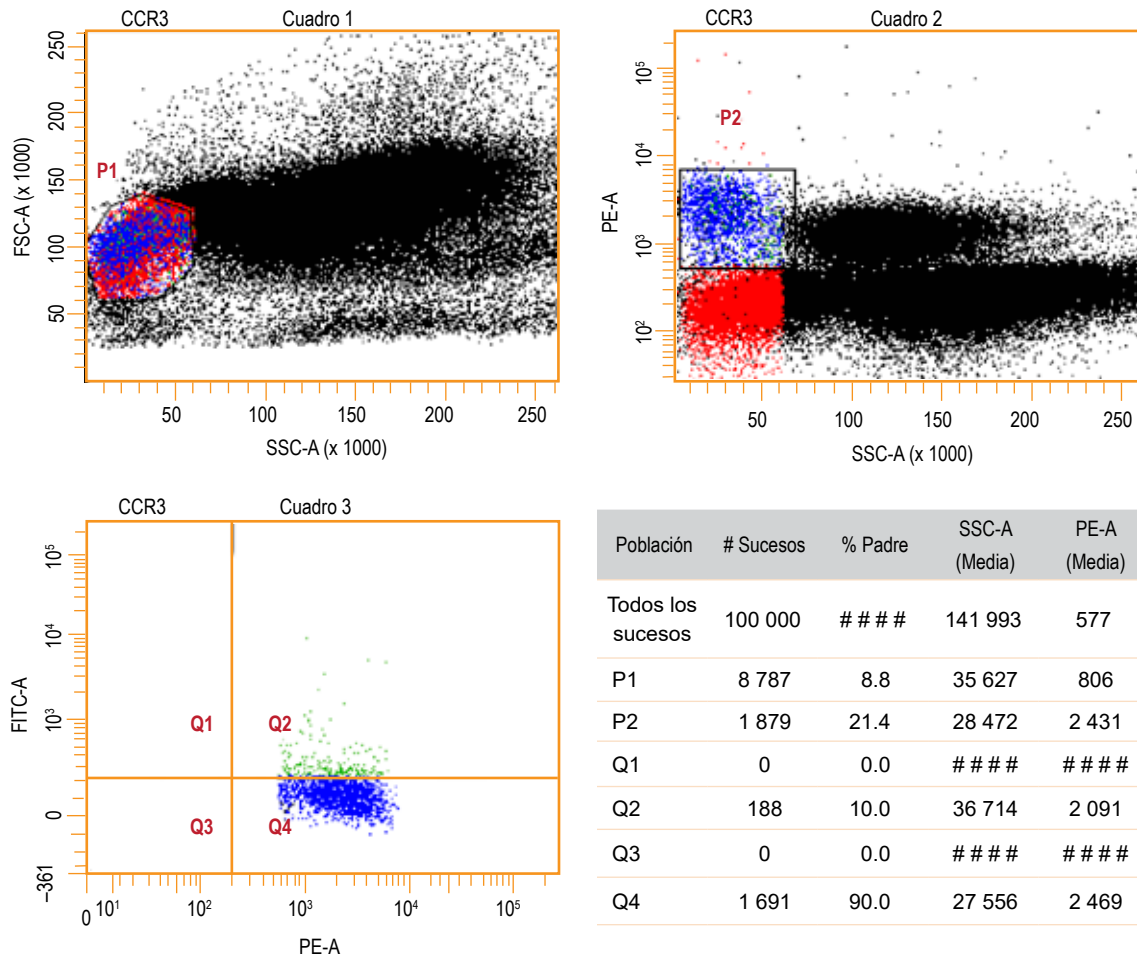


Figura 1. Reporte de una prueba de citometría de flujo para evaluar la activación de basófilos. En el Cuadro 1 se delimitó la región P1 sobre FSC (tamaño de la célula) versus SSC (granularidad de la célula) en el área que comparten los linfocitos y los basófilos. En el Cuadro 2 se ve delimitada la región P2, donde los basófilos se diferencian de los linfocitos por la marcación específica. En el Cuadro 3 se delimitó la región Q2, donde se ve la activación de los basófilos. Las muestras fueron: control negativo (basal), control positivo (con antiFce), estímulo con LV a 100 % y con la nueva FI. El punto de corte para determinar alergenicidad fue > 15 % en la expresión de CD63.

para diferencias estadísticamente significativas entre grupos o procedimientos. Se consideraron diferencias significativas con  $p < 0.05$ .

## Resultados

**Bromatológicos.** El reporte se da por 100 calorías. Respecto a los macronutrientes como proteínas (2 g) y carbohidratos (7.2 g), el producto cumplió con el rango establecido por el Codex, sin embargo, la grasa (4.5 g) se encontró 0.5 g por encima del va-

lor máximo. En relación con los micronutrientes, el hierro (0.68 mg), calcio (98.5 mg) y cinc (1.31 mg) se encontraron por encima del límite mínimo (hierro 0.3 mg, calcio 34 mg, cinc 0.34 mg), pero dado que la normatividad no especifica valores máximos para estos, se dio cumplimiento con los contenidos mínimos.

**Microbiológicos.** Los resultados estuvieron por debajo de las especificaciones de la norma: microorganismos aerobios mesófilos < 110 versus 1000 UFC/g,



hongos y levaduras < 10 versus 300 UFC/g, bacterias coliformes totales < 3 versus 11 NMP/g, bacterias coliformes fecales < 3 versus > 3 NMP/g, *Staphylococcus aureus* coagulasa positiva < 100 versus > 100 UFC/g, *Bacillus cereus* < 100 versus 200 y *Salmonella sp* ausencia versus ausencia. La FI mantuvo su estabilidad microbiológica hasta el día 6, cuando se presentó aumento de los microorganismos aerobios mesófilos (2900 UFC/g), periodo semejante al tiempo de vida de anaquel de la LVP. Los datos indicaron que la FI es un producto inocuo hasta el 6 día.

#### Resultados ex vivo en los lactantes

Los 7 lactantes iniciaron la investigación con valores de hemoglobina dentro de los rangos de referencia (entre 9 y 14.6 g/dL), sin embargo, 3 presentaron hematócrito por debajo (entre 34 y 38 %). Después de 2 meses de consumir la nueva fórmula, la hemoglobina continuó en niveles adecuados en los 7 lactantes y solo en uno el valor del hematócrito no mejoró. En ningún lactante bajaron los niveles de hemoglobina o hematócrito mientras recibió la FI (Cuadro 1).

En el Cuadro 2 se muestra que antes de iniciar el estudio, la expresión del CD63 con la nueva fórmula fue baja (< 15 %) en 57.1 % de los lactantes (4 de los 7) y alta en 42.9 % (> 15 %); al finalizar siguió baja en 57.1 % y alta en 42.9 %. Con la chi cuadrada no hubo diferencias estadísticamente significativas en la expresión del CD63 antes ni después del estudio (prueba de McNemar: significación exacta de 1.0). Ningún lactante manifestó síntomas de reacción alérgica como dermatitis atópica, erupciones, distensión abdominal o problemas respiratorios relacionados o no con la PLV.

## Discusión

La nueva FI mostró ser inocua microbiológicamente. Los análisis indicaron cumplimiento de la normati-

dad exigida y que la vida útil del producto es similar a la de la LVP, sin embargo, su manejo higiénico domiciliario debe ser estricto, pues una inadecuada manipulación causa contaminación y posible enfermedad en el lactante, como puede ocurrir con otras FI en polvo si no se manipulan higiénicamente.

Con la nueva FI se buscó un alimento que aportara al lactante los nutrientes necesarios para su adecuado desarrollo y crecimiento, según la normatividad internacional,<sup>23</sup> objetivo logrado según los resultados bromatológicos.

La LM y la LV son pobres en hierro, aunque la biodisponibilidad es mayor en la primera (70 versus 30 %).<sup>20</sup> La deficiencia de hierro es una de las principales carencias nutricionales de mayor prevalencia en los países en desarrollo y una de las causas principales de anemia en el humano. Se cree que en América Latina existen 100 millones de personas con anemia; los lactantes, niños, mujeres en edad fértil y embarazadas son los grupos más vulnerables.<sup>30</sup>

A diferencia de los niños nacidos a término alimentados hasta los 6 meses exclusivamente con LM, los lactantes cuyo alimento base es la LVSM pueden presentar mayor riesgo de padecer anemia y las consecuentes afectaciones en el adecuado desarrollo, capacidad cognoscitiva y crecimiento, ya que el contenido de hierro de esa leche es bajo y pobremente absorbido.<sup>30</sup>

Entre las políticas nutricionales mundiales está la fortificación de la LV destinada para alimentación de lactantes y niños, por esta razón y por los efectos colaterales de la deficiencia de hierro en la salud de los lactantes, la nueva FI fue fortificada con hierro para mantener o mejorar la hemoglobina y el hematócrito.

En la investigación que se presenta se buscó comprobar que la reacción alérgica en esta población depende más de la cantidad de proteínas que del tipo.

**Cuadro 1.** Hemoglobina y hematócrito en cada lactantes antes y después de finalizar la intervención con una nueva f

Parámetro	Lactante 1		Lactante 2		Lactante 3		Lactante 4		Lactante 5		Lactante 6		Lactante 7	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Hemoglobina (mg/dL)	9.9	11.32	10.72	11.22	10.12	10.92	11.8	11.6	12.2	12.4	12.1	12.6	11.5	11.5
Hematócrito (%)	30.92	34.62	33.12	34.12	34.12	34.92	34.5	34.8	35.1	35.9	34.7	36.7	33.9	33.9

**Cuadro 2.** Expresión de CD63 en lactantes antes y después de la intervención con una nueva fórmula alimenticia infantil

Expresión CD63 basal	Expresión CD63 final				Total
	Baja expresión CD63		Alta expresión CD63		
	n	%	n	%	
Baja expresión CD63 (< 15 %)	2	50.0	2	50.0	4
Alta expresión CD63 (> 15 %)	2	66.7	1	33.3	3
Total	4	57.1	3	42.9	7

Prueba de chi cuadrada (McNemar); significación de 1.0

El proceso digestivo y de absorción de las proteínas en el recién nacido a término y sano comienza en el estómago y en la primera porción del duodeno por las enzimas pancreáticas, pero a menudo no es eficiente debido a inmadurez fisiológica o al exceso de proteína brindada en la alimentación, razón por la cual parte de las proteínas puede quedar subdividida en grandes partículas que atraviesan la permeable mucosa intestinal del lactante, lo que permite el paso de células inmunológicas de la LV que pueden favorecer la aparición de alergias alimentarias, desencadenando la respuesta inmune de hipersensibilidad tipo I.<sup>5,6,31</sup>

La cantidad de proteínas que contiene la nueva FI que proponemos equivale a 33 % menos de lo aportado por la LVSM y es la que se estipula en la normatividad internacional al respecto, por consiguiente, es la requerida para el adecuado desarrollo y crecimiento de los lactantes.

En la actualidad solo hay estudios que relacionan o evalúan el tipo de leche o proteína consumida y el desarrollo de alergia; los que demuestran alergenidad a las proteínas de la LV no cuantifican la proteína brindada, aun cuando en la literatura especializada se establece que la dosis del antígeno es básica para el desarrollo de la alergia, principio que sustenta que es la cantidad de proteína la que causa la alergia y la falta de desarrollo fisiológico gastrointestinal del lactante, más que sus características fisicoquímicas.

Si bien el desarrollo de las alergias alimentarias también puede atribuirse a factores como antecedentes de atopia, baja producción de Th1, niveles de IgE en cordón umbilical al momento del nacimiento, eosinofilia en sangre periférica, proteína catiónica de los eosinófilos, determinación de IgE específica a protei-

nas, inicio de alimentación sólida antes del cuarto mes de vida e introducción de alimentos potencialmente antigénicos a la dieta del lactante,<sup>32</sup> la sensibilización depende básicamente de factores genéticos, dosis y naturaleza del antígeno (solubilidad, partícula, reproducción), frecuencia de administración del mismo, edad de exposición, estado inmunológico (gastroenteropatía), manipulación dietética, con la subsecuente transmisión de potenciales antígenos vía LM.<sup>33</sup> Por ello, si un lactante consume LVSM tiene mayor probabilidad de desarrollar alergia alimentaria a PLV debido a que está expuesto a mayor cantidad de proteínas alérgicas (caseína, alfa lactoalbúmina y betalactoglobulina e inmunoglobulinas).<sup>4</sup>

Estudios como el de Lomonte V<sup>33</sup> reportan que niños alérgicos a PLV pueden volverse toleragénicos, especialmente cuando esta es sometida a algún tratamiento térmico y sufre procesos de desnaturalización, situación que pudo suceder con la NF al ser pasteurizada, lo que favoreció la desnaturalización de las proteínas y su digestibilidad por las enzimas digestivas propias del lactante.

## Conclusión

La novedad de la FI diseñada que proponemos consiste en haber empleado para su producción una materia prima (LV) y tecnología de producción de bajo costo, haciéndola más asequible a familias de escasos recursos. Además, contribuye al adecuado desarrollo nutricional y a la no activación de reacciones alérgicas.

## Agradecimientos

A la empresa Inversiones Mi Vaquita y a la Universidad de Antioquia, por apoyar este proyecto.

## Referencias

1. Sanz-Ortega J, Martorell-Aragonés A, Michavila-Góme A, Nieto-García A. Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida. *An Pediatr.* 2001;54(6):536-539. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(01\)77590-X](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(01)77590-X)
2. Gustavsson F, Buitenhuis AJ, Johansson M, Bertelsen HP, Lantz M, Poulsen NA, et al. Effects of breed and casein genetic variants on protein profile in milk from Swedish Red, Danish Holstein, and Danish Jersey cows. *J Dairy Sci.* 2014;97(6):3866-3877. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7312>
3. Sánchez-Pérez MP, Velasco-Benítez CA. Alergia a la proteína de la leche entera de vaca. *Red Gastrohnp.* 2009;11(1):16-25. Disponible en: <http://revgastrohnp.univalle.edu.co/a09v11n1/a09v11n1art3.pdf>
4. Moreno-García L. Alergia a las proteínas de leche de vaca. *Bol SPAO.* 2010;4(2):55-67. Disponible en: <https://www.spao.es/images/publicaciones/boletinesSPAO/pdf/boletin2-2010.pdf>
5. Boza-López J, Rodríguez-Osorio M, Sanz-Ceballos L, Sanz-Lampalallo MR. Alergia a las proteínas de la leche. ¿Puede considerarse la leche de cabra hipoalergénica respecto a la de vaca? *An Real Acad Ciencias Vet Andalucía Oriental.* 2006;19(1):78-98.
6. Valero-Santiago AL, Serrano-Reyes C. Alergia alimentaria. *Actividad Dietética.* 2004;21:2-10. Disponible en: <https://slidedoc.es/alergia-alimentaria-unidad-de-alergia-icpct-hospital-clinic-barcelona-antonio-luis-valero-santiago-carlos-serrano-reyes>
7. Sociedad Argentina de Pediatría. Prevención de las enfermedades alérgicas en la infancia: entre la teoría y la realidad. *Arc Argent Pediatra.* 2016;114(3):277-287. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v114n3/v114n3a31.pdf>
8. López B, Martínez L, Zapata N. Motivos del abandono temprano de la lactancia materna exclusiva : un problema de salud pública no resuelto en la ciudad de Medellín. *Rev. la Fax Nace Salud Publica.* 2013;31(1):375-380. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v31n1/v31n1a14.pdf>
9. O'Donnell A, Torán B, Caballero B, Lara-Patín E, Bengoa JM. La alimentación del niño menor de 6 años en América Latina: bases para el desarrollo de guías alimentarias. Venezuela: Ediciones Caven des; 1994;
10. Lartigue-Becerra T, Maldonado-Durán M, Ávila-Rosas H, coordinadores. La alimentación en la primera infancia y sus efectos en el desarrollo. México: Asociación Psicoanalítica Mexicana/Plaza y Valdes; 1998;
11. Posada-Díaz A, Gómez-Ramírez F, Ramírez-Gómez H, coordinadores. El niño sano. Tercera edición. Colombia; Médica Panamericana; 2005.
12. Segura AM, Maestre C, Cure C, Latorre H. Influencia de la lactancia materna exclusiva o alimentación temprana con fórmula sobre las enfermedades durante la niñez *Rev Asoc Colomb Alerg Inmunol.* 2002;11(3):95-111.
13. Bowman B, Russell R. Conocimientos actuales sobre nutrición. Octava edición. Washington; Organización Panamericana de la Salud; 2003.
14. Yimyaem P, Chongsrisawat V, Vastatin B, Isotopes N. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy during the first year of life. *J Meda Asó Thai.* 2003;86(2):116-123.
15. Cardona O, Chinchilla C, Correa A, Duque L, Escobar J, Franco D, et al. Temas sobre la alimentación del niño. Tercera edición. Colombia: Universidad de Antioquia; 2003.
16. Castaño-De-la-Mota C, Herrero-Velasco B, Yep-Chullen G, García-García M, Sánchez-Bayle M. Asociación entre alergia e intolerancia a proteínas de leche de vaca y enterocolitis hemorrágica en el primer mes de vida. *Bol pediatra.* 2011;51(217):165-168. Disponible en: [http://journaldatabase.info/articulos/asociacion\\_entre\\_alergia\\_intolerancia.html](http://journaldatabase.info/articulos/asociacion_entre_alergia_intolerancia.html)
17. Correa JA, Gómez RJF, Posada SR. Fundamentos de pediatría. Tomo 1. Generalidades y neonatología. Tercera edición. Colombia: Corporación para Investigaciones biológicas CIB; 2012.
18. Díaz-Argüelles-Ramírez-Corría VM. La alimentación inadecuada del lactante sano y sus consecuencias. *Rev Cubana Pediatr.* 2005;77(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312005000100007#cargo](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312005000100007#cargo)
19. Ministerio de la Protección Social. Decreto 616 de 2006, por el cual se expide el Reglamento técnico sobre los requisitos que debe cumplir la leche para el consumo humano que se obtenga, procese,

- envase, transporte, comercializa, expendo, importe o exporte en el país. Colombia: Ministerio de la Protección Social; 2006. Disponible en: <http://www.ica.gov.co/getattachment/15425e0f-81fb-4111-b215-63e61e9e9130/2006D616.aspx>
20. Dalmau-Serra J, Ferrer-Lorente B, Vitoria-Miñano I. Lactancia artificial. *Pediatr Integral*. 2015;19(4):251-259. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-05/lactancia-artificial/>
  21. Marina O, Fernández A, Follett F, Marchisone S, Saieg G, Busoni V, et al. Cow's milk protein allergy: Proposed guidelines for the management of children with cow's milk protein allergy. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(5):459-67. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0325-00752009000500016>
  22. Lázaro-Almarza A, Martín-Martínez B. Alimentación del lactante sano. En: Acuña-Quirós MD, Alonso-Franch M, Álvarez-Coca J, Argüelles-Martín F, Armas-Ramos H, Barrio-Torres A, et al., coordinadores. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. España: SEGHP-AEP/Ergón; 2010. P. 287-96.
  23. Codex Alimentarius. Programa conjunto FAO/OMS sobre normas alimentarias Comisión del Codex Alimentarius. Segunda edición. Suiza: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación/Organización Mundial de la Salud; 2005.
  24. Fernández P, Chaparro P, Pereira P, Castillo J. Expresión de CD63 en basófilos como indicador de degranulación inducida por látex, diclofenaco sódico o ácido acetilsalicílico. *Rev Latina Actual Biomed*. 2008;2(1):6-10.
  25. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S284-S296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.055>
  26. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(8):813-819. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01200.x>
  27. Kumar S, Verma A, Das M, Dwivedi P. Molecular mechanisms of IgE mediated food allergy. *Int Immunopharmacol*. 2012;13(4):432-439. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.05.018>
  28. Cozon G, Ferrandiz J, Peyramond, D, Brunet J. Detection of activated basophils using flow cytometry for diagnosis in atopic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1998;27(4):182-187. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-detection-activated-basophils-using-flow-13003967>
  29. Monneret G, Benoit Y, Debard AL, Gutowski MC, Topenot I, Bienvenu J. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clin Immunol*. 2002;102(2):192-199. DOI: <https://doi.org/10.1006/clim.2001.5156>
  30. Pizarro F, Calvo E. El significado a mediano y largo plazo de la deficiencia de hierro y zinc durante los primeros dos años de vida, para asegurar un buen crecimiento temprano. En: Uauy R, Carmuega E, Barker D, coordinadores. *Impacto del crecimiento y desarrollo sobre la salud y bienestar la población. Perspectivas y reflexiones del cono sur*. Instituto Danone Cono Sur; 2009. p. 49-64. Disponible en: <http://www.institutodanoneconosur.org/publicaciones/libro-impacto-del-crecimiento-y-desarrollo-temprano-sobre-la-salud-y-el-bienestar-de-la-poblacion-perspectivas-y-reflexiones-desde-el-cono-sur>
  31. Sampson EHA. Food allergy: Part 1. Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):717-28.
  32. Wilson J. Milk intolerance: Lactose intolerance and cow's milk protein allergy. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2005;5(4):203-207.
  33. Antón-Gironés M, Camacho-Garrido E, De-la-Hoz-Caballer B. Alergia a alimentos. *Rev Clin Esp*. 2004;204(10):535-537. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(04\)71536-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(04)71536-2)
  34. Lomonte-Vigliotti B. Bases moleculares del reconocimiento de los antígenos. *Acta Pediatr Costarric*. 1999;13(2):52-54. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00901999000200001](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00901999000200001)



## Clinical impact in the real life of guidelines recommendations for atopic dermatitis in a tropical population (TECCEMA cohort)

### Impacto clínico en la vida real de las recomendaciones de las guías para el manejo de la dermatitis atópica en una población tropical (cohorte TECCEMA)

Jorge Sánchez,<sup>1,2</sup> Yuliana Toro,<sup>1</sup> Ricardo Cardona<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Real-life impact of guidelines for the management of atopic dermatitis has been poorly studied.

**Objective:** To assess atopic dermatitis clinical control in residents of a tropical area managed according to international consensus.

**Methods:** Prospective study with a 24-month follow-up. Clinical response was assessed with SCORAD, DLQI and a subjective scale (SS) on severity perception by the patient.

**Results:** Two-hundred and thirty-three patients were stratified according to SCORAD: 53 had mild severity (22%), 116 moderate (49%) and 64 severe (27%). Baseline SCORAD mean was 33 (15-41), for DLQI, it was 14 (11-20), and for the subjective scale, 85% (67-99). At 6 months, there was significant reduction ( $p < 0.5$ ): SCORAD 29 (14-41), DLQI 12 (8-16) and subjective scale 62% (45-80). At 2 years, SCORAD was 21 (9-34), DLQI 7 (4-10) and subjective scale 41% (27-56); only 33% achieved complete control (SCORAD  $< 15\%$ , DLQI  $< 5$ , subjective scale  $< 20\%$ ).

**Conclusions:** Following international guidelines' recommendations reduces eczema severity and improves quality of life, although only 33% achieved complete control after 2 years.

**Keywords:** Atopic; Dermatitis; Eczema; Guidelines; Quality of life; Pharmacotherapy

**How to cite this article:** Sánchez J, Toro Y, Cardona R. Clinical impact in the real life of guidelines recommendations for atopic dermatitis in a tropical population (TECCEMA cohort). Rev Alerg Mex. 2017;64(3):260-269

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

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

Correspondence: Jorge Sánchez. jotamsc@yahoo.com

Received: 2016-11-10

Accepted: 2017-01-06

## Resumen

**Antecedentes:** Se ha estudiado poco el impacto en la vida real de las guías de manejo de la dermatitis atópica.

**Objetivo:** Evaluar el control clínico de la dermatitis atópica en residentes de un área tropical manejados conforme a los consensos internacionales.

**Métodos:** Estudio prospectivo con seguimiento por 24 meses. La respuesta clínica fue evaluada mediante SCORAD, DLQI y una escala subjetiva (SS) de la percepción de severidad del paciente.

**Resultados:** 233 pacientes fueron estratificados conforme el SCORAD: gravedad leve 53 (22 %), moderada 116 (49 %) y severa 64 (27 %). La media inicial del SCORAD fue de 33 (15-41), del DLQI de 14 (11-20) y de la escala subjetiva de 85 % (67-99). A los 6 meses existió reducción significativa ( $p < 0.5$ ): SCORAD 29 (14-41), DLQI 12 (8-16) y escala subjetiva 62 % (45-80). A los 2 años, SCORAD (21, 9-34), DLQI (7, 4-10) y escala subjetiva (41 %, 27-56); solo 33 % consiguió control completo (SCORAD  $< 15$  %, DLQI  $< 5$ , escala subjetiva  $< 20$  %).

**Conclusiones:** El apego a las guías internacionales reduce la gravedad del eccema y mejora de forma importante la calidad de vida de los pacientes con dermatitis. Sin embargo, solo 33 % de los pacientes alcanza un control completo a los 2 años de seguir las recomendaciones.

**Palabras clave:** Dermatitis atópica; Eccema; Guías de práctica clínica; Calidad de vida; Farmacoterapia

## Abbreviations and acronyms

DLQI, dermatology Life Quality Index

ETFAD, European Task Force on Atopic Dermatitis

SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

SPT, skin prick test

SS, subjective scale

TECCEMA, Tropical Environment Control for Chronic Eczema and Molecular Assessment

## Background

Atopic dermatitis or allergic eczema is a chronic disease that can be severe and can cause a significant deterioration in the quality of life. In severe cases, it may have even greater psychosocial impact than other chronic diseases such as diabetes mellitus or myocardial infarction.<sup>1,2</sup>

This disease usually begins before the age of two but can occur at any time of life and although in most patients usually symptoms disappear before puberty may extend into adulthood. International consensus gives several recommendations for the treatment of dermatitis, recognizing as a pillars of treatment hydration, avoidance of irritants and topical pharmacotherapy.<sup>3,4,5</sup> However, not always adequate control is achieved with these measures and some patients requiring more aggressive treatment such as phototherapy or systemic immunosuppressive drugs. Why some patients respond better than others to drug treatment is under study and some environmental factors seem to influence the type of clinical response.

There are few Latin American cohorts focused on allergic diseases<sup>6,7,8,9</sup> and none of these cohorts has as principal focus dermatitis. Studies in this region are important because there are disparities among some phenotypes, such as IgE sensitization and prevalence of atopic eczema, when compared to those observed in industrialized countries.<sup>9,10</sup>

In this study, based in the TECCEMA cohort (Tropical Environment Control for Chronic Eczema and Molecular Assessment), developed in a tropical region with conditions that favor exposure to high concentrations of allergens,<sup>11,12,13</sup> we evaluated the clinical control obtained following the recommendations from various guidelines and international consensus on dermatitis in real life conditions, using objective and subjective assessment instruments scales.

## Methods

Location and study population

The Ethic Committee of the University of Antioquia (Medellín, Colombia) approved this study. This



study was done in a community based cohort population conformed in a tropical environment for a prospective follow-up and collection of epidemiological data and biological samples. Medellín is the principal city of Aburra Valley which is a tropical region from Colombia (6° 14' 41" North, 75° 34' 29" West) with an average annual temperature of 24 °C and 66 % of relative humidity. 40 % of patients enrolled in the cohort are poor according to governmental indexes that assess type of housing, overcrowding (three or more people per bedroom), access to basic services, income (minimal wage 250 dollars per month) and school attendance. According with this socioeconomic stratification 70 % of the popula-

tion is poor. All study participants shared the same environmental conditions. The genetic background of this population resulted from racial admixture between Native Americans, Spaniards, and at lower rate of (< 10.9 %) of African ancestry.<sup>14,15</sup>

### Study design

The TECCEMA cohort is a prospective observational study (Figure 1). Patients with diagnosis of dermatitis attending different public and private health centers were screened and recruited between December 2011 and December 2013. We included patients over 3 years of age with clinical history of AD for more than 1 year, with chronic eczema. During the

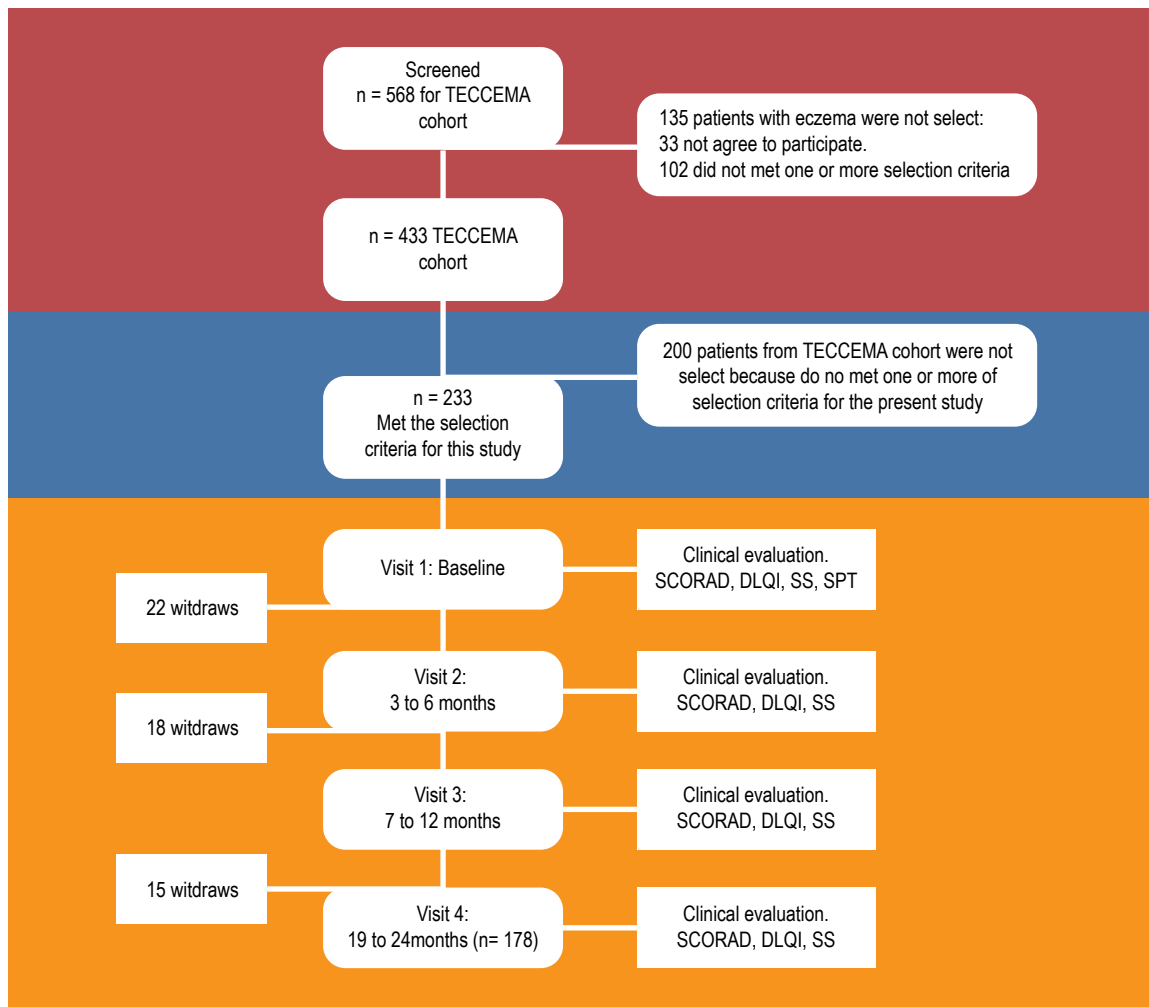


Figure 1. Flowchart. TECCEMA, tropical environmental control for chronic eczema and molecular assessment.

first visit, dermatitis was diagnosed when all the following criteria were present:<sup>16</sup>

- Evidence of itchy skin/pruritus.
- Visible eczema.
- Typical morphology and distribution including facial, neck and extensor involvement.
- Dry skin.

Considering that in this community other causes of chronic itchy skin are common (scabies, insect stings, helminth induced rashes, etc.) we included only patients with SCORAD over 8 points and for the same reason the diagnosis always was done by dermatologist or Allergist. Atopy was evaluated by serological measure of specific IgE and/or skin prick test (SPT) according to GA2 LEN recommendations, using the most prevalent extracts in the region.<sup>17</sup>

#### Severity evaluation

Severity was assessed with SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) at the baseline and during the follow-up. Dermatitis was ranked as severe (> 40 points), moderate (16 to 39), or mild (< 15). Additionally, in patients with baseline SCORAD > 15 points was considered “complete control” when SCORAD was less than 15 points for at less 6 months.

#### Quality of life impact

Among the quality of life questionnaires, the DLQI (Dermatology Life Quality Index) was selected for

this study since it was previously validated in Colombia.<sup>12</sup> We considered that patient had complete control when DLQI was ≤ 5 points “partial control” 6 to 10 points and “no control” > 10 points. Copyright statement of DLQI described on the website ([www.dermatology.org.uk](http://www.dermatology.org.uk)) was fulfilled.

Additionally, each patient or their parents answered a subjective evaluation consisting of 3 questions (each question scale 0 [mild] to 10 [severe]) assessing general severity perception of pruritus, eczema and social impact (Subjective Score: SS);<sup>18</sup> the average score of the three questions was expressed as a percentage. We considered that patient had complete control according to SS when was < 20 %, partial control 21 to 60 % and no control > 61 %.

SCORAD, DLQI and SS were repeated during the follow-up.

#### Guideline recommendations

We organized treatment registers according to the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) scale (Figure 2).<sup>4,5</sup> ETFAD divide the phase of treatment in baseline (skin hydration, avoidance of irritants), phase 1 (topical steroids, topical calcineurin inhibitors), phase 2 (phototherapy) and phase 3 (Hospitalization, systemic immunosuppression). Phase 1 is recommended for patients with SCORAD < 15, phase 2 for SCORAD 16 to 40 and phase 3 for SCORAD > 40. Patients in phase 2 or 3 usually are resaving topical treatment recommended in phase 1 and baseline. For descriptive propose we divided

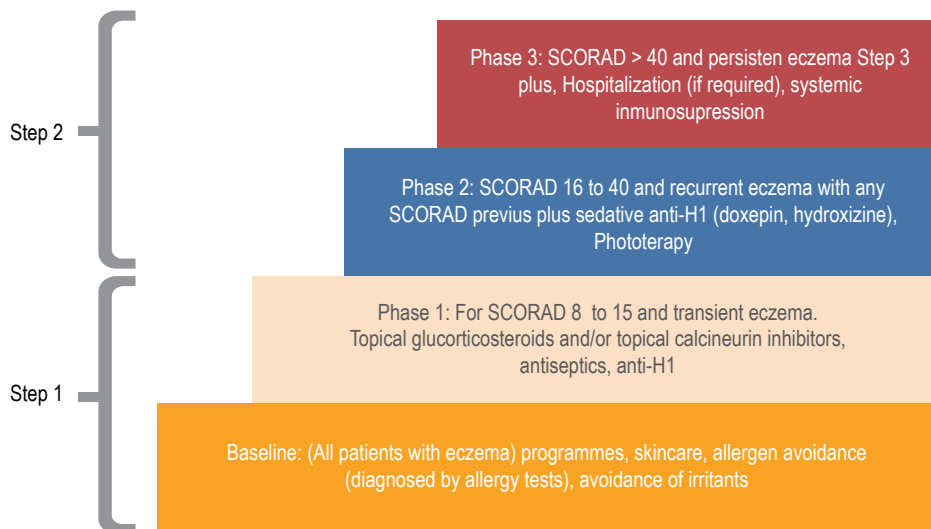


Figure 2. Management flowchart according ETFAD guide. We divide this management in phase 1 and phase 2.

treatment in step 1 (baseline and step 1) and step 2 (step 1 + phase 2 and/or 3).

- *Step 1* include environmental and diet restrictions, oral antihistamines, emollients, topical steroids, and topical calcineurin inhibitors. Doses, frequency of use, and relative potency of drugs were registered.
- *Step 2* include phototherapy, immunosuppressive drugs and hospitalization. In most cases this therapy was apply in patients with severe SCORAD but in some patients with moderate or mild was required for recurrent acute exacerbations. Doses, frequency of use, and relative potency of drugs were adjusted according age of patients and severity.

As principal aim, we evaluate how many patients achieved clinical control with the guidelines recommendations. TECCEMA staff did not intervene in medical decisions but adherence and changes in treatment indications were registered.

#### Data analysis

Statistical analyses were done using SPSS 21 (Chicago, IL, USA). Frequencies and descriptive statistics were calculated at baseline, and during each visit of follow-up. Outcomes of drug effectiveness were evaluated. Use of step 1 was continuous during follow-up in all patients with little changes in time. For the other side, some patients began the study with step 2 and other start step 2 during the follow-up, so the number of patients with step 2 changes during follow-up and only patients with at less 3 months with step 2 were included for efficacy analysis.

Chi-square was used to analyze the differences between dichotomic variables. For contingency tables with less than 10 cases in any cell, the Fisher's exact test was used. To analyze the clinical response according each step, multivariate analyses were performed and 95 % confidence interval were calculated.

## Results

### Demographic characteristics

Four hundred thirty-three patients were included in the TECCEMA cohort and 233 were selected for the present study. 178 (76 %) finished the follow-up (mean age 8 range 3 to 41 years); 114 females and

119 males. The sociodemographic characteristics of the excluded patients were similar to those that continued in the study. Antecedents of allergic diseases were similar between excluded and non-excluded patients and did not influence the willingness to participate. Fifty-five patients were lost during follow-up (Figure 1). Reasons for exclusion were moving out of city (n = 14), loss of contact (n = 24), incomplete clinical record (n = 10), family declined (n = 6), death (n = 1). Most of the patients lost were in the first year (n = 40). All patients had similar environmental and living conditions. As confirmed by questionnaires and medical records, the beginning of eczema in 64 % of patients was between 0 and 2 years of age; 24 % between 3 and 5 and 12 % over 5 years. Asthma and rhinitis were the most common comorbidities (75 %) and dust mite allergens the main sensitizers (93 %) (Table 1).

### Pharmacotherapy management

We divided phases of pharmacotherapy recommended in ETFAD guideline in two steps (Figure 2):

#### Step 1

- *Humectants creams*: All patients receive moisturizing creams with changes in the type during follow-up. 189 patients received during some moment of the follow-up baseline or occlusive creams, but 168 (88 %) of them suspended by burning or discomfort. For the contrary, patients who receive emollients or no occlusive moisturizers (n = 200) had better adherence (82 %), continuing with them during follow-up.
- *Antihistamines*: From the 178 patients who received for at less 3 months antihistamines, 48 (26 %) reported a strong sedative effect. We did not observe significant different between patients with or without antihistamines according to general characteristics or SCORAD.
- *Topical steroids and calcineurin inhibitors*: All patients received one or more topical immunosuppressor during the follow-up. Most patients (n = 222, 95 %) tolerated the different topical steroids or calcineurin inhibitors. 11 patients reported a burning adverse effect, 9 with calcineurin inhibitors and 3 with steroids. The frequency of administration, dose and concentration was adjusted according to age of patients and severity.

- **Irritant restrictions:** All patients during baseline-received instructions to avoid possible irritants like fragrances, pets (if there had IgE sensitization to pets, n = 112) and environmental control measures for dust mites. 168 (n = 72 %) patients recognized that they frequently fail avoidance measures. The principal reasons were “difficulty complying” (n = 98) and “not wanting” (n = 70). 162 patients suspected that one food worsening symptoms therefore they did restricted diets. The foods most frequently reported were egg (n = 82), corn (n = 61) and pork (n = 56). During skin test, most of them were negative for the food that they suspect (95 %, data no shown).

**Step 2**

In most cases step 2 was apply in patients with severe SCORAD, but in some patients with moderate or mild was also required for recurrent acute exacerbations.

- **Phototherapy:** 56 patients (24 %) received phototherapy. The mean sessions were 90 (3 to 140) 12 patients suspend because local side effects like irritation and worsening of eczema.
- **Hospitalizations:** Twenty-eight hospitalizations were documented in 15 patients with severe SCORAD, with a mean of clinical care of 3 days (range 2 to 14). The principal reasons were systemic cutaneous infection (n = 14), eczema over 90 % of body area (n = 12). Two patients

were hospitalized to ensure the realization of the exams and the start of systemic treatment.

- **Systemic steroids:** During the two years of follow-up, a total of 64 cycles of oral steroids were prescribed; 12 in 8 patients with moderate SCORAD with acute exacerbation and 42 in 20 patients with severe SCORAD.
- **Immunosuppressive drugs:** A total of 97 patients (41 % of 233) required one or more immunosuppressive drugs during follow-up; 60 patients with severe SCORAD, 33 with moderate and 4 with mild (this 4 for intense itching with high impact on the DLQI and SS over 6 months). The most common immunosuppressive drugs prescribed was cyclosporine (n = 83) follow-up by phototherapy (n = 43), mycophenolate mofetil (n = 18), methotrexate (n = 14), omalizumab (n = 12) and azathioprine (n = 9). Fifty-three patients changed immunosuppressive drug at least once: The main reasons for the change of immunosuppressive drug were reversible adverse effects (43 %) and lack of clinical response (41 %). Four patients had irreversible adverse effects associated with immunosuppressive. When we evaluated the therapies of step 2 separately, we observed some different: Phototherapy had the highest frequency of adverse events but have a faster clinical effect. After 12 months Cyclosporine had the highest reduction in SCORAD. 26 % received additional treatments (homeopathy, acupuncture and others) not included in the recommendations of the guidelines.

**Table 1.** Baseline characteristics in all patients and according to SCORAD severity

Baseline characteristics	Atopic dermatitis							
	All patients		Mild		Moderate		Severe	
Patients number	233	(100 %)	53	(22 %)	116	(49 %)	64	(27 %)
Age (range)	8	(3-41)	9	(3-38)	8	(3-41)	7	(3-40)
Gender (female)	114	(48 %)	26	(49 %)	58	(50 %)	30	(46 %)
Asthma/rhinitis	175	(75 %)	26	(49 %)	91	(78 %)	58	(90 %)
Sensitization	219	(93 %)	48	(90 %)	109	(93 %)	62	(96 %)
SCORAD (range)	33	(8-108)	12	(8-15)	33	(16-39)	51	(40-101)
SS (range)	85 %	(89-100)	60 %	(40-94)	84 %	(63-100)	93 %	(80-100)
DLQI (range)	14	(3 -30)	8	(3-30)	14	(8-30)	21	(11-30)

SCORAD, scoring atopic dermatitis; SS, subjective score

### Control of eczema according to SCORAD

As we described before, most patients received a combination therapy including skin hydration, avoiding irritants and topical drugs. During follow-up, we observed a significant reduction in SCORAD after 6 months (Figure 3a) in most patients. We did subgroup analysis according to the SCORAD and we find that moderate group contributed with the 65 % of the reduction observed. Between patients with baseline moderate or severe SCORAD, only 33 % achieve a SCORAD < 15 after 2 years with step 1 or 2 (Figure 4). 7 % of patients with baseline mild SCORAD finished the last 6 months of follow-up with SCORAD over 15 points.

### Impact in quality of life according DLQI and SS

We observed a significant reduction in DLQI and SS scales (Figures 3b and 3c) and DLQI and SS had direct significant correlation ( $R = 0.604$ ,  $p = 0.03$ ) but not with SCORAD. A higher proportion of patients reported a “completed control” according DLQI and SS over SCORAD (Figure 4). We observed that some patients with severe ( $n = 20$ ) and moderate ( $n = 33$ ) SCORAD, reported a DLQI < 5 and SS < 20 % without a significant change in the SCORAD: When we explore the SCORAD in these patients, they had no change in points from the fields type of injury and length of eczema but they had a significant reduction in subjective perception of severity of pruritus and sleep discomfort.

### Discussion

The principal results in our study were:

- We created prospective cohort of patients with dermatitis in the tropics with environmental and socioeconomic conditions particular. This cohort could help to understand how these factors influence the development of dermatitis and the clinical response to pharmacotherapy.
- We observed that recommendations from international guidelines have a significant impact reducing the severity of symptoms, improvement the quality of life and subjective perception. However, about half of patients do not reached complete control.

Currently, there are many guidelines regarding the management of dermatitis and most of the recommendations are based in expert opinion or case-control studies conducted in Europe or USA in subtropical areas. Little has been studied about the clinical impact of these recommendations in the real life and less in the population of tropical region. We observed in a tropical region that most physicians meet the guideline recommendations and most patients had no problems in complying this management but 26 % of patients additional to the conventional treatment use alternatives therapies and most patients tolerated moisturizers but not occlusive creams. This could be explained by the environmen-

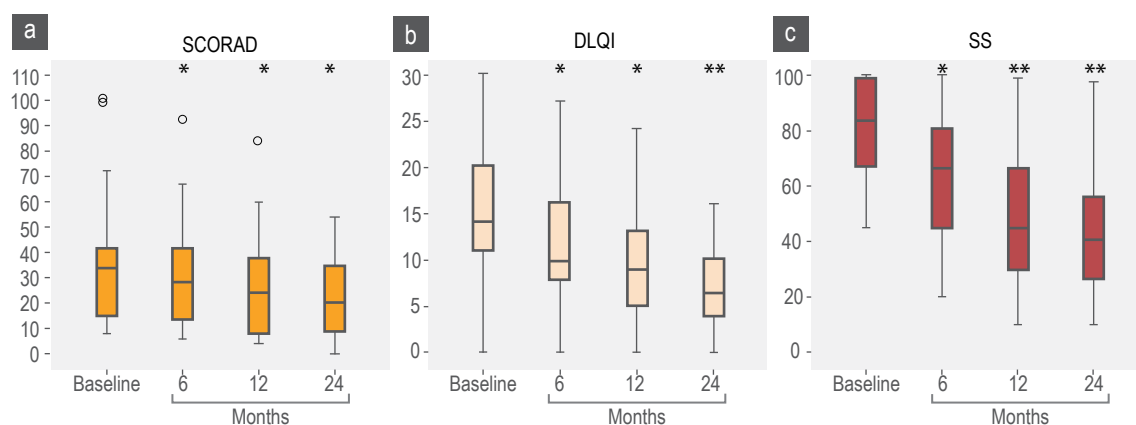


Figure 3. SCORAD, DLQI and SS scores. SCORAD baseline mean 33 points (percentile 25-75; 15-41); 6 months, mean 29 (14-41); 12 months, mean 24 (8-37); to 24 months, mean 21 (9-34). DLQI baseline, mean 14 (11-20); 6 months, mean 12 (8-16); 12 months, mean 9 (5-13); 24 months, mean 7 (4-10). SS baseline, mean 85 (67-99); 6 months, mean 62 (45-80); 12 months, mean 48 (30-66); 24 months, mean 41 (27-56). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

tal conditions in tropics; occlusive creams in high temperatures could produce severe discomfort and the use of alternatives therapies could be due for cultural and popular beliefs but also for a perception of little improvement with conventional therapy.

Most patients tried to apply environmental control recommendations. The avoidance of irritants is widely recommended but difficult to meet for some allergens: In the Aburra Valley, one of each three households have a pet and mites allergen exposure is almost universal because warm and humid environment facilitate the growth of a diverse fauna and the perennial exposure to high concentrations of their allergens.<sup>10,12</sup> Similarly, overcrowding of patients secondary to low income facilitates the accumulation of allergens and other irritants.<sup>9,13</sup> Most patients associated worse of symptoms with foods, but according to our results foods restrictions for the foods suspected by the patients had in most of them little or no clinical impact (data no shown).

Particular conditions in each environment make that certain therapeutic measures are preferred over others. Despite that phototherapy is widely recognized as an effective treatment for moderate or severe dermatitis, there are few centers in our community that can perform this therapy, so other immunomodulatory therapies were more frequently used. Most patients present an important reduction of symptoms with pharmacotherapy recommendations, however less than 50 % of patients reached the target of control according to SCORAD, DLQI and

SS together. As noted above we believe that tropical environmental conditions could influences these results specially humidity and weather, but other factors like genetic ancestry and lack of more effective therapies could explain at less in part these results. Recent studies suggest that monoclonal antibodies as dupilumab, etanercept, could be an option in the treatment of disease, but it is necessary to a better characterization of patients who could be benefit for theses therapies.<sup>19,20</sup>

We observed an important discordance between SCORAD, DLQI and SS. SCORAD evaluated three fields 2 objectives (area and intensity) and 1 subjective (symptoms of perception). DLQI and SS are totally subjective. The different purposes among scales could explain why most patients with good clinical control of pruritus reported a good control of DLQI and SS even with a moderate or severe SCORAD. This observation also suggests that pruritus plays a major role in the patient's perception of control even more that eczema severity or the size of area affected. Some controlled studies have shown that antihistamines, have a poor effect in pruritus from patients with dermatitis,<sup>21</sup> however, other studies indicate that may could help skin repair.<sup>22</sup> The possible beneficial effects of antihistamines must be weighed against the known adverse effects such as sedation.<sup>23</sup>

One limitation of this study is that population included represented a convenience sampling and not all children with dermatitis from selected care

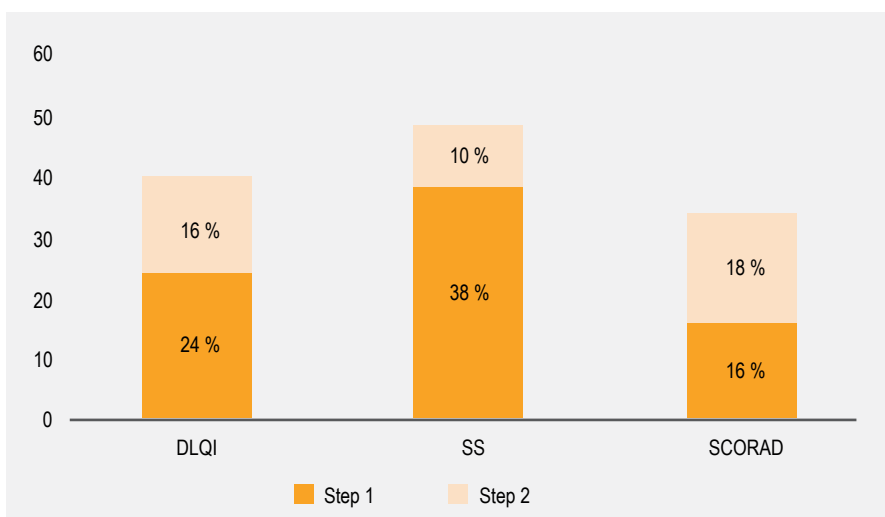


Figure 4. SCORAD, DLQI and SS control with step 1 and step 2 of management. All patients were included for DLQI and SS (n = 233). For SCORAD only patients with moderate or severe score at baseline were included (n = 180).



centers were recruited. Nevertheless, the excluded children were similar in age and exposure to environmental conditions to the overall participants in TECCEMA cohort, although disease severity was greater in TECCEMA patients. Because dermatitis could be easily confused with other common skin diseases frequently present in the tropics (scabies, papules and others), it is possible that some of the children tested might have not dermatitis. Nevertheless, we included only patients with SCORAD > 8 with a diagnostic from an expert physician, so we believe that this possibility is unlikely.

In conclusion, dermatitis recommendations by the guidelines, allows achieving a significant reduc-

tion in the severity of eczema and improved quality of life. However, most patients in tropical region do not get complete control so it is necessary to develop better treatments account the special conditions of each region.

### Acknowledgment

We thank the University of Antioquia for funding the study. Special thanks to Dr. Elizabeth Lopez for their assistance in recruiting patients. Rest in peace.

### Conflict of interest and funding

We have no conflict of interest. This study was funded by the University of Antioquia.

## References

1. Genuneit J, Braig S, Brandt S, Wabitsch M, Florath I, Brenner H, et al. Infant atopic eczema and subsequent attention-deficit/hyperactivity disorder. A prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(1):51-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12152>
2. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep.* 2012;1(1):29-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671606/>
3. Sánchez J, Páez B, Macías A, Olmos C, De Falco A. Puntos clave en el tratamiento de la dermatitis en Latinoamérica. El consenso SLAAI. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):178-211. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/87>
4. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1045-1060. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x>
5. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(3):317-328. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x>
6. Lopez N, de Barros-Mazon S, Vilela MM, Condino Neto A, Ribeiro JD. Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. *Eur Respir J.* 2002;20(3):640-645. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00219302>
7. Rullo VE, Arruda LK, Cardoso MR, Valente V, Zampolo AS, Nóbrega F, et al. Respiratory infection, exposure to mouse allergen and breastfeeding: Role in recurrent wheezing in early life. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150(2):172-178. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000218120>
8. Cooper PJ, Chico ME, Guadalupe I, Sandoval CA, Mitre E, Platts-Mills TA, et al. Impact of early life exposures to geohelminth infections on the development of vaccine immunity, allergic sensitization, and allergic inflammatory diseases in children living in tropical Ecuador: the ECUAVIDA birth cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-184>
9. Acevedo N, Sánchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, Quiróz C, Alvarez A, et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: Follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-13>
10. 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>
11. Sánchez J, Díez S, Cardona R. Frecuencia de sensibilización a animales en un área tropical. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):81-89. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/30>

12. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):185-195. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.07.001>.
13. Sanchez J, Diez S, Cardona R. Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. *Rev Alerg Mex*. 2012;59(3):139-147.
14. Ruiz-Linares A, Adhikari K, Acuña-Alonzo V, Quinto-Sánchez M, Jaramillo C, Arias W, et al. Admixture in Latin America: Geographic structure, phenotypic diversity and self-perception of ancestry based on 7,342 individuals. *PLoS Genet*. 2014;10(9):e1004572. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1004572>.
15. Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C, et al. Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet*. 2008;4(3):e1000037. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1000037>.
16. Hanifin JM. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: Consider the context. *Arch Dermatol*. 1999;135(12):1551.
17. 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.x>.
18. Sánchez-Caraballo JM, Cardona-Villa R. Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: Randomized controlled trial. *ISRN Allergy*. 2012;2012:183983. DOI: <http://dx.doi.org/10.5402/2012/183983>.
19. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130-139. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1314768>.
20. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1293-1300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.013>.
21. Ohsawa Y, Hirasawa N. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: from basic research to clinical study. *Allergol Int*. 2014;63(4):533-542. DOI: <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.13-RA-0675>.
22. Gschwandtner M, Mildner M, Mlitz V, Gruber F, Eckhart L, Werfel T, et al. Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *Allergy*. 2013;68(1):37-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12051>.
23. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, Karlsson L, McQueen D, Thurmond RL. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):176-183. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.034>



## Asthma-associated oral and dental health repercussions in children aged 6 to 12 years

### Repercusiones en la salud bucodental asociadas con el asma en niños de 6 a 12 años de edad

Juana Angélica Ramos-Ríos,<sup>1</sup> Esperanza Ramírez-Hernández,<sup>2</sup> Eliza Mireya Vázquez-Rodríguez,<sup>3</sup> Francisco Vázquez-Nava<sup>4</sup>

#### Abstract

**Background:** Asthma, which is characterized by mouth breathing and by the use of drugs for its treatment, affects between 1 and 30% of children and adolescents. There are only few studies reporting its impact on the oral cavity.

**Objectives:** To find out the most common asthma-associated repercussions in 6 to 12-year-old children.

**Methods:** Cross-sectional, comparative, analytical study carried out in 2 primary schools from Coclque, Veracruz, Mexico, in 6 to 12-year-old children. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire for parents was used.

**Results:** In a population of 409 children, a prevalence of asthma of 6.84% (n = 28) was found, which was higher in males (15, 54%); boys aged 6, 7 and 11 years and girls aged 8, 9 and 10 years were most affected. Risk factors for oral manifestations were acidic pH (OR = 170), caries (OR = 4.29), anterior open bite (OR = 66.78), gingivitis (OR = 9.75), atypical swallowing (OR = 15.70) and high-arched palate (OR = 45.60).

**Conclusion:** Children with chronic conditions such as asthma require an oral and dental preventive program as part of their interdisciplinary care.

**Keywords:** Childhood asthma; Oral health; Oral pH; Decay; Bite anterior open

Este artículo debe citarse como: Ramos-Ríos J, Ramírez-Hernández E, Vázquez-Rodríguez EM, Vázquez-Nava F. Repercusiones en la salud bucodental asociadas con el asma en niños de 6 a 12 años de edad. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):270-276

<sup>1</sup>Universidad Veracruzana, Campus Minatitlán, Facultad Odontología. Minatitlán, Veracruz, México

<sup>2</sup>Universidad Veracruzana, Campus Minatitlán, Facultad Odontología, Minatitlán, Veracruz, México

<sup>3</sup>Universidad Veracruzana, Facultad de Medicina. Minatitlán, Veracruz, México

<sup>4</sup>Universidad Autónoma de Tamaulipas, Facultad de Medicina. Tampico, Tamaulipas, México

Correspondencia: Juana Angélica Ramos-Ríos. jarr\_dizzy@hotmail.com

Recibido: 2016-11-28

Aceptado: 2017-07-19

## Resumen

**Antecedentes:** El asma, caracterizada por respiración bucal y el uso de fármacos para su tratamiento, afecta entre 1 y 30 % de los niños y adolescentes. Son pocos los estudios que reportan las repercusiones en la cavidad bucal.

**Objetivos:** Conocer las repercusiones en la salud bucodental más asociadas con el asma en niños de 6 a 12 años de edad.

**Métodos:** Estudio transversal, analítico y comparativo en 2 escuelas primarias de Cosoleacaque, Veracruz, México, en niños de 6 a 12 años. Se utilizó el cuestionario "Estudio internacional de alergia y asma en niños" (ISAAC) para padres.

**Resultados:** En una población de 409 niños se encontró una prevalencia de asma de 6.84 % (n = 28), mayor en los hombres (54-15 %); los varones de 6, 7 y 11 años fueron los más afectados y las niñas de 8, 9 y 10 años. Las manifestaciones orales con factor de riesgo fueron pH ácido (OR = 170), caries (OR = 4.29), mordida abierta anterior (OR = 66.78), gingivitis (OR = 9.75), deglución atípica (OR = 15.70) y paladar ojival (OR = 45.60).

**Conclusión:** Los niños con enfermedades crónicas como el asma requieren un plan de prevención bucodental como por parte de su atención interdisciplinar.

**Palabras clave:** Asma infantil; Salud bucodental; PH bucal; Caries; Mordida abierta anterior

## Abreviaturas y siglas

ISAAC, The International Study of Asthma and Allergies in Childhood

## Introducción

El asma bronquial es un proceso en el que la musculatura lisa de las vías aéreas presenta una mayor capacidad de respuesta frente a una serie de estímulos inespecíficos. Esta hiperrespuesta produce estrechamiento generalizado de dichas vías, con obstrucción reversible del flujo aéreo, ya sea espontáneamente o mediante tratamiento.<sup>1</sup>

La etiología del asma es multifactorial, implica disposición genética y factores ambientales desencadenantes.<sup>2,3,4</sup> La sensibilización a diferentes alérgenos inhalados es uno de los factores de riesgo más importantes que favorecen el desarrollo del asma en el niño. De esta manera, podemos percibir que la alergia constituye un factor predictivo-etiológico para el asma debido a su relación con el inicio, la evolución y persistencia de los síntomas de esta enfermedad en la edad adulta.<sup>5,6</sup>

En cuanto a la prevalencia, la mayor parte de los autores hacen referencia a valores de aproximadamente 10 % en la población total de niños. El asma puede manifestarse por primera vez a cualquier edad, pero en un porcentaje elevado lo hace durante los 10 pri-

meros años de la vida.<sup>7,8</sup> Incluso, algunos autores han documentado que aproximadamente 85 % de los niños asmáticos ha presentado signos y síntomas de este padecimiento antes de cumplir los 5 años de edad.<sup>8,9</sup>

Existen factores que pueden inducir o exacerbar el proceso, tales como la exposición a los alérgenos, las toxinas ambientales y las infecciones respiratorias. El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible. Diversos autores coinciden en el desarrollo de trastornos en la salud bucodental en niños con asma debido a los fármacos y a la enfermedad misma, a saber: respiración bucal, sequedad y deshidratación de las mucosas.

El tratamiento farmacológico del asma se basa fundamentalmente en 2 grupos: los broncodilatadores, capaces de relajar el músculo liso (los más usados son los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ ) y los antiinflamatorios (corticosteroides inhalados como piedra angular en el tratamiento del asma).<sup>10,11</sup>

En términos generales, las repercusiones bucodentales del tratamiento crónico del asma son las siguientes:

- Los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  inhalados disminuyen 20 a 35 % el flujo salival, reducen el pH de la placa y se asocian con incremento de gingivitis y caries.
- Los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  y la teofilina aumentan el reflujo gastroesofágico, el cual contribuye a la erosión del esmalte. El pH bajo es un factor de riesgo para la desmineralización del diente; se ha encontrado que el uso de inhaladores contribuye a esta causa.<sup>12</sup>
- Los esteroides inhalados por largo tiempo La candidiasis oral; se presenta en 5 % de los pacientes que los utilizan.

Los efectos negativos que el asma genera en la salud oral han sido motivo de estudio desde hace mucho tiempo. Huartamendía *et al.*,<sup>13</sup> al estudiar a 335 niños entre 2009 y 2010, documentaron que 17 % de los participantes sufría problemas respiratorios; de ellos, 72.1 % utilizaba inhaladores para el control de la enfermedad, sin embargo, solo 46 % utilizaba aerocámaras. Al analizar a los niños que usaban inhaladores, se identificó que 71.4 % presentaba caries dental (35 niños), 83.7 % gingivitis (41 niños) y 34.7 % maloclusión (17 niños).

En una revisión bibliográfica, Docio de Lera<sup>14</sup> identificó que algunas afecciones bucodentales de los niños tenían relación con el uso de medicamentos para el manejo del asma bronquial y con la enfermedad misma: respiración bucal, xerostomía, mayor índice de caries debido al tratamiento del asma con fármacos que provocan un descenso del pH bucal y del flujo salival.

En 2007, Villoria<sup>15</sup> concluyó que la erosión dentaria y las lesiones cariosas en niños con asma son consecuencia del uso continuo de corticoides inhalados vía bucal o tomados en jarabe, y que la salud dental puede mejorar con enjuague y cepillado posterior a la toma del medicamento. Asimismo, hizo hincapié en que se debe cuidar también la nutrición de estos pacientes en virtud de que están expuestos a una doble oportunidad de desmineralización de la superficie dental: los corticoides y los azúcares refinados.

En 2003, Rizzo<sup>1</sup> señaló que la enfermedad de asma no genera por sí misma alteraciones a nivel oral, sino que los pacientes están mucho más expuestos a padecer caries y enfermedad periodontal como consecuencia del uso continuo de corticosteroides inhalados o tomados en jarabe.

Ahora bien, la utilización de estos fármacos para controlar la patogenia respiratoria es prioritaria a pesar de los efectos indeseables que conlleva su aplicación permanente. De ahí la insistencia en la instauración de las medidas preventivas adecuadas para disminuir las secuelas bucales en los niños con asma.

En la mayoría de los estudios se ha buscado identificar la relación entre la utilización de medicamentos para el asma y los trastornos en la cavidad bucal. Un aspecto poco analizado es el problema en el desarrollo y crecimiento de los maxilares y cara.

Ruiz Varela y Cerecedo Pastor, en una investigación observacional y experimental realizada en 2002, determinaron que existe una fuerte relación entre los trastornos en la forma del paladar, equilibrio corporal, articulación del habla y tipo de deglución y la respiración bucal.<sup>17</sup>

La observación experimental deja claro que existen más niños respiradores bucales de los que imaginamos, ya sea por problemas físicos, enfermedad o malos hábitos; todos desarrollan problemas imposibles de solucionar sin una reeducación de la función nasorrespiratoria.<sup>1</sup>

En los niños con asma existen más casos con respiración bucal, así como más signos y síntomas de obstrucción de las vías respiratorias superiores y apnea, lo que se traduce en más problemas de ortodoncia: paladar ojival, mordidas cruzadas a nivel posterior o deglución atípica por interposición lingual.

La respiración bucal parece ser la responsable de la sequedad de la mucosa oral y, por lo tanto, de que haya más gingivitis, especialmente en el sector anterosuperior del maxilar superior.<sup>18,19,20,21,22,23</sup> La Federación Dental Americana ha cambiado recientemente la clasificación de riesgo de los glucocorticoides inhalados, con base en la información disponible sobre sus efectos en el crecimiento.<sup>24</sup>

#### Objetivo

Conocer las repercusiones en la salud bucodental más frecuentes relacionadas al asma en niños de 6 a 12 años.

#### Métodos

Se llevó a cabo una investigación transversal, descriptiva, analítica y comparativa con el objetivo de conocer las repercusiones bucodentales más frecuentes del asma en niños de 6 a 12 años. Se acudió a las escuelas primarias Primero de Mayo y Veracruz,

ambas del turno matutino, que se ubican en la ciudad de Cosoleacaque, Veracruz, escogidas de manera aleatoria por conveniencia. Se solicitó el acceso a las escuelas por medio de una carta del director de la Facultad de Odontología para la autorización de la investigación. Una vez aceptados los permisos, se procedió a la recolección de los datos.

Se construyó un cuestionario basado en el utilizado en el proyecto Estudio Internacional de Alergia y Asma en Niños (ISAAC, The International Study of Asthma and Allergies in Childhood),<sup>25</sup> el cual constó de 8 preguntas para que contestaran los padres o tutores de los niños participantes; se solicitó y se obtuvo el consentimiento informado de todos. Los niños tuvieron el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento, aún después de haber respondido el cuestionario

Una vez que respondieron los cuestionarios, se formaron 2 grupos de estudio: uno integrado por niños que sufrían síntomas de asma y el otro por niños sanos. A todos se les realizó un estudio clínico observacional y descriptivo en días posteriores con la aceptación de los padres y colaboración de los maestros; en esta parte del examen se recabó la historia clínica de cada niño. Se utilizaron las sillas del salón de clases y. La exploración bucal se llevó a cabo con luz del día y empleando abatelenguas. En esta parte del estudio se recogieron los datos pertinentes para observar cualquier patología o alteración de la cavidad bucodental, incluyendo las variables que se buscaban: caries, gingivitis, erosión dental, candidiasis oral, xerostomía, paladar ojival, mordida cruzada posterior, mordida abierta anterior y deglución atípica.

En el siguiente paso de la evaluación se realizó una prueba antes del desayuno y el consumo de cualquier alimento, con tiras reactivas que se colocaron

en la lengua de los alumnos; al cabo de un minuto con ayuda del colorímetro se localizó el valor del pH para determinar la acidez, alcalinidad o valor neutro de la saliva.

Una vez concluida la prueba y anotados los resultados, se realizó una revisión de los datos obtenidos, así como su análisis pertinente.

Los análisis se realizaron en el programa SPSS versión 20 para Windows. Los resultados se expresaron como porcentajes de frecuencia y en números absolutos.

## Resultados

Se efectuó un estudio con una población total de 409 niños entre los 6 a 12 años; se encontró una prevalencia de asma de 6.84 % (n = 28), mayor en los hombres (54 %) que en las mujeres (46 %); los niños de 6, 7 y 11 años fueron los más afectados en los hombres y las niñas de 8, 9 y 10 años en las mujeres. En las alteraciones bucodentales observadas en los pacientes resultaron caries, gingivitis, deglución atípica, paladar ojival, mordida abierta anterior y pH (Cuadro 1).

Las manifestaciones orales encontradas con mayor prevalencia en los niños con asma fueron pH ácido (96.42 % y el resto 3.58 % fue neutro), caries (82 %), mordida abierta anterior (64.28 %), gingivitis (34.78 %), deglución atípica (14.28 %) y paladar ojival (10.71 %) (Cuadro 2).

No se encontró erosión, xerostomía y candidiasis en los niños analizados.

## Discusión

De acuerdo con los datos en este estudio, la prevalencia de asma fue mayor en los niños (54 %) comparados con las niñas (46 %). Esta diferencia en cuanto a la distribución del asma en relación con el sexo ha

**Cuadro 1.** Distribución de las alteraciones bucodentales detectadas en 28 niños con asma

	n = 28	%	p	OR	Li-Ls
Caries	23	82.00	≥ 0.05	4.296	1.60-11.54
Gingivitis	8	34.78	≥ 0.00	9.750	3.70-25.71
Deglución atípica	4	14.28	≥ 0.01	15.70	3.69-66.70
Paladar ojival	3	10.75	≥ 0.01	45.60	4.56-454.39
Mordida abierta anterior	18	64.28	≥ 0.005	66.78	24.66-180.80
Ph	27	96.42	≥ 0.00	170.00	22.72-1284.1



sido reportada previamente por otros autores. En el estudio realizado por Rosemarie *et al.* en 2009 en una muestra de 68 niños asmáticos, 55 % correspondió al sexo masculino y 45 % al femenino.<sup>13</sup>

En cuanto a las manifestaciones orales, en nuestro estudio se identificó con mayor frecuencia la caries con 82 %, porcentaje mayor que el reportado en el estudio llevado a cabo en 2014 por Jayasrikrupaa *et al.*, quienes estudiaron 100 pacientes con asma y registraron una prevalencia de caries en 70 % de los participantes.<sup>26</sup> Es difícil establecer una relación directa entre asma y caries, ya que ambas son enfermedades multifactoriales, tanto en su origen como en su desarrollo, crónicas y de presentación variable, etiología compleja y poseen diferentes criterios diagnósticos, lo que hace complicado su estudio. Sin embargo, se identificó diferencia significativa entre los pacientes con asma y caries y los pacientes sanos respecto a la acidez del pH salival, el cual se identificó en 96.42 % de los primeros, mayor proporción que la informada por Sernaque-Marroquín en 2004,<sup>27</sup> en una muestra de 30 niños con asma, en quienes la media fue de 6.6 y en el grupo de niños sanos la media fue de 7.

De acuerdo con la información recabada en esta investigación, 34.78 % de los niños con asma padecieron gingivitis, porcentaje menor que el indicado por Rosemarie *et al.*, quienes documentaron una gingivitis en 83.7 % de la población que analizaron.<sup>13</sup>

Algunas otras manifestaciones orales documentadas en esta investigación fueron la mordida abierta anterior (64.28 %), paladar ojival (10.75 %) y hábitos como la deglución atípica (14.28 %), semejantes a los que se indican en otros artículos, donde se menciona que aparece más problemas dentales y es-

queléticos a consecuencia de la respiración bucal.<sup>26</sup>

La xerostomía, candidiasis y erosión se encuentran altamente asociadas con los medicamentos inhalados que se les suministran a los pacientes con asma; en esta investigación no se encontraron datos de estas manifestaciones orales.<sup>21,24,27</sup>

El asma infantil es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, que tiene repercusiones orales como la caries, gingivitis y pH modificado.<sup>27</sup> Es importante tener en cuenta factores físicos y fisiológicos del asma como deglución atípica, mordida abierta anterior, paladar ojival, mordida cruzada posterior, característicos de la respiración bucal, por lo que sería necesario seguir investigando sobre las repercusiones del asma en el desarrollo orofacial.<sup>12,16</sup>

## Conclusiones

El asma sigue siendo un problema importante de salud en el mundo que afecta a la población sin importar la edad, estrato social ni sexo. Los efectos negativos que produce incluyen alteración del estado de salud de la cavidad oral y deterioro de la calidad de vida. La caries dental y la gingivitis fueron las patologías con mayor frecuencia detectadas en los niños con asma.

Es importante que la información generada en este tipo de estudios sea utilizada en el diseño de los programas de salud para prevenir el asma y las enfermedades de la cavidad oral como la caries y la gingivitis.

Las enfermedades crónicas como el asma infantil requieren atención por los profesionales de la odontología como parte de un equipo multiprofesional e interdisciplinario. Es necesario establecer un plan de prevención bucodental en los niños con asma.

**Cuadro 2.** Manifestaciones orales con mayor frecuencia detectadas en 409 niños

	Asmáticos (n = 28)				No asmáticos (n = 381)			
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Caries	14	3.4	9	2.2	99	24.20	99	24.20
Gingivitis	4	0.97	4	0.97	10	2.44	5	1.22
Deglución atípica	2	0.48	2	0.48	2	0.48	2	0.48
Paladar ojival		0.48	1	0.24	1	0.24	0	0
Mordida abierta anterior	9	2.19	9	2.19	4	0.97	6	1.46
Ph	14	3.42	13	3.17	15	3.66	10	10.44



## Agradecimientos

A nuestra asesora de investigación, la maestra en salud pública, Eliza Mireya Vázquez Rodríguez; a los

catedráticos que nos apoyaron en la realización de este trabajo, así como a las instituciones educativas que dieron el acceso para poder realizar la investigación.

## Referencias

1. Gallegos-López L, Martínez-Pérez EM, Planells-del-Pozo P, Miegimolle-Herrero M. Efecto de los medicamentos inhalados en la salud oral de los pacientes asmáticos. *Odino Pediatra*. 2003;11(3):102-110. Disponible en: [http://www.odontologiapediatrica.com/documentos/revistas/articulos/60\\_5.%20GALLEGOS%20LOPEZ.pdf](http://www.odontologiapediatrica.com/documentos/revistas/articulos/60_5.%20GALLEGOS%20LOPEZ.pdf)
2. Gor-Chillón MJ, Cabrera-Domínguez ME, Cabrera-Suárez EP, Domínguez-Reyes A. Repercusiones bucodentales del asma en la infancia y adolescencia. *Vox Paediatrica*. 2011;18(2):22-29. Disponible en: <http://spaoyex.es/sites/default/files/pdf/voxpaed18.2pags22-29.pdf>
3. Zdanowicz MM. Pharmacotherapy of asthma. *Am J Para Educ*. 2007;71(5):98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2064896/>
4. Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung D. Asma en la infancia. En: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE, et al. Nelson. Tratado de pediatría. Volumen I. Décima octava edición. España: Elsevier; 2009. p. 953-970.
5. Ruiz-San-Francisco A, Lorente-Toledano F. Asma bronquial. En: Del-Pozo-Machuca J, Redondo-Romero R, Gancedo-García MC, Bolívar-Galiano V. Tratado de pediatría extrahospitalaria. Segunda edición. España: SEPEAP; 2011. p. 415-423.
6. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25(1):1-17. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199801\)25:1<1::AID-PPUL1>3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199801)25:1<1::AID-PPUL1>3.0.CO;2-S)
7. Waldman HB, Swerdlow M, Perlman SP. An increasing number of your pediatric patients may have asthma: The demographics of asthma. *ASDC J Dent Child*. 2000;67(2):98-106.
8. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Asma bronquial. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. *Alergológica 2005: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005*. España: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología; 1995.
9. Chantel PA, De-Fabiani E. Rapporti fra risultati del test di snyder e piaccemtria salivare. *Minerva Stomatologica*. 1968;17:570-575.
10. Fernández-Benítez M, Gómez-Ruiz F, López-Viña A, Molina-París J, Navarro-Rubio D, Plaza-Moral V, et al. Guía española para el manejo del asma. España: Luzán. 2009;5. Disponible en: <http://www.seicap.es/documentos/archivos/GEMA%202009.pdf>
11. Praena CM, Quiles CMA. El asma. En: Gómez-de-Terreros-Sánchez I, García-Rodríguez F, Gómez-de-Terreros-Guardiola M. *Atención integral a la infancia con patología crónica*. España: Alhulia; 2002. p. 675-721.
12. Godara N, Godara R, Khullar M. Impact of inhalation therapy on oral health. *Lung India*. 2011;28(4):272-275. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.85689>
13. Huartamendia R, Kappa A, Queirolo R. Problemas de salud bucal relacionados al uso de medicamentos por vía inhalatoria en trastornos respiratorios. *Odontoestomatología*. 2015;14(20):4-16. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-93392012000200002](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392012000200002)
14. Docio-de-Lera D. Medicamentos para el tratamiento del asma en niños y sus repercusiones a nivel oral. *Cuad Tomas*. 2014;6:99-115. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4906472>
15. Villoria C. Efectos a nivel dentario en niños asmáticos con uso continuo de corticoesteroides inhalados o tomados. *Acta Odontol Venez*. 2015;45(1):1-3. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2007/1/asmaticos.asp>
16. Rizzo PV. Consecuencias en la cavidad bucal del asma bronquial en niños y su prevención. *UNCuyo*. 2013;7(1):40-43. Disponible en: [http://bdigital.uncu.edu.ar/objetos\\_digitales/6336/rizzorfo-712013.pdf](http://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/6336/rizzorfo-712013.pdf)

17. Ruiz-Varela MA, Cerecedo-Pastor A. Síndrome del respirador bucal. Aproximación teórica y observación experimental. Cuadernos de Audición y Lenguaje. 2002;3(1):13-56. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/prevemi/sindrome\\_de\\_respirador\\_bucal.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/prevemi/sindrome_de_respirador_bucal.pdf)
18. Steinbacher DM, Glick M. The dental patient with asthma. An update and oral health considerations. J Am Dent Assoc. 2001;132(9):1229-1239. DOI: <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2001.0365>
19. Koga-Ito CY, Unterkircher CS, Watanabe H, Martins CAP, Vidotto V, Jorge AOC. Caries risk test and salivary levels of immunoglobulins to streptococcus mutans and Candida albicans in mouthbreathing syndrome patients. Caries Res. 2003;37(1):38-43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000068225>
20. Hyyppä TM, Koivlkko A, Paunio KL. Studies on periodontal conditions in asthmatic children. Acta Odontol Scand. 1979;37(1):15- 20. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00016357909004680>
21. Matsson L, Möller C. Gingival inflammatory reactions in children with rhinoconjunctivitis due to birch pollinosis. Scand J Dent Res. 1990; 98(6):504-509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0722.1990.tb01005.x>
22. Stensson M, Wendt LK, Koch G, Oldaeus G, Lingström P, Birkhed D. Caries prevalence, caries-related factors and plaque pH in adolescents with long term asthma. Caries Res. 2010;44(6):540-546. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000321566>
23. McDerra EJ, Pollard MA, Curzon ME. The dental status of asthmatic British school children. Pediatr Dent. 1998;20(4):281-287. Disponible en: <http://www.aapd.org/assets/1/25/mcderra-20-04.pdf>
24. Rodríguez LM. Efecto de los corticoides inhalados sobre el crecimiento y el metabolismo calcio/ fósforo. Bol Pediatr. 1999;39(170):236-242. Disponible en: [https://www.sccalp.org/boletin/170/BolPediatr1999\\_39\\_236-242.pdf](https://www.sccalp.org/boletin/170/BolPediatr1999_39_236-242.pdf)
25. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. Euro Respir J. 1995;8(3):483-491. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.95.08030483>
26. Jayasrikrupaa R, Masthan KMK, Aravindha-Babu N, Elumalai M. Oral manifestations of bronchial asthma. Int J Pharm Bio Sci. 2014;5(1):368–372. Disponible en: [http://www.ijpbs.net/cms/php/upload/3095\\_pdf.pdf](http://www.ijpbs.net/cms/php/upload/3095_pdf.pdf)
27. Sernaqué-Marroquín RJ. Variación del flujo salival en niños asmáticos por el uso de inhaladores B2 adrenérgicos. Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú, 2004. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/2791/1/Sernaque\\_mr.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/2791/1/Sernaque_mr.pdf)



## Influence of lifestyle, diet and vitamin D on atopy in a population of Afro-descendant Colombian children

## Influencia del estilo de vida, la dieta y la vitamina D en la atopia en niños colombianos afrodescendientes

Luis Carlos Fang-Mercado,<sup>1</sup> Juan Ricardo Urrego-Álvarez,<sup>2</sup> Andrés Ernesto Merlano-Barón,<sup>2</sup> Catherine Meza-Torres,<sup>2</sup> Luz Hernández-Bonfante,<sup>2</sup> Liliana López-Kleine,<sup>3</sup> Javier Marrugo-Cano<sup>2</sup>

### Abstract

**Background:** Allergic conditions have shown an increase in the past few decades. Hygiene, changes in lifestyle, diet and vitamin D have been blamed for this increase.

**Objective:** To determine the role of environment, diet and vitamin D in atopic diseases in a population of Colombian Afro-descendant children.

**Methods:** Cross-sectional, descriptive, observational study in 200 Afro-descendant children of rural and urban areas from northern Colombia. Lifestyle and diet were established by questionnaires, atopy was assessed with skin tests and total and specific IgE and vitamin D levels were determined by ELISA.

**Results:** Atopy was more prevalent in the urban population (24 % versus 7 %,  $p < 0.001$ ). *Blomia tropicalis* was the most common allergen (80.6 %). The PCA indicated two dietary patterns. In the rural area children, the consumption of dairy products and fruit/vegetables was higher, and related with a protective effect on atopy (OR, 0.21 [ $p < 0.027$ ] and OR, 0.11 [ $p < 0.04$ ]). A similar pattern was observed with total IgE and vitamin D levels (2450.73 versus 777.56 kU/mL [ $p < 0.01$ ] and 59.32 ng/mL versus 31.14 ng/mL [ $p < 0.001$ ], respectively).

**Conclusion:** Allergic conditions were less prevalent in rural area residents, possibly owing to higher consumption of unpasteurized dairy products and fruit/vegetables, as well as higher levels of vitamin D.

**Keywords:** Atopy; Diet; Life style; Vitamin D

Este artículo debe citarse como: Fang-Mercado LC, Urrego-Álvarez JR, Merlano-Barón AE, Meza-Torres C, Hernández-Bonfante L, López-Kleine L, et al. Influencia del estilo de vida, la dieta y la vitamina D en la atopia en niños colombianos afrodescendientes. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):277-290

<sup>1</sup>Universidad de Cartagena, Facultad de Odontología, Grupo de Investigaciones GITOU. Cartagena de Indias, Colombia

<sup>2</sup>Universidad de Cartagena, Instituto de Investigaciones Inmunológicas. Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>3</sup>Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Estadística. Bogotá, Colombia

Correspondencia: Javier Marrugo-Cano.  
jmarrugoc@unicartagena.edu.co

Recibido: 2017-05-05

Aceptado: 2017-06-30

## Resumen

**Antecedentes:** La prevalencia de las enfermedades alérgicas se ha incrementado en las últimas décadas. Se ha responsabilizado de este incremento a cambios en el estilo de vida, la dieta y vitamina D.

**Objetivo:** Determinar el papel del ambiente, dieta y vitamina D en las enfermedades atópicas en una población de niños afrodescendientes colombianos.

**Métodos:** Estudio observacional transversal y descriptivo en 200 niños afrodescendientes de áreas rural y urbana del norte de Colombia. El estilo de vida y la dieta se establecieron por cuestionarios, la atopía por pruebas cutáneas y los niveles de IgE total, específicas y vitamina D por ELISA.

**Resultados:** La atopía fue más prevalente en la población urbana (24 % versus 7 %,  $p < 0.001$ ). La *Blomia tropicalis* fue el alérgeno más común (80.6 %). El ACP indicó 2 patrones dietarios. En los niños del área rural fueron más altos el consumo de productos lácteos y de frutas/vegetales, lo cual se relacionó con un efecto protector en la atopía (RM, 0.21 [ $p < 0.037$ ] y RM, 0.11 ( $p < 0.04$ ), respectivamente). Un patrón similar se observó respecto a los niveles de IgE total y vitamina D (2450.73 versus 777.56 kU/mL [ $p < 0.01$ ] y 59.32 ng/mL y 31.14 ng/mL [ $p < 0.001$ ], respectivamente).

**Conclusión:** las enfermedades alérgicas fueron menos prevalentes en los niños residentes del área rural posiblemente por el mayor consumo de productos lácteos no pasteurizados y frutas y vegetales, así como por mayores niveles de vitamina D.

**Palabras clave:** Atopia; Dieta; Estilo de vida; Vitamina D

## Abreviaturas y siglas

AA, asma alérgica

AGE, productos finales de glicación avanzada

APC, análisis por componentes principales

DA, dermatitis atópica

FFQ, Food Frequency Questionnaire

IUV, índice ultravioleta

RM, razón de momios

RA, rinitis alérgica

VDR, respuesta a la vitamina D

VDRE, vitamin D response element

VDR-RXR, vitamin D receptor-retinoid X receptor

## Introducción

Las enfermedades alérgicas como el asma (AA), la rinitis (RA) y la dermatitis atópica (DA) son problema de salud mundial dado que su prevalencia ha aumentado en los últimos años. Estas enfermedades son consideradas complejas ya que en ellas intervienen factores genéticos y ambientales.<sup>1</sup> Además, son responsables de la disminución notable de la calidad de vida en las personas que las padecen y generan enormes costos a los servicios de salud.<sup>2</sup>

Aún no están claras las causas del incremento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas. Se han planteado varias hipótesis, entre las que destacan las que atribuyen el incremento a la higiene (propuesta por Strachan hace más de 2 décadas)<sup>3</sup> y a los cambios en el estilo de vida y a la dieta.<sup>4</sup> Esta última permitió la generación de otras hipótesis relacionadas con la alimentación, entre las que

cabe mencionar la de los ácidos grasos N-PUFAS, la vitamina D, los antioxidantes o la de los patrones dietarios, entre otras.<sup>5</sup>

El estilo de vida occidental se caracteriza por una dieta con menor consumo de frutas, vegetales y pescados, incremento en el consumo de comidas procesadas y de rápida preparación, utilización de un alto contenido de grasas saturadas, azúcares y carbohidratos, así como cocción rápida a altas temperaturas; además, del incremento del sedentarismo y menor exposición a la luz solar. Este estilo de vida occidental ha sido asociado con mayor prevalencia de enfermedades inflamatorias, cardíacas y alérgicas.<sup>6</sup>

Diversas investigaciones epidemiológicas han reportado menor prevalencia de enfermedades atópicas en poblaciones con estilo de vida rural. Keeley *et al.*<sup>7</sup> y Ng'ang'a *et al.*,<sup>8</sup> al estudiar niños de poblaciones africanas de áreas rurales y urbanas, encontraron

menores prevalencias de obstrucción reversible de las vías aéreas y broncoespasmo inducido por ejercicio en los niños de áreas rurales en comparación con los de ámbitos urbanos. Hallazgos similares han sido reportados en poblaciones europeas, en las que incluso se ha asociado la exposición prenatal a ambientes de granja (caracterizados por presencia de animales como vacas, cerdos y ovejas, entre otros) con menor prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas. Además, en esos ambientes es muy común el consumo de leche y productos lácteos no pasteurizados, incluso por las mujeres embarazadas. De esa forma, los individuos están expuestos a una mayor carga microbiana.<sup>9</sup>

La vitamina D es una de las moléculas más pleiotrópicas; además de los efectos sobre el metabolismo del calcio, también se ha podido establecer que influye en la salud pulmonar y en el sistema inmune. Diversos estudios epidemiológicos han reportado un incremento paralelo en la deficiencia de la vitamina D y las enfermedades alérgicas como el asma.<sup>10</sup> Se ha descrito a la vitamina D como una hormona inmunorreguladora cuya influencia sobre las distintas células del sistema inmunológico desempeña un papel importante en la prevalencia y la severidad de las enfermedades alérgicas y algunas otras condiciones inmunológicas como las enfermedades autoinmunes, y que incluso actúa desde antes del nacimiento.<sup>11,12</sup>

Los objetivos de este estudio fueron establecer las diferencias entre los ambientes rural y urbano, los patrones dietarios, los niveles de vitamina D y la influencia de estos en el desarrollo de la sensibilización alérgica (atopía) y en los niveles de IgE en niños afrodescendientes colombianos que residen en San Basilio de Palenque y descendientes de palenqueros que viven en Cartagena de Indias.

## Métodos

### Población de estudio

El presente estudio se realizó en niños con ancestría africana que viven en barrios de la ciudad de Cartagena de Indias, Colombia y en el corregimiento rural de San Basilio de Palenque, Colombia, en quienes se pudo confirmar la ascendencia palenquera en al menos 3 generaciones. La población de San Basilio de Palenque es habitada por 3500 individuos descendientes de esclavos africanos y por más de 3 siglos ha mantenido una identidad cultural y étnica con una

alta endogamia y poca influencia de otros grupos raciales.<sup>13</sup> Conserva su lengua, cultura y muchas de las costumbres dietarias ancestrales.<sup>14</sup> El clima de San Basilio de Palenque es cálido, semihúmedo, con un promedio entre 50 y 100 días con lluvia y precipitaciones anuales de 1000 a 1500 mm; la temperatura ambiental oscila entre 29 y 30 °C, acompañada de humedad relativa promedio de 80 a 85 % y con un índice ultravioleta (IUV) entre 7 y 8.<sup>15</sup>

Fueron estudiados 200 niños de uno y otro sexo, con edades entre los 5 y 18 años. Cien niños fueron reclutados en la Escuela Rural Benkos Biojó, en San Basilio de Palenque, y 100 niños residentes en el área urbana de Cartagena de Indias, en las diferentes escuelas de los barrios que participan en el programa de etnoeducación. En ambos grupos, los niños fueron pareados por sexo y edad. Los datos clínicos y epidemiológicos fueron obtenidos por historia clínica y entrevistas a los padres.

### Aspectos éticos

La pesquisa fue avalada por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Cartagena. Cada padre o adulto responsable del menor firmó una carta de consentimiento, previa información sobre el estudio.

### Información dietaria

La información sobre la dieta de los niños se obtuvo usando el FFQ (Food Frequency Questionnaire), adaptado a las condiciones de esa población, el cual se aplicó después de una encuesta piloto realizada en individuos de la misma comunidad,<sup>16</sup> seleccionando platos y recipientes utilizados por los niños de esa población. Ambos padres fueron interrogados sobre el tamaño de las porciones que comían los niños durante el último mes.

El promedio de los tamaños de las porciones fue calculado y convertido a frecuencia de consumo en gramos/semana. Después del análisis de la encuesta piloto, los alimentos se congregaron por similitud de composición nutricional en 10 grupos, con el fin de facilitar el análisis (carne [res, pollo y cerdo], salchichas, comida rápida, pescado, huevo de gallina, lácteos, farináceos, frutas y vegetales, golosinas y suplementos nutricionales).

### Determinación de la atopía

La atopía fue establecida por pruebas cutáneas de escarificación usando un panel de 10 alérgenos: ácaros

del polvo casero (*Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), epitelios de gato, perro y cucaracha (*Periplaneta americana*), leche de vaca, huevo de gallina, pescado y maní. Como control positivo se utilizó la histamina (10 mg/mL) y como negativo, el diluyente de los extractos. Como prueba cutánea positiva se estableció toda aquella reacción con un diámetro mayor a 3 mm del control negativo y se consideró como atópico al individuo con al menos una prueba cutánea positiva.

#### Niveles de IgE total

Los niveles séricos de IgE total se midieron con el kit de ELISA IgE AccuBind® (Monobind Inc. Lake Forest, USA), para lo cual se emplearon 25 µL de suero, titulado por duplicado y cuantificado a partir de estándares propios del kit.

#### Niveles de vitamina D

Los niveles de vitamina D se midieron en los sueros de los sujetos seleccionados por medio de ELISA, utilizando el estuche comercial 25-hidroxi-vitamina D EIA® conforme las instrucciones del fabricante (Immunodiagnostic Systems Ltda, Fountain Hills, AZ, USA).

#### Análisis estadístico

Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher; esta última se usó en caso de que alguna de las observaciones fuera menor de 5, utilizando el software SPSS versión 22. Mediante un análisis por componentes principales (APC) se determinaron las discrepancias (por ejemplo, un grupo de alimento o el número de personas en la casa) que generaban una diferenciación de las 2 poblaciones en el espacio reducido de dimensiones proporcionado por este análisis. Para ello se empleó el programa R (The R Development Core Team). La comparación también se realizó mediante regresiones logísticas categorizando cada variable de consumo en 4 rangos (Q1, Q2, Q3 y Q4) y utilizando como rangos mínimos y máximos los valores de los cuartiles para cada alimento.

## Resultados

### Atopia y perfiles de sensibilización

En total 31 individuos de los 200 participantes (15.5 %) presentaron prueba cutánea positiva a 1 o más extractos; de ellos 18 (58 %) fueron hombres.

No hubo diferencias significativas en la prevalencia de atopía entre los sexos ( $p = 0.329$ ). Todos los individuos sensibilizados presentaron prueba cutánea positiva a alguno de los ácaros del polvo; la reacción a *Blomia tropicalis* fue la más prevalente, en 25 individuos (80.6 %), seguida por la de *Dermatophagoides Pteronyssinus*, con 16 (51.6 %), y *Dermatophagoides farinae*, con 11 (35.4 %). Solo 2 individuos (6.4 %) presentaron prueba cutánea positiva al extracto de epitelio de gato, 1 (3.2 %) al extracto de epitelio de perro y 1 (3.2 %) al extracto de cucaracha (*Periplaneta americana*). No se presentó sensibilización ni pruebas positivas a ninguno de los alimentos del panel probado (leche de vaca, huevo de gallina, pescado o maní tostado). De los 31 individuos sensibilizados, 15 (48.3 %) estaban polisensibilizados a 2 o más extractos (Cuadro 1).

Al comparar las prevalencias de atopía entre las 2 poblaciones se observaron diferencias significativas entre los niños según el medio ambiente en el que habitaban (rural o urbano). De los 100 individuos del área urbana, 24 (24 %) fueron positivos a 1 o más extractos, mientras que de los rurales solo 7 (7 %) ( $p < 0.001$ ). Al comparar los perfiles de sensibilización de ambas poblaciones se observó que la sensibilización a los extractos de *Blomia tropicalis* (18 urbanos *versus* 7 rurales) y *Dermatophagoides pteronyssinus* (13 urbanos *versus* 3 rurales) fueron significativamente mayores en el área urbana que en la rural ( $p = 0.019$  y  $p = 0.009$ , respectivamente). Por otra parte, no hubo diferencias significativas en cifras de prevalencia de sensibilización a *Dermatophagoides farinae* (8 urbanos *versus* 3 rurales) ( $p = 0.121$ ). Adicionalmente se observaron diferencias significativas en la polisensibilización entre ambas poblaciones, mayor en los niños que habitaban en la ciudad (12 *versus* 3 de área rural,  $p = 0.016$ ) (Cuadro 1). Los informes de autopercepción mostraron diferencias significativas en la prevalencia de asma entre las 2 poblaciones: 15 % en la urbana *versus* 6 % en la rural ( $p = 0.038$ ); y de rinitis: 33 % en la urbana *versus* 12 % en la rural ( $p < 0.001$ ).

### Estilos de vida

En general se observaron diferencias entre los ambientes rural y urbano. En el ambiente rural la ubicación externa de la cocina fue más frecuente ( $p < 0.001$ ). También se encontraron diferencias significativas respecto al combustible empleado para



**Cuadro 1.** Características demográficas y perfiles de sensibilización en niños colombianos afrodescendientes

		Atópicos (n = 31)		No atópicos (n = 169)		p
Características demográficas						
		n	%	n	%	
Sexo	Masculino	18	58	82	48.5	0.329
	Femenino	13	42	87	51.5	
Ambiente	Urbano	24	12	76	38	0.001*
	Rural	7	3.5	93	46.5	
Perfiles de sensibilización						
		Urbanos		Rurales		
Sensibilizados a uno o más alérgenos		24		7		
Alérgeno	<i>Blomia tropicalis</i>	18		7		0.019*
	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	13		3		0.009*
	<i>Dermatophagoides farinae</i>	8		3		0.121
	Epitelio de perro	1		0		—
	Epitelio de gato	1		0		—
	<i>Periplaneta americana</i>	1		0		—
	Leche de vaca	0		0		—
	Pescado	0		0		—
	Maní	0		0		—
	Huevo	0		0		—
Polisensibilizados		12		3		0.016*
Nivel de IgE total (UI/mL)		777 (506-1048)		2450 (1732-3169)		< 0.001
Nivel de vitamina D (ng/mL)		31.1 (29.6-32.6)		59.3 (57.5-61.1)		< 0.001*
Nivel categorizado de vitamina D	Deficiente/Insuficiente (10-30 ng/mL)	42		1		< 0.001*
	Suficiente (30-100 ng/mL)	41		50		
	Intoxicación posible (> 100 ng/mL)	17		49		

\*p &lt; 0.05

la cocción de los alimentos: mayor utilización de madera en el área rural *versus* el área urbana ( $p < 0.001$ ) y mayor uso de gas natural en el área urbana *versus* el área rural ( $p < 0.001$ ). Se apreciaron también diferencias significativas en la ubicación de la vivienda: un mayor número de individuos con viviendas cerca de avenidas principales pavimentadas en el área urbana *versus* la rural ( $p = 0.005$ ).

Destaca la mayor prevalencia de quema de basura en el área rural en comparación con la urbana ( $p < 0.001$ ). También se detectó un número significativamente mayor de personas que contaban con un servicio de alcantarillado en la zona urbana ( $p < 0.001$ ) y un mayor número de personas en el área rural que utilizaban pozo séptico y letrina respecto a los del área urbana ( $p < 0.001$ ) (Cuadro 2).

En cuanto a la presencia de animales cerca del hogar, en el área rural se observó mayor posesión de animales de granja y mascotas que en el área urbana ( $p < 0.001$ ); de la misma forma se observó diferenciación entre mascotas y animales de granja ( $p < 0.001$ ) (Cuadro 2).

También se observaron diferencias significativas en el nivel educativo de los padres: el número de padres con nivel educativo bajo fue mayor en el área rural respecto al área urbana ( $p < 0.05$ ) (Cuadro 2).

En cuanto a otras variables ambientales como el número de personas en la casa, tipo de vivienda, número de hermanos, posición entre hermanos, presencia de acueductos en la zona, tratamiento térmico del agua antes de consumir, lavado de los alimentos antes de consumirlos, lavado de las manos después de ir al baño, edad de terminación de la lactancia materna, tipo de parto y exposición al humo del cigarrillo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (motivo por el cual no se describen los resultados).

#### Patrón dietario y diferencias por grupos de alimentos

Al emplear métodos estadísticos como los factoriales, entre los cuales se encuentra el ACP, se observaron 2 componentes que juntos explicaron 49.7 % de la varianza de los grupos de alimentos evaluados. Una gráfica de dispersión (Figura 1) de la proyección de todos los grupos de alimentos en los 2 componentes principales de acuerdo con su procedencia (rural o urbana) mostró diferencias significativas en el consumo de algunos alimentos. En general, los

niños del área urbana presentaron mayor consumo en gramos/semana de carnes rojas ( $p = 0.001$ ), carnes frías ( $p < 0.001$ ) y comida rápida ( $p < 0.001$ ) respecto a los del área rural. En contraste, se detectó mayor consumo de pescados propios de la región como el bocachico (*Prochilodus magdalenae*) y la mojarra (*Diplodus vulgaris*) en el área rural ( $p = 0.001$ ). Para los demás alimentos no se observaron diferencias significativas, aunque sí ciertas tendencias: en el área rural se encontró mayor consumo de frutas y menos de lácteos. La comparación por grupos alimentarios respecto a la presencia de atopía mostró solo mayor consumo de comidas rápidas en el grupo con atopía *versus* el grupo sin atopía ( $p < 0.033$ ) (Cuadro 3).

#### Atopía y patrón dietario

Se realizaron 2 modelos de análisis por regresión logística múltiple para todas las variables nutricionales. Con el primero se evaluaron todos los grupos alimentarios, entre ellos la comida rápida, la cual en el segundo cuartil representó un factor de riesgo para atopía; por el contrario, el alto consumo de productos lácteos y fruta y vegetales mostró ser un factor protector (Cuadro 4).

En el segundo modelo se evaluaron todos los grupos alimentarios, con ajuste según sexo, edad, consumo calórico total y ambiente (rural/urbano). En este modelo, la asociación respecto a las comidas rápidas se perdió, sin embargo, este modelo mantuvo la asociación protectora contra la atopía para los individuos con alto consumo (Q4) de productos lácteos y frutas y vegetales. En este modelo se observó que el bajo consumo (Q2) de huevo de gallina y la ingestión normal de carne (Q3) fueron factores protectores contra la aparición de atopía. Finalmente se encontró que el alto consumo (Q4) de suplementos nutricionales representaba un factor de riesgo para el desarrollo de atopía (Cuadro 4).

#### Vitamina D y niveles de IgE

No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de vitamina D en función del sexo, edad o presencia de atopía, pero el grupo que habitaba en el medio rural presentaba mayores niveles que el urbano. Los niveles de IgE total fueron significativamente mayores en la población rural (Cuadro 1 y Figura 2a). La correlación entre los niveles de vitamina D y de IgE total fue significativa, pero no fuerte ( $r = 0.29$ ,  $p < 0.01$ ) en los niveles de vitamina D en

**Cuadro 2.** Percepción de enfermedades atópicas y prevalencia de enfermedades alérgicas y síntomas por cuestionario, así como variables ambientales de la población de estudio

		Atopia negativa (n = 169)		Atopia positiva (n = 31)			
Atopia y auto-percepción de alergias	Ninguna	131	77.5	8	25.8	< 0.001*	
	Rinitis	21	12.4	14	45.2		
	Asma	9	5.3	2	6.5		
	Eccema	2	1.2	0			
	Asma-rinitis	6	3.6	7	22.6		
Por síntomas sugestivos de alergia	Asintomático	131	77.5	25.8		< 0.001*	
	Sintomático	38	22.5	2	74.2		
Según ambiente y síntomas alérgicos	Rural	Asintomático	77	82.8	3	42.9	0.04*
		Sintomático	16	17.2	4	57.1	
	Urbano	Asintomático	54	77.1	5	20.8	< 0.001*
		Sintomático	22	28.9	19	79.2	
<b>Variables ambientales</b>							
		Urbanos (n = 100)		Rurales (n = 100)			
Ubicación cocina	Dentro de la casa	98		56		< 0.001*	
	Fuera de la casa	2		44			
Combustible para cocinar	Madera	2		44		< 0.001*	
	Luz eléctrica	3		0		0.099	
	Gas	95		56		< 0.001*	
Ubicación de la vivienda	Avenida principal	11		1		0.005	
	Calle común	89		99		ns	
Quema de basura	No	93		45		< 0.001*	
	Sí	7		55		—	
Eliminación de heces	Alcantarillado	67		0		< 0.001*	
	Poza séptica	30		73		< 0.001*	
	Letrina	2		25		< 0.001*	
	Monte	1		2		0.003	
Presencia animales cerca de casa (granja+ mascotas)	Sí	68		92		< 0.001*	
	No	32		8			
Presencia mascotas domésticas	Sí	65		88		< 0.001*	
	No	35		12			
Presencia de animales granja	Sí	65		88		< 0.001*	
	No	35		12			

Continúa en la página siguiente...

...Continúa de la página anterior

Nivel educativo padre	Ninguno/Primaria	47	71	0.002
	Bachillerato	28	18	0.016
	Técnico/Universitaria	24	8	0.002
Nivel educativo madre	Ninguno/Primaria	55	73	0.007
	Bachillerato	21	19	0.292
	Técnico/Universitaria	24	8	0.002
Tipo parto	Vaginal	84	82	0.707
	Cesárea	16	18	

\* $p < 0.05$ ; ns, no significativo

cuartiles para apreciar las relaciones no lineales. Los niños del Q4 de niveles séricos de vitamina D mostraron mayor concentración de IgE en comparación con aquellos en otros cuartiles (Figura 2b)

Paralelamente, al categorizar los niveles de vitamina D de acuerdo con los establecidos por la Endocrine Society en su Consenso sobre vitamina D del 2011<sup>17</sup> se identificó mayor número de niños con niveles séricos deficientes/insuficientes de vitamina D en la población urbana comparada con la rural, en la cual se encontró de forma significativa mayor

número de niños con niveles suficientes e, incluso, posible intoxicación ( $p < 0.001$ ).

## Discusión

En las últimas décadas se ha observado incremento significativo de las enfermedades alérgicas en poblaciones urbanas, en contraste con menor prevalencia de estas entre los individuos residentes de áreas rurales.<sup>18</sup>

Nuestro estudio es el primero en evaluar la influencia del patrón dietario en la atopia en la comunidad afrodescendiente que habita en el norte de

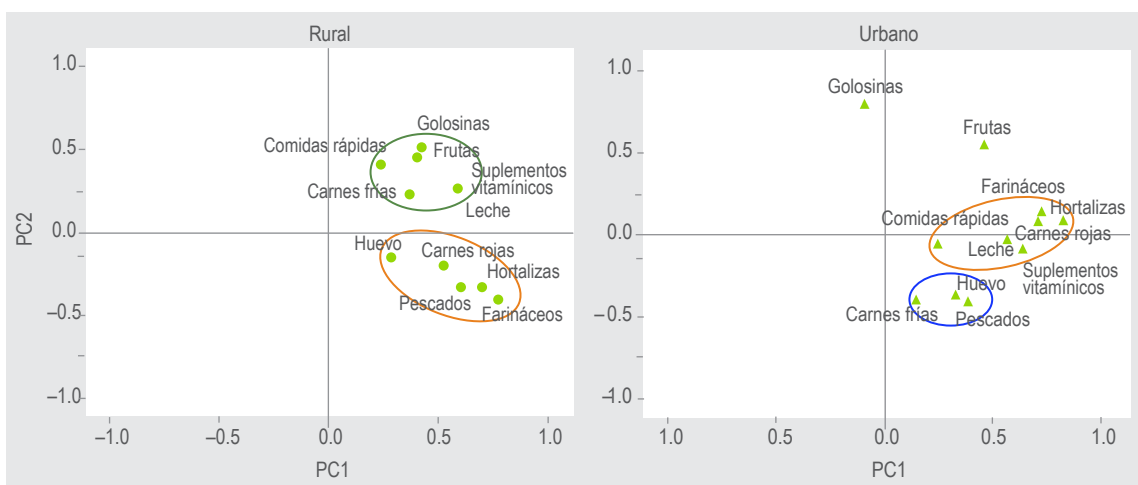


Figura 1. Análisis por componentes principales de los 80 nutrientes evaluados en el cuestionario de frecuencia dietaria. Los dos primeros componentes, PC1 y PC2, explicaron 49.7 % de la varianza en los grupos de alimentos. Se discriminaron 2 componentes de patrones dietarios, los cuales fueron similares en ambos grupos (rural y urbano), con algunas diferencias. Los triángulos en verde representan los nutrientes presentes en la población urbana y los círculos verdes, los nutrientes consumidos por los participantes rurales.

**Cuadro 3.** Frecuencia del consumo de alimentos entre individuos rurales y urbanos, y entre individuos atópicos y no atópicos

	Media (g/semana) ± DE		p
	Urbanos	Rurales	
Carnes (res, pollo y cerdo)	1.023 ± 411.2	839.6 ± 372	0.001*
Salchichas	215.5 ± 203.3	149.2 ± 107.2	< 0.001*
Comida rápida	146 ± 170	8 ± 41.8	< 0.001*
Pescados	566 ± 367.6	789.8 ± 453	0.001*
Huevo de gallina	375 ± 249.3	332.5 ± 264.8	0.1
Lácteos	826 ± 578	723 ± 669	0.24
Farináceos	4.882 ± 1.884	5.043.6 ± 1.829	0.514
Frutas y vegetales	2.461 ± 1.132 508	2.703 ± 1.208	0.141
Golosinas	213.4 ± 156.6	214.1 ± 148.04	0.655
Suplementos nutricionales	195.2 ± 168.2	187.9 ± 188.9	0.774
	Atópicos	No atópicos	
Carnes (res, pollo, y cerdo)	908 ± 380	935 ± 406	0.595
Salchichas	192.2 ± 96	175 ± 175	0.159
Comida rápida	95.1 ± 105	73 ± 147	0.033*
Pescados	572 ± 360	697 ± 435	0.196
Huevo de gallina	403 ± 261	344 ± 256	0.203
Lácteos	681 ± 384	791 ± 660	0.782
Farináceos	4.974 ± 1.767	4.961 ± 1.876	0.825
Frutas y vegetales	2.261 ± 936	2.641 ± 1.206	0.181
Golosinas	224.7 ± 174	211.7 ± 147	0.919
Suplementos nutricionales	208 ± 196	188 ± 175	0.615

DE, desviación estándar. \*p < 0.05.

Colombia y que ha procurado preservar su identidad cultural, incluyendo su dieta ancestral, evitando en gran medida la mezcla con otras comunidades étnicas,<sup>13,14,19,20</sup> aun cuando en las últimas décadas miembros de esta comunidad han migrado hacia ciertos sectores de diferentes centros urbanos como Cartagena de Indias y Barranquilla. Lo anterior permitió diseñar y realizar este estudio en niños con trasfondo genético similar, pero residentes en ambientes distintos (rural y urbano).

Identificamos que los residentes en el área rural tenían menor prevalencia de atopía en comparación con los del área urbana.

Se ha postulado que el ambiente rural por poseer una mayor carga microbiana podría ejercer un efecto protector en relación con el desarrollo de las alergias.<sup>9</sup> Por otra parte, Hooper *et al.* demostraron que las

diferencias en los patrones dietarios entre niños surafricanos residentes en áreas rurales y urbanas podría explicar en parte las diferencias en las prevalencias de atopía en esas poblaciones.<sup>21</sup> Lo anterior refuerza la hipótesis de la influencia de la dieta: que el mayor consumo de cierto grupo de alimentos en las áreas rurales —como frutas, vegetales, pescados (con alto contenido de omega-3), huevos, leche no pasteurizada y menor consumo de comidas rápidas— ejerce un efecto protector contra el desarrollo de las atopías.<sup>5</sup>

En este estudio de corte transversal encontramos menores índices de enfermedades atópicas (de acuerdo con la historia clínica realizada a los padres) y de sensibilización en los niños residentes en ambiente rural comparados con los que vivían en la ciudad. Los alérgenos más prevalentes en ambas poblaciones fueron *Blomia tropicalis* y *Dermatophagoides pteronyssinus*.

**Cuadro 4.** Regresión logística múltiple entre grupos de alimentos y atopía

Grupo alimentario		Modelo 1		Modelo 2	
		RM (IC 95 %)	p	RM (IC 95 %)	p
Huevo de gallina	Q1	1	—	1	—
	Q2	0.46 (0.12-1.60)	0.244	0.18 (0.03-0.85)	0.03*
	Q3	2.27 (0.35-14.5)	0.384	2.17 (0.27-17.3)	0.462
	Q4	2.16 (0.46-10.0)	0.324	1.42 (0.23-8.5)	0.700
Lácteos	Q1	1	—	1	—
	Q2	0.38 (0.09-1.5)	0.168	0.39 (0.08-1.86)	0.24
	Q3	0.37 (0.09-1.4)	0.164	0.33 (0.06-1.58)	0.166
	Q4	0.19 (0.03-0.9)	0.048*	0.11 (0.01-0.87)	0.037*
Comidas rápidas	Q1	1	—	1	—
	Q2	5.27 (1.64-16.9)	0.005*	1.94 (0.44-8.38)	0.374
	Q3	0.68 (0.04-11.7)	0.794	0.263 (0.01-5.10)	0.378
	Q4				
Frutas y vegetales	Q1	1	—	1	—
	Q2	0.40 (0.09-1.7)	0.223	0.25 (0.04-1.3)	0.104
	Q3	1.21 (0.32-4.5)	0.770	0.64 (0.14-2.9)	0.578
	Q4	0.11 (0.01-0.7)	0.023*	0.11 (0.01-0.9)	0.040*

Modelo 1, ajustado para todos los grupos alimentarios  
 Modelo 2, ajustado para sexo, edad, ambiente (rural y urbano) y todos los grupos alimentarios  
 \*p < 0.05

De acuerdo con el APC, los primeros 2 componentes principales no discriminan entre las poblaciones rurales y urbanas. Esto muestra la similitud de patrones dietarios en ambos ambientes y confirma que la dieta rural de Palenque se conserva en los individuos urbanos, con pequeños cambios y monotonía en el patrón dietario y nutricional.

La asociación entre la atopía y los componentes dietarios se evaluó por medio de modelos de regresión logística. El primer modelo de regresión logística encontró que el consumo de comidas rápidas es un factor de riesgo para el desarrollo de atopía. Otros estudios que asocian el consumo de comidas rápidas más de 3 veces por semana con el desarrollo de asma severa resaltan que las comidas rápidas son un componente dietario casi exclusivo del ambiente urbano, tal como observó en nuestro estudio.<sup>22</sup>

La asociación entre la aparición de atopía y la ingesta de comidas rápidas durante el último mes

explica parcialmente cómo pequeños cambios en una dieta (inclusión de nuevos productos alimenticios y distintas formas de preparación) influyen en el desarrollo de atopía cuando las comunidades rurales migran hacia centros urbanos y adoptan una nueva cultura alimentaria.

Por otra parte, estudios recientes muestran que el consumo de comidas rápidas genera un ambiente proinflamatorio, gracias al alto contenido de productos finales de glicación (AGE), los cuales inducen la expresión de citocinas de la inmunidad innata, que de manera directa influyen en la respuesta alérgica.<sup>23</sup>

Al igual que los hallazgos en otras investigaciones, el mayor consumo de frutas, vegetales y huevo de gallina representó un factor protector para el desarrollo de atopía, lo que concuerda con la hipótesis de que los antioxidantes de estos alimentos son factores protectores para el desarrollo de enfermedad atópica.<sup>24</sup> Al mismo tiempo, se asoció el consumo de productos lácteos como factor protector contra el



desarrollo de alergias. En el ambiente rural, la ingestión de productos lácteos es elevada, especialmente de leche no pasteurizada o hervida. Lo anterior apoya la conclusión de diversos estudios realizados en otras poblaciones con diferentes ancestrías en los cuales se muestran que el efecto protector del estilo de vida rural podría deberse a los componentes ambientales y dietarios como la presencia de animales de granja, alta carga microbiana y consumo de leche no procesada.<sup>9</sup>

Los efectos protectores de las frutas y vegetales se deberían a las propiedades inmunomoduladoras de los carotenoides y polifenoles presentes en esos alimentos.<sup>25</sup> En adición, el efecto protector de la leche no pasteurizada y de sus derivados observado en nuestro estudio podría deberse al alto

contenido de compuestos inmunomoduladores con la capacidad de promover la expresión de FOXP3, tales como los ácidos grasos omega-3 y los microARN exosomales.<sup>26</sup>

Por otra parte, en varios estudios tanto epidemiológicos como *in vitro* se ha señalado el papel de la vitamina D como factor inmunorregulatorio. Esta vitamina actúa a través de una interacción de los elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) en el ADN con heterodímeros VDR-RXR (vitamin D receptor-retinoid X receptor), al regular la expresión de alrededor de 1000 genes en el ser humano, algunos relacionados con la respuesta inmune como las citocinas IL-1, IL-10, IL-17 y el interferón gamma, así como otros relacionados con el sistema inmune

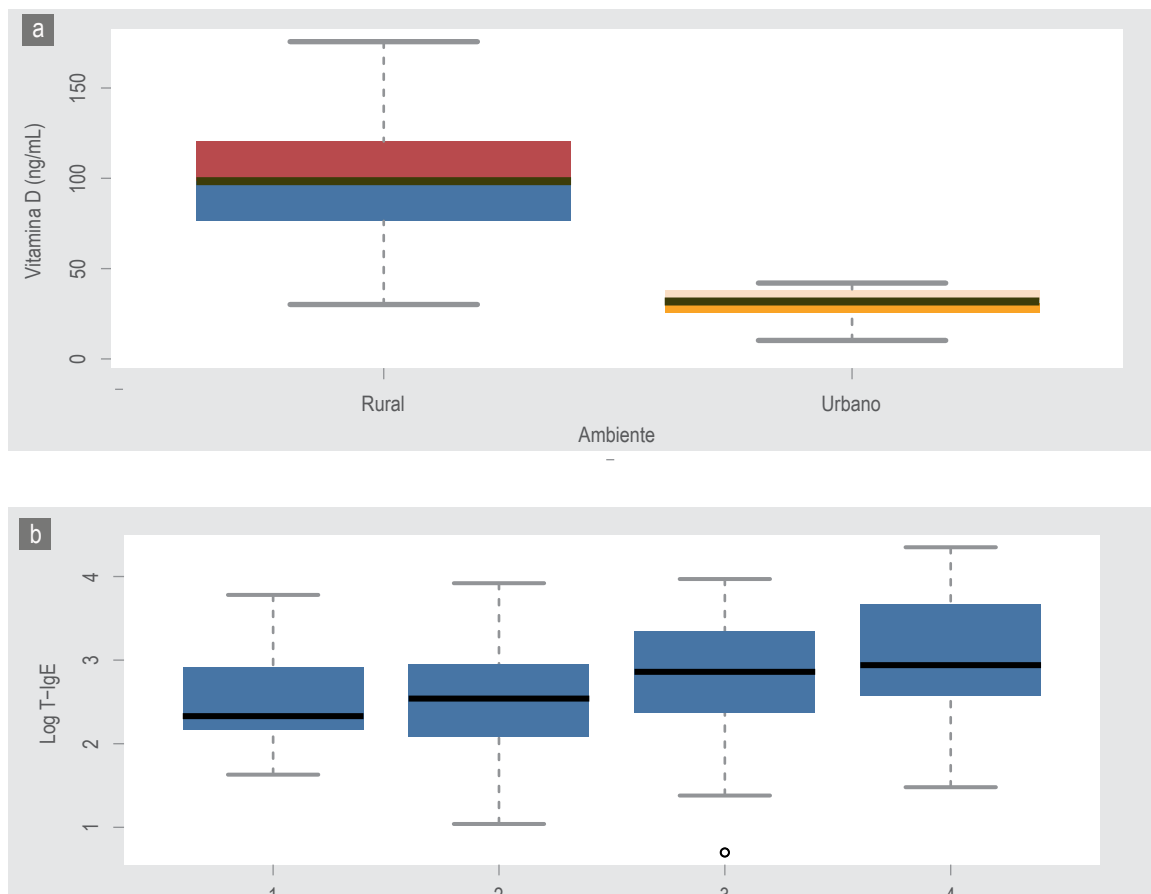


Figura 2. a) Niveles de vitamina D en niños urbanos y rurales. b) Niveles totales de IgE entre cuartiles de la concentración de vitamina D (Q1 < 15 ng/mL, Q2 < 30 ng/mL, Q3 < 100 ng/mL, Q4 > 100 ng/mL) en todos los niños (rurales y urbanos). Los niveles de IgE total fueron normalizados por su logaritmo natural.

asociado con mucosas, modulando de esta forma la respuesta Th1 y Th17.

Los niveles de la vitamina D son regulados principalmente mediante la exposición a la luz solar (en especial los rayos UVB, en 80 a 90 %) y la ingesta (10 a 20 %), lo que sugiere que ciertas conductas del estilo de vida occidental, como la poca exposición a la luz solar y el bajo consumo de alimentos ricos en vitamina D, predisponen a la deficiencia/insuficiencia en los niveles de esta vitamina y, en consecuencia, a la desaparición de los efectos inmunorreguladores de esta vitamina, incrementando el riesgo de sufrir enfermedades autoinmunes y alergias.<sup>12</sup>

En nuestro estudio observamos una relación entre los altos niveles de vitamina D y los de IgE, lo que complementa la asociación no lineal entre las concentraciones de IgE y vitamina D identificada por Hyppönen *et al.*<sup>27</sup> en una cohorte de adultos británicos con polimorfismos en la enzima CYP27B1 (1 $\alpha$  hidroxilasa, enzima clave en la conversión de la vitamina D a su forma activa).

Es de resaltar que en promedio los niveles de IgE total fueron significativamente mayores en la población rural, pese a tener menor prevalencia de sensibilización a alérgenos. Lo anterior podría explicarse por la elevada prevalencia de infestación por geohelminthos, la cual de acuerdo con reportes epidemiológicos recientes es de 50 a 60 % en la población infantil colombiana.<sup>28</sup> Los geohelminthos, entre ellos los del género *Ascaris spp.*, poseen componentes moleculares que inducen la producción de anticuerpos IgE que ocasionan reactividad cruzada con alérgenos de *Blomia tropicalis* y *Dermatophagoides pteronyssinus*, tal como señalan Buendía *et al.*,<sup>29</sup> lo que indica una capacidad inmunomodulatoria que debe ser analizada en investigaciones posteriores.

## Conclusiones

Aunque se ha sugerido que en general las pieles oscuras se asocian con menores niveles de vitamina D,<sup>30</sup> identificamos un alto porcentaje de niños con niveles séricos suficientes e, incluso, potencialmente tóxicos. Esta diferencia se acentuó en los niños del ámbito rural, probablemente por la mayor exposición solar y el mayor consumo de alimentos ricos en vitamina D y leche no procesada, que favorece el efecto de la microbiota sobre la activación del VDR a través de ácidos biliares secundarios, mencionado en la revisión efectuada por Clark *et al.*<sup>12</sup> Al parecer, este efecto de la microbiota no solo se debe a la interacción con el VDR sino también al establecimiento de una diversidad bacteriana benéfica que estimula un ambiente antiinflamatorio sistémico, ayudado en parte por los altos niveles de vitamina D. Lo anterior probablemente explique las diferencias en la prevalencia de enfermedades alérgicas y sensibilización a alérgenos entre los 2 grupos analizados.

## Agradecimientos

A Regina Miranda, de la comunidad de San Basilio de Palenque; así como al personal de la escuela Benkos Biojó, en ese mismo poblado, por su valiosa contribución. A Miguel Obeso, director del programa de etnoeducación gubernamental, y a Galo Viana, gerente de Mutual Ser EPS, por facilitar sus centros para la atención de los participantes. Finalmente, a la Fundación para la Promoción de la Investigación y la Tecnología del Banco de la República, por el soporte financiero; a la Universidad de Cartagena y a Colciencias a través del contrato 0035-2013, por el soporte financiero para estudiantes de maestría.

## Referencias

1. Pawankar R, Holgate ST, Lockey RF, Canonica GW, Blaiss, editores. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy: Update 2013. USA: World Allergy Organization; 2013.
2. Malone DC, Lawson K a, Smith DH, Arrighi HM, Battista C. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(1 Pt 1):22-27. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70296-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70296-3)
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299(6710):1259-1260. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>
4. Rice JL, Romero KM, Galvez-Davila RM, Meza CT, Bilderback A, Williams DL, et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and asthma in Peruvian children. *Lung.* 2015;193(6):893-899. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-015-9792-9>

5. Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(5):308-322. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3830>
6. Smith PK, Masilamani M, Li X-M, Sampson HA. The False Alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end products and pro-glycating dietary sugars that mimic alarmins. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):429-437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.040>
7. Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax.* 1991;46(8):549-553. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.46.8.549>
8. Ng'ang'a LW, Odhiambo JA, Mungai MW, Gicheha C, Nderitu P, Maingi B, et al. Prevalence of exercise induced bronchospasm in Kenyan school children: an urban-rural comparison. *Thorax.* 1998;53(11):919-926. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/THX.53.11.919>
9. Von-Mutius E, Vercelli D. Farm living: Effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):861-868. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2871>
10. Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C, Saglani S. Vitamin D and asthma in children. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(4):236-243;quiz 243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2011.07.003>
11. Meza-Torres C, Marrugo-Cano J. El papel de la vitamina D en la respuesta inmune y en las enfermedades alérgicas. *Rev Ciencias Biomed.* 2015;6(2):319-332. DOI: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.17141.37606>
12. Clark A, Mach N. Role of vitamin D in the hygiene hypothesis: The interplay between vitamin D, vitamin D receptors, gut microbiota, and immune response. *Front Immunol.* 2016;7:627. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00627>
13. Martínez B, Builes JJ, Gaviria A, Burgos G, Manrique A, Aguirre DP, et al. Population genetic data of 38 autosomal InDels in San Basilio de Palenque, the first free town in America. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 2013;4(1):37-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsigss.2013.10.037>
14. Cassiani A, Mendoza C, Ardila R. *Cocina palenquera para el mundo en lengua palenquera.* Segunda edición. Colombia: Fundación para el Desarrollo Social; 2014.
15. IDEAM. Atlas climatológico de Colombia 1981-2010. Disponible en: [http://www.ideam.gov.co/web/tiempo-y-clima/atlas#\\_48\\_INSTANCE\\_xoDpvO7rhD5O\\_%3Dhttp%253A%252F%252Fwww.ideam.gov.co%252FAtlasWeb%252Findex.html%253F](http://www.ideam.gov.co/web/tiempo-y-clima/atlas#_48_INSTANCE_xoDpvO7rhD5O_%3Dhttp%253A%252F%252Fwww.ideam.gov.co%252FAtlasWeb%252Findex.html%253F)
16. Cade JE, Burley VJ, Warm DL, Thompson RL, Margetts BM. Food-frequency questionnaires: a review of their design, validation and utilisation. *Nutr Res Rev.* 2002;17(1):5-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1079/PHN2001318>
17. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
18. Adler A, Tager I, Quintero DR. Decreased prevalence of asthma among farm-reared children compared with those who are rural but not farm-reared. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):67-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.10.008>
19. Jimenes S, Martínez B, Hernández M, Munera A, Caraballo L. Análisis inmunogenético y antropológico de la población de San Basilio (Colombia). En: Martín-Municio A, García-Barreno P, editores. *Polimorfismo génico (HLA) en poblaciones hispanoamericanas.* España: Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; 1996.
20. Del-Castillo-Mathieu N. El léxico negro-africano de San Basilio de Palenque. *Thesaurus Bol Instit Caro Cuervo;* 1984;39(1-3):79-169.
21. Hooper R, Calvert J, Thompson RL, Deetlefs ME, Burney P. Urban/rural differences in diet and atopy in South Africa. *Allergy.* 2008;63(4):425-431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01627.x>
22. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax.* 2013;68(4):351-360. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202285>

23. Smith PK, Masilamani M, Li XM, Sampson HA. The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):429-437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.040>
24. Torres-Borrego J, Moreno-Solís G, Molina-Terán AB. Diet for the prevention of asthma and allergies in early childhood: Much ado about something. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40(4):244-252. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2011.12.006>
25. Rosenlund H, Kull I, Pershagen G, Wolk A, Wickman M, Bergström A. Fruit and vegetable consumption in relation to allergy: disease-related modification of consumption. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1219-1225. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.019>
26. Lucey JA. Raw Milk Consumption: Risks and benefits. *Nutr Today.* 2015;50(4):189-193. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/NT.0000000000000108>
27. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE. A significant but nonlinear relationship. *Allergy.* 2009;64(4):613-620. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01865.x>
28. Valderrama-Vergara JF. Encuesta nacional de parasitismo intestinal en población escolar Colombia, 2012-2014, Fase II. Colombia: MINSALUD/Universidad de Antioquía; 2013.
29. Buendía E, Zakzuk J, Mercado D, Alvarez A, Caraballo L. The IgE response to *Ascaris* molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-015-0058-z>
30. Kaufman B, Luna A, Kaushik S, Pan S, Bagiella E, Coley M. Skin pigmentation and vitamin D status: A single-center, cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):AB237. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.917>



## Frequency of skin reactivity to food allergens in allergic patients

## Frecuencia de reactividad cutánea hacia alérgenos alimentarios en pacientes alérgicos

Heriberto Camero-Martínez,<sup>1</sup> Aida Inés López-García,<sup>1</sup> Daniela Rivero-Yeverino,<sup>1</sup> Chrystopherson Gengyny Caballero-López,<sup>1</sup> Oswaldo Arana-Muñoz,<sup>1</sup> Sergio Papaqui-Tapia,<sup>1</sup> Isabel Cristina Rojas-Méndez,<sup>1</sup> Elizabeth Vázquez-Rojas<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** Food allergy is deemed to have a worldwide prevalence ranging from 2 to 10 %.

**Objective:** To determine the frequency of skin reactivity to food allergens by age groups.

**Methods:** Cross-sectional, descriptive, prolective, observational study. Patients aged from 2 to 64 years with symptoms consistent with allergic disease were included. Skin prick tests were carried out with food allergens. Frequencies and percentages were estimated.

**Results:** One-hundred and ninety-one patients were included, out of which 63.4% were females. Mean age was 22.5 years; 19.3 % showed positive skin reactivity to at least one food. Distribution by age group was as follows: preschool children 13.5 %, schoolchildren 24.3 %, adolescents 2.7 % and adults 59.5 %. Diagnoses included allergic rhinitis in 84.3 %, asthma in 19.4 %, urticaria in 14.1 % and atopic dermatitis in 8.4 %. Positive skin reactivity frequency distribution in descending order was: soybeans with 5.2 %, peach with 4.7 %, grapes, orange and apple with 3.6 %, nuts with 3.1 %, pineapple, avocado, tomato and tuna with 2.6 %.

**Conclusion:** The frequency of skin reactivity to food allergens was similar to that reported in the national and Latin American literature, but sensitization to each specific allergen varied for each age group.

**Keywords:** Food allergy; Skin prick tests

Este artículo debe citarse como: Camero-Martínez H, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López CG, Arana-Muñoz, Papaqui-Tapia S, Rojas-Méndez IC, Elizabeth Vázquez-Rojas E. Frecuencia de reactividad cutánea hacia alérgenos alimentarios en pacientes alérgicos. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):291-297

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Puebla, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Puebla, Puebla, México

Correspondencia: Heriberto Camero-Martínez.  
drcamero@hotmail.com

Recibido: 2017-05-15  
Aceptado: 2017-06-14

## Resumen

**Antecedentes:** Se considera que la alergia alimentaria tiene una prevalencia mundial de 2 a 10 %.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de reactividad cutánea hacia alérgenos alimentarios por grupos de edad.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo. Se incluyeron pacientes de 2 a 64 años de edad con cuadro compatible de enfermedad alérgica. Se efectuaron pruebas por punción cutánea con alérgenos alimentarios. Se estimaron frecuencias y porcentajes.

**Resultados:** Se incluyeron 191 pacientes, 63.4 % fue del sexo femenino. La edad promedio fue 22.5 años; 19.3 % mostró reactividad cutánea positiva al menos a un alimento. La distribución por grupo etario fue la siguiente: preescolares 13.5 %, escolares 24.3 %, adolescentes 2.7 % y adultos 59.5 %. Los diagnósticos fueron rinitis alérgica 84.3 %, asma 19.4 %, urticaria 14.1 % y dermatitis atópica 8.4 %. La distribución de la frecuencia de reactividad cutánea positiva en orden descendente fue 5.2 % a soya, 4.7 % a durazno, 3.6 % a uva, naranja y manzana, 3.1 % a nuez y 2.6 % a piña, aguacate, tomate y atún.

**Conclusión:** La frecuencia de reactividad cutánea para alérgenos alimentarios fue similar a la informada en la literatura nacional y latinoamericana, pero la sensibilización para cada alérgeno específico varió en cada grupo etario.

**Palabras clave:** Alergia alimentaria; Pruebas cutáneas por punción

## Abreviaturas y siglas

DBPCFC, reto doble ciego controlado con placebo

## Introducción

La alergia alimentaria se define como un efecto adverso a la salud provocado por una respuesta inmunológica específica que ocurre de forma reproducible con la exposición a un alimento determinado.<sup>1</sup>

En las últimas 2 décadas, la alergia alimentaria se ha convertido en un importante problema de salud pública que afecta a personas de todas las edades y en todas las regiones. Se considera que tiene una prevalencia mundial de 2 a 10 %, de 4 a 5 % en la población infantil y de 2 a 3 % en adultos. Se estima que aproximadamente 11 a 26 millones de la población europea sufre alergia a alimentos; en Asia se informa una prevalencia entre 1.2 y 6.5 %; en Estados Unidos afecta a 6 % de los niños menores de 5 años y de 3.5 a 4 % de la población adulta; en ese país, la alergia alimentaria es responsable de 30 000 episodios de anafilaxia y 100 muertes por año. En México se reporta una prevalencia de 1 % en los niños.<sup>2,3,4,5,6</sup>

Los alérgenos alimentarios son generalmente glucoproteínas con peso molecular que oscila entre 10 y 70 kDa; de estos, los más comunes en los lac-

tantes y los niños son la leche de vaca, huevo de gallina, cacahuete, frutos secos, soya y trigo, mientras que en los adultos son cacahuete, nueces, mariscos, frutas y verduras.<sup>7</sup>

De acuerdo con la distribución geográfica, en países europeos los alimentos más frecuentes que producen alergia son la leche de vaca, huevo, trigo, soya, cacahuete, frutos secos, pescado y mariscos.<sup>8</sup> En Estados Unidos existe una prevalencia similar para dichos alimentos.<sup>9</sup> En México, los alimentos más frecuentemente identificados mediante las pruebas cutáneas fueron queso, cacahuete, atún, frijol, chile y camarón; los resultados variaron según los diferentes grupos de edad.<sup>10</sup>

Conforme a su inmunopatología, la alergia alimentaria se divide en 3 categorías: reacciones mediadas por IgE, reacciones mediadas por células y reacciones mixtas, mediadas por IgE y células.<sup>1,4</sup> Las reacciones no mediadas por IgE incluyen los tipos II, III y IV según Gell y Coombs; respecto a las 2 primeras aún existe poca evidencia que desempeñen un papel significativo en los trastornos alérgicos a alimentos.



La hipersensibilidad tipo IV, o mediada por células, ha sido implicada en los trastornos en los que la aparición de los síntomas se produce varias horas después de la ingestión del alérgeno alimentario responsable.<sup>1,7</sup>

Los síntomas clínicos de alergia a los alimentos se presentan en una variedad de síndromes. Las manifestaciones cutáneas incluyen principalmente urticaria, angioedema y dermatitis atópica; las gastrointestinales, prurito de boca y labios, dolor abdominal, vómito, diarrea y estreñimiento; las respiratorias, rinorrea, prurito y constipación nasal, tos, sibilancias y disnea. Pueden aparecer entidades clínicas como reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica alérgica, gastroenteritis eosinofílica alérgica, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas, proctitis alérgica, síndrome de Heiner, asma y rinitis crónica. La anafilaxia es la manifestación generalizada más severa.<sup>1,4,7,11</sup>

El diagnóstico de alergia a los alimentos se basa en una historia clínica completa, en la que se incluye el diario de alimentos. Entre los métodos diagnósticos se encuentran las pruebas cutáneas por punción, determinación de IgE sérica específica a alimentos por diferentes métodos y la prueba de parche. La positividad de estos indica sensibilización a un alimento específico, sin embargo, no siempre se asocian con manifestaciones clínicas. El reto doble ciego controlado con placebo (DBPCFC) se considera el “estándar de oro” para el diagnóstico, sin embargo, genera riesgo de anafilaxia para el paciente, por lo que es preferible utilizar alternativas más seguras.<sup>11,12,13,14,15,16</sup>

La prueba cutánea es un elemento importante en el diagnóstico de alergia mediada por IgE; entre sus diversas ventajas se encuentra su simplicidad, rapidez para obtener resultados, bajo costo y alta sensibilidad, que por lo general es de 75 a 90 %.

Con la finalidad de actualizar o mantener el panel de alérgenos alimentarios para pruebas cutáneas y optimizar la calidad de atención médica del individuo alérgico, se propuso la realización del presente estudio, para determinar la frecuencia de reactividad cutánea para alérgenos alimentarios en los pacientes incidentes del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexos, con edades comprendidas entre 2 y 64 años, con cuadro clínico de enfermedad

alérgica, que acudieron por primera vez al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla en un periodo de 11 meses. Se realizaron pruebas cutáneas por punción con 35 alérgenos alimentarios (Allergomex<sup>®</sup>) considerando peso/volumen: uva, piña, naranja, limón, ciruela, papaya, melón, plátano, fresa, manzana, durazno, nuez, aguacate, tomate, papa, zanahoria, chícharo, cacahuete, frijol, soya, maíz, arroz, trigo, carnero, carne de puerco, carne de res, pollo, camarón, atún, clara de huevo, yema de huevo, chocolate y leche. Además, se utilizó histamina como control positivo y solución glicerina como control negativo.

Para la evaluación se utilizaron los criterios de la Guía mexicana de inmunoterapia. Se estimaron parámetros estadísticos descriptivos: frecuencias, porcentajes y mediciones de dispersión, como desviación estándar.

## Resultados

Se incluyeron 191 pacientes, de los cuales 63.4 % fue del sexo femenino. La edad promedio fue de 22.5 ± 17.6 años. El 19.3 % mostró reactividad cutánea positiva al menos a un alimento, de esta proporción 59.5 % era adulto, 24.3 % escolar, 13.5 % preescolar y 2.7 % adolescente (Figura 1).

Entre los diagnósticos encontramos rinitis alérgica en 84.3 %, asma en 19.4 %, urticaria en 14.1 % y dermatitis atópica en 8.4 %. La distribución de frecuencia de reactividad cutánea positiva en el grupo general de pacientes en orden descendente fue 5.2 % a soya, 4.7 % a durazno, 3.6 % a uva, naranja y manzana; 3.1 % a nuez y 2.6 % a piña, aguacate, tomate y atún; 2 % a leche, chocolate, maíz, papaya, limón, zanahoria y carnero; 1.6 % a clara de huevo, yema de huevo, trigo, melón y papa; 1 % a camarón, arroz y ciruela; 0.6 % a cacahuete, frijol y carne de puerco (Figura 2).

En los preescolares se encontraron como alimentos más frecuentes el durazno y la naranja; en los escolares, uva y aguacate; en los adolescentes, naranja, leche, melón y durazno; en los adultos, soya, manzana y nuez (Cuadro 1).

## Discusión

En la población de estudio, se encontraron manifestaciones respiratorias primordialmente de la vía aérea superior, seguidas de síntomas cutáneos, como se ha informado en la literatura nacional e internacional; los

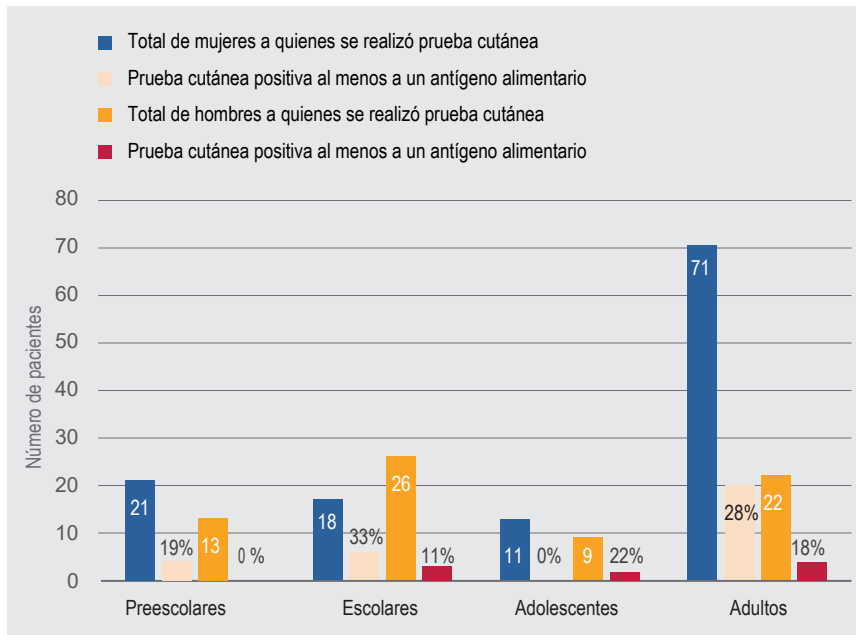


Figura 1. Porcentaje de reactividad cutánea al menos a un alérgeno alimentario por grupo etario y sexo.

adultos constituyeron el grupo más afectado.<sup>4,6,19,20,21</sup> En nuestra investigación, las mujeres representaron el mayor porcentaje con prueba cutánea positiva; hasta el momento no hay estudios que comparen la diferencia de reactividad cutánea entre los sexos.

La frecuencia de reactividad cutánea para alérgenos alimentarios es similar a la informada en la literatura nacional y Latinoamérica, sin embargo, hubo

variación en la sensibilización a alimentos específicos en los diferentes grupos de edad.<sup>10,19,20</sup> En los adultos, los alimentos de mayor prevalencia concordaron con los reportados en otras investigaciones.<sup>7,8,9,10,19</sup> En cuanto a los niños, destacó la alta prevalencia de reactividad para durazno, aguacate y piña, lo que contrasta con los hallazgos de otros estudios en los que se indica leche de vaca, huevo, cacahuate, y trigo.<sup>7,8,22</sup>

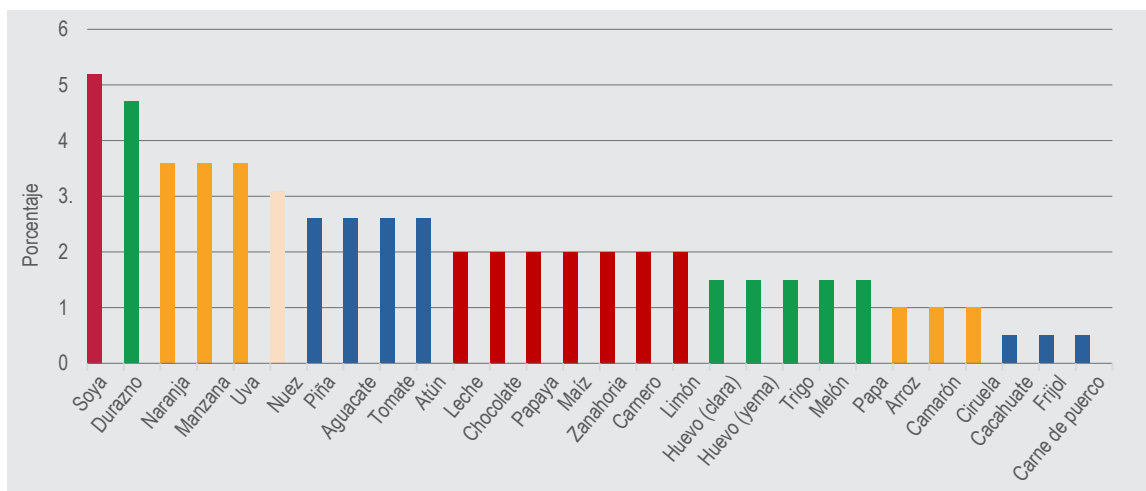


Figura 2. Principales alimentos positivos en las pruebas cutáneas del grupo general de pacientes.

**Cuadro 1.** Frecuencia de reactividad cutánea para alérgenos alimentarios por grupo etario

Grupo etario	Alimento	Frecuencia	Grupo etario	Alimento	Frecuencia
Preescolares	Durazno	5	Adolescentes	Naranja	2
	Naranja	3		Durazno	1
	Piña	1		Melón	1
	Limón	1		Leche	1
	Melón	1	Soya	9	
	Manzana	1	Manzana	5	
	Zanahoria	1	Nuez	5	
	Atún	1	Maíz	4	
	Yema	1	Carnero	4	
Escolares	Uva	3	Uva	4	
	Aguacate	3	Chocolate	4	
	Durazno	2	Tomate	3	
	Arroz	2	Zanahoria	3	
	Camarón	2	Papa	3	
	Piña	2	Atún	3	
	Papaya	2	Clara	3	
	Limón	2	Piña	2	
	Tomate	2	Aguacate	2	
	Leche	2	Ciruela	2	
	Naranja	1	Papaya	2	
	Melón	1	Trigo	2	
	Fresa	1	Pollo	2	
	Manzana	1	Yema	2	
	Nuez	1	Naranja	1	
	Soya	1	Limón	1	
	Trigo	1	Plátano	1	
	Atún	1	Durazno	1	
			Frijol	1	
			Puerco	1	
		Leche	1		
		Cacahuete	1		

Es probable que las diferencias en los hábitos alimentarios de cada región geográfica influyan en la sensibilización y, por lo tanto, en la frecuencia de la reactividad cutánea, lo cual por otra parte deberá ser evaluado regularmente en función de la optimi-

zación del abordaje diagnóstico terapéutico del paciente con cuadro clínico de alergia alimentaria.

De estos hallazgos podría derivarse la pertinencia de incluir a los alérgenos que en el presente análisis presentaron la mayor prevalencia.

## Referencias

1. Nowak-Wegrzyn A, Burks W, Sampson H. Reactions to Foods. En: Adkinson N, Bochner B, Burks A, Busse W, Holgate S, Lemanske R, et al. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. Volumen II. Octava edición. USA: Mosby; 2014. p. 1310-1335.
2. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Assa'ad A, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics*. 2011;128(5):955-965. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-0539>
3. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906-920. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.001>
4. Fiocchi A, Sampson HA, Bahna SL, Lack G. Food Allergy. En: Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, editores. *WAO White Book on Allergy*. USA: World Allergy Organization; 2013. p. 47-52.
5. Shek LP, Cabrera-Morales EA, Soh SE, Gerez I, Ng PZ, Yi FC, et al. A population-based questionnaire survey on the prevalence of peanut, tree nut and shellfish allergy in 2 Asian populations. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):324-331. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.003>
6. Rodríguez-Ortiz P, Muñoz-Mendoza D, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Herrera-Castro D, Vidaurri-Ojeda AC. Características epidemiológicas de pacientes con alergia a alimentos atendidos en el Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica de Monterrey. *Rev Alerg Mex*. 2009;56(6):185-191.
7. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, Oppenheimer J, Nicklas RA, Portnoy JM, et al. Food allergy: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3 Suppl 2):1-68.
8. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12423>
9. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594-602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.044>
10. González-Díaz S, Arias-Cruz A, Domínguez-Sansores LA, Galindo-Rodríguez G, Leal-Villareal L, Canseco-Villareal JI, et al. Sensibilización a alérgenos alimentarios en pacientes del Servicio de Alergia del Hospital Universitario de la UANL, Monterrey. *Med Univer*. 2013;15(59):59-63.
11. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307;quiz 308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.020>
12. Berin MC. Mechanisms of allergic sensitization to foods: bypassing immune tolerance pathways. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(1):1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2011.10.001>
13. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):76-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12333>
14. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(60):1-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.007>
15. Eigenmann PA, Jae-Won O, Beyer K. Diagnostic testing in the evaluation of food allergy. *Pediatr Clin N Am*. 2011;58(2):351-362. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2011.02.003>
16. Nolte H, Kowal K, DuBuske L. Overview of skin testing for allergic disease. Disponible en: <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?2/4/2113?source=HISTORY>

17. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>
18. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy; review, classification and diagnosis. *Allergol Int*. 2009;58(4):457-466. DOI: <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.09-RAI-0138>
19. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez MA, Domínguez-Silva MG, Mendoza-Hernández DA, Romero-Tapia SJ, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(1):28-40. Disponible en: [revistasmedicasmexicanas.com.mx/nieto/Alergia/2015/ene-mar/art.original\\_perfil.pdf](http://revistasmedicasmexicanas.com.mx/nieto/Alergia/2015/ene-mar/art.original_perfil.pdf)
20. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):185-195. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.07.001>
21. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Camacho-Peña AS, González-García E, Morales-Romero J. Food hypersensitivity in Mexican adults at 18 to 50 years of age: A questionnaire survey. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(6):511-516. DOI: <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2014.6.6.511>
22. Maya-Epelstein J, Rosas-Vargas MA, Del-Río-Navarro B. Frecuencia de sensibilización a alimentos por pruebas cutáneas de prick-to-prick de parche en niños con enfermedades alérgicas. *Rev Alerg Mex*. 2012;59(3):123-130.



## ARIA 2016 executive summary: Integrated care pathways for predictive medicine throughout the life cycle in Argentina

### Resumen ejecutivo de ARIA 2016: vías integradas de atención para la medicina predictiva a lo largo del ciclo de vida en Argentina

Juan Carlos Ivancevich,<sup>1</sup> Hugo Neffen,<sup>2</sup> Mario E. Zernotti,<sup>3</sup> Estrella Asayag,<sup>4</sup> Ariel Blua,<sup>5</sup> Alberto Cicerán,<sup>6</sup> Edgardo J. Jares,<sup>7</sup> Alberto J. Lavrut,<sup>8</sup> Jorge F. Máspero,<sup>9</sup> Ioana Agache,<sup>10</sup> Claus Bachert,<sup>11</sup> Anna Bedbrook,<sup>12</sup> Giorgio W. Canonica,<sup>13</sup> Thomas B. Casale,<sup>14</sup> Álvaro A. Cruz,<sup>15</sup> Wytse J. Fokkens,<sup>16</sup> Peter W. Hellings,<sup>17</sup> Boleslaw Samolinski,<sup>18</sup> Jean Bousquet<sup>19</sup>

#### Abstract

The ARIA initiative was started during a World Health Organization workshop in 1999. The initial goals were to propose a new classification for allergic rhinitis, to promote the concept of multi-morbidity in asthma and rhinitis and to develop guidelines with stakeholders for world-wide use. ARIA is now focused on the implementation of emerging technologies for individualized and predictive medicine. MASK: MACVIA-Aria Sentinel Network uses mobile technology to develop care pathways that enable management by a multidisciplinary group or by patients themselves. An App for iOS and Android uses a visual analogue scale to assess symptom control and work productivity, as well as a clinical decision support system; it is associated with an interoperable tablet for health professionals. The escalation strategy uses recommendations of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing. The aim of ARIA's new approach is to provide an active and healthy life to people affected by rhinitis, regardless of age, gender or socioeconomic status, in order to reduce social and health inequalities caused by the disease.

**Keywords:** ARIA initiative; Rhinitis; ICT; EIP on AHA; Mobile technology; Airways ICPs

Este artículo debe citarse como: Ivancevich JC, Neffen H, Zernotti ME, Asayag E, Blua A, Cicerán A, Jares EJ, Lavrut AJ, Máspero JF, Agache I, Bachert C, Bedbrook A, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Fokkens WJ, Hellings PW, Samolinski B, Bousquet J. Resumen ejecutivo de ARIA 2016: vías integradas de atención para la medicina predictiva a lo largo del ciclo de vida en Argentina. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):298-308

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Centro de Alergia, Inmunología y Enfermedades Respiratorias. Santa Fe, Argentina

<sup>3</sup>Sanatorio Allende, Departamento de Otorrinolaringología. Córdoba, Argentina

<sup>4</sup>Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología. Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup>Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Buenos Aires, Argentina

<sup>6</sup>Federación Argentina de Sociedades de Otorrinolaringología. Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup>Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. Buenos Aires, Argentina

<sup>8</sup>Hospital General de Niños Pedro de Elizalde-Casa Cuna, Unidad de Alergia. Buenos Aires, Argentina

<sup>9</sup>Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Buenos Aires, Argentina

<sup>10</sup>Universidad de Transilvania, Facultad de Medicina, Departamento de Alergia e Inmunología Clínica. Brasov, Rumanía

<sup>11</sup>Hospital Universitario de Ghent, Departamento de Otorrinolaringología, Laboratorio de Investigación de Vías Aéreas Superiores. Ghent, Bélgica



## Resumen

La iniciativa ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma) se inició durante un taller de la Organización Mundial de la Salud en 1999. Los objetivos iniciales fueron proponer una nueva clasificación de rinitis alérgica, promover el concepto de multimorbilidad en asma y rinitis y desarrollar guías con todas las partes interesadas para su uso en todos los países y poblaciones. ARIA, difundida e implementada en más de 70 naciones, ahora se centra en la implementación de tecnologías emergentes para la medicina individualizada y predictiva. MASK (MACVIA [Contre les Maladies Chroniques pour un Vieillissement Actif] Aria Sentinel Network) utiliza la tecnología móvil para desarrollar vías de atención que permitan el manejo de la rinitis y del asma por un grupo multidisciplinario o por los propios pacientes. Una aplicación (app) para iOS y Android está disponible en 20 países y 15 idiomas; utiliza una escala analógica visual para evaluar el control de los síntomas y la productividad del trabajo, así como un sistema de apoyo para las decisiones clínicas. Se asocia con una tabla interoperable (que permite intercambiar información) para médicos y otros profesionales de la salud. La estrategia de escalamiento utiliza las recomendaciones de la Asociación Europea de Innovación para el Envejecimiento Activo y Saludable. El objetivo del nuevo enfoque ARIA es proporcionar una vida activa y saludable a las personas afectadas por la rinitis, cualquiera que sea su edad, sexo o condición socioeconómica, con el fin de reducir las desigualdades sociales y de salud causadas por la enfermedad.

**Palabras clave:** Iniciativa ARIA; Rinitis; Tecnologías de la Información y la Comunicación; Asociación Europea de Innovación para un Envejecimiento Activo y Saludable; Tecnología móvil; Vías de atención integradas para las enfermedades de las vías respiratorias

<sup>12</sup>Maladies Chroniques pour un Vieillissement Actif en Languedoc-Roussillon (MACVIA-LR). Montpellier, Francia

<sup>13</sup>Hospital Universitario Humanitas, División Clínica de Medicina Personalizada en Asma y Alergia. Rozzano, Milán, Italia

<sup>14</sup>Universidad de Florida del Sur, División de Alergia e Inmunología. Tampa, Estados Unidos

<sup>15</sup>Universidad Federal de Bahía, ProAR-Núcleo de Excelencia en Asma. Salvador, Brasil

<sup>16</sup>Centro Académico Nacional, Departamento de Otorrinolaringología. Amsterdam, Países Bajos

<sup>17</sup>Hospital Universitario de Leuven, División Clínica de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello. Leuven, Bélgica

<sup>18</sup>Universidad Médica de Varsovia, Departamento de Prevención de Peligros Ambientales y Alergología. Varsovia, Polonia

<sup>19</sup>Maladies Chroniques pour un Vieillissement Actif en Languedoc-Roussillon (MACVIA-LR). Montpellier, Francia

Correspondencia: Juan Carlos Ivancevich. ivancev@gmail.com

Recibido: 2017-06-18

Aceptado: 2017-06-30

## Abreviaturas y siglas

Airways ICPs, vías de atención integradas para las enfermedades de las vías respiratorias

ARIA, Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma

CDSS, Sistema de Apoyo a la Decisión Clínica

DG, Dirección General

ECA, Ensayo controlado aleatorizado

EIP sobre AHA, Asociación Europea de Innovación para un Envejecimiento Activo y Saludable

EVA, Escala analógica visual

FP, Programa Marco

GARD, Alianza Global de la OMS contra las Enfermedades Respiratorias Crónicas

GRADE, Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation

HCP, Profesional de la salud

ICP, vía de atención integrada

MACVIA-LR, Maladies Chroniques pour un Vieillissement Actif en Languedoc-Roussillon

MASK, MACVIA-ARIA Sentinel Network

MeDALL, Mecanismos de Desarrollo de la Alergia

NCD, Enfermedades no transmisibles

RQLQ, Cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis

SCUAD, Enfermedad crónica grave de las vías respiratorias

## Introducción

Los pacientes, los clínicos y otros profesionales de la salud se enfrentan con diversas opciones de tratamiento para el manejo de la rinitis alérgica, lo que contribuye a una considerable variabilidad en la práctica clínica y los pacientes a menudo expresan su insatisfacción con su tratamiento. La iniciativa ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma) comenzó durante un taller de la Organización Mundial de la Salud en 1999 y fue publicada en 2001. Su objetivo fue proporcionar una guía para el diagnóstico y tratamiento de la multimorbilidad de la rinitis alérgica y el asma.<sup>1,2</sup> En 2008, ARIA se actualizó utilizando el mismo sistema de recomendaciones.<sup>1,3</sup> En su revisión de 2010, ARIA se constituyó en la primera guía de enfermedades respiratorias crónicas en adoptar el enfoque GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation), metodología avanzada de evaluación de evidencias.<sup>4,5</sup>

ARIA, difundida e implementada en más de 70 países,<sup>6</sup> actualmente se centra en la implementación de tecnologías emergentes para la medicina individualizada y predictiva. MASK (MACVIA [Contre les MALadies Chroniques pour un Vieillessement Actif]-ARIA Sentinel Network) utiliza la tecnología móvil para desarrollar vías de atención que permitan el manejo de la rinitis y el asma por un grupo multidisciplinario o por los propios pacientes.<sup>7,8</sup>

El objetivo del nuevo enfoque ARIA es proporcionar una vida activa y saludable a las personas afectadas por rinitis durante todo su ciclo vital, independientemente de su sexo o condición socioeconómica, con el fin de reducir las inequidades de la salud y sociales causadas por la enfermedad.

## Vías de atención integradas para las enfermedades respiratorias: Airways ICPs. La agenda política de ARIA 2016

En 2012, la Comisión Europea lanzó la Asociación Europea para la Innovación en Envejecimiento Activo y Saludable (EIP en AHA, DG Santé y DG CONNECT). El objetivo era mejorar la competitividad de la Unión Europea y afrontar los desafíos sociales del envejecimiento mediante la investigación y la innovación.<sup>9</sup> El Plan de Acción B3 está dedicado a la ampliación y replicación de modelos exitosos e innovadores de atención integral para las enfermedades crónicas en pacientes de edad avanzada; para ello se

utilizaron enfermedades respiratorias crónicas como proyecto piloto.

Airways ICPs (Vías integradas de atención para las enfermedades respiratorias) es la herramienta de implementación del proyecto; su principal actividad es el desarrollo de vías de atención multisectoriales para la rinitis, el asma y sus múltiples morbilidades, mediante tecnologías emergentes en medicina predictiva a lo largo del ciclo de vida del paciente.<sup>7,8,10</sup> El objetivo es reducir la carga crónica de las enfermedades respiratorias, la mortalidad y la multimorbilidad, manteniendo al mismo tiempo la calidad de vida.<sup>7,11</sup> El plan de acción de Airways ICPs se ha implementado y ampliado a escala mundial.<sup>12</sup> Además, Airways ICPs es un proyecto de demostración de la Alianza Global contra las Enfermedades Respiratorias Crónicas de la Organización Mundial de la Salud (GARD) (Figura 1). ARIA 2016 es un componente importante de Airways ICPs.<sup>13</sup>

## De las guías a las vías de atención integradas: MACVIA-ARIA Sentinel Network (MASK)

Aun cuando la rinitis alérgica afecta negativamente la vida social, escolar y productividad laboral,<sup>3</sup> un gran número de pacientes con rinitis alérgica autocontrolan su enfermedad y se autorrecetan debido al acceso a numerosos medicamentos de venta libre,<sup>14,15,16,17</sup> la mayoría de los pacientes que consultan a los médicos generalistas o especialistas padecen una rinitis moderada a grave.<sup>18,19,20</sup> Además, los pacientes también pueden optar por la medicina alternativa o la inmunoterapia alérgica específica.<sup>21</sup> Es por ello que las vías de atención integradas (ICPs) deberían considerar un enfoque multidisciplinario que incluya el automanejo, como fuera propuesto por Airways ICPs (Figura 2).

Las ICPs son planes multidisciplinarios estructurados que detallan pasos clave en el cuidado del paciente. Promueven la adaptación de las guías a protocolos locales y su consecuente aplicación en la práctica clínica. Las ICPs se diferencian de las guías de práctica clínica en que son utilizadas por un equipo multidisciplinario y se enfocan en la calidad y coordinación de la atención; necesitan tener un mecanismo para registrar las variaciones o desviaciones en el plan de tratamiento.

En las recomendaciones de ARIA, las variaciones o desviaciones en el plan de tratamiento deben ser evaluadas. La gravedad de la enfermedad está asociada con varios efectos sobre la sa-

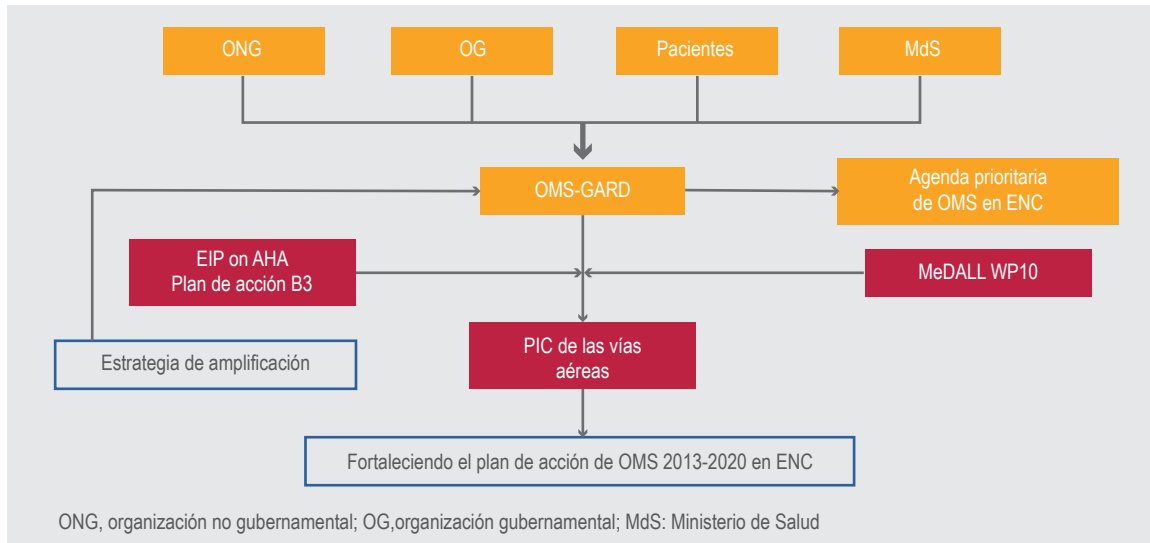


Figura 1. Pasos de tratamiento integrado de las vías aéreas: interacciones entre la Unión Europea y la Organización Mundial de la Salud.<sup>11</sup>

lud, incluyendo la calidad de vida.<sup>18,19,20</sup> La clasificación de rinitis (intermitente/grave-persistente) es un indicador importante de la multimorbilidad del asma (solo en algunos estudios),<sup>22</sup> así como de la duración y eficacia del tratamiento de la rinitis alérgica.<sup>23</sup> Sin embargo, la mayoría de los pacientes recibe combinaciones de antihistamínicos orales y corticoides nasales, las cuales no están suficientemente evaluadas en guías que usen una metodología apropiada.<sup>24</sup>

### Enfoque simple para evaluar el control de la rinitis alérgica

ARIA condujo el cambio de gravedad de los síntomas al control de la enfermedad en rinitis alérgica como guía de las decisiones terapéuticas e incluyó una escala visual analógica (EVA) como un lenguaje común validado del control de la rinitis alérgica, categorizando el control mediante puntos de corte en la EVA. Incorporó la EVA en una aplicación interactiva para pacientes (Diario de alergia ARIA) y profesionales de la salud (Diario de alergia complementario ARIA)<sup>8,25,26</sup> que integra todos los datos en las IPCs,<sup>25</sup> y desarrolló un sistema de apoyo para decisiones clínicas.

Los síntomas de la rinitis alérgica tienen una variación diaria y se necesita un régimen terapéuti-

co personalizado a través del tiempo. Los pacientes, cuidadores o profesionales de la salud deben utilizar un sistema de puntuación de síntomas simple rápidamente sensible a los cambios. MACVIA-ARIA ha desarrollado un algoritmo basado en una EVA simple llamada ARIA CDSS (Sistema de Soporte de Decisión Clínica ARIA), que utiliza una puntuación para guiar las decisiones respecto al tratamiento.<sup>27</sup>

### Herramientas de MASK: Diario de alergia y Diario de alergia complementario

El Diario de alergia ARIA se encuentra disponible en forma gratuita para pacientes de Australia, Brasil, Canadá, México, Suiza y 15 países de la Unión Europea, en 15 idiomas (adaptado culturalmente y compatible legalmente). Las aplicaciones complementarias para los profesionales de la salud también están disponibles sin costo.<sup>26</sup>

### Cuestionarios

Al registrarse, los usuarios del Diario de alergia ARIA completan cuestionarios simples sobre asma, rinitis y el impacto de la enfermedad (globalmente, en el trabajo, en la escuela, en las actividades diarias y en el sueño) (Cuadro 1). El estudio piloto, que incluye alrededor de 5000 usuarios (9 % mayores de 60 años), indica que estas preguntas son fáciles

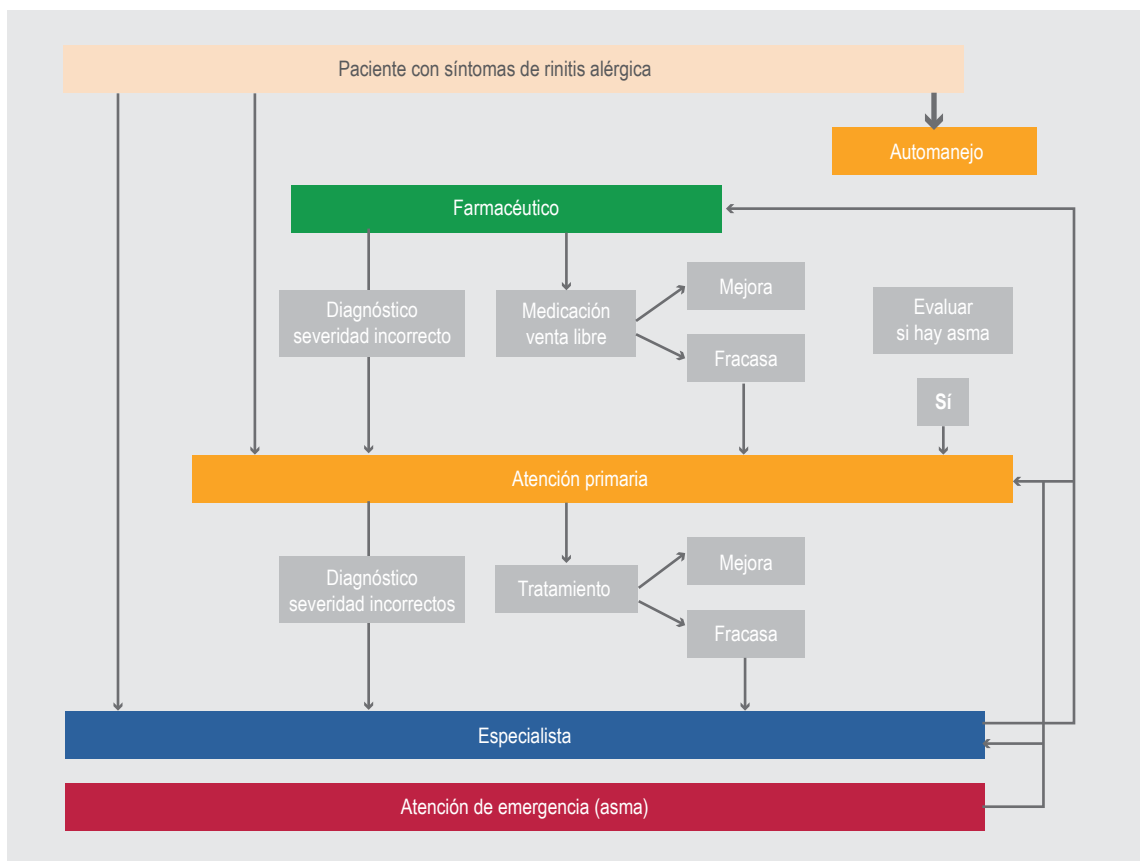


Figura 2. Sendero de cuidado multisectorial para la rinitis alérgica.<sup>25</sup>

de responder y pueden ayudar a estratificar a los pacientes con rinitis.<sup>28</sup>

Además, se aplican 2 cuestionarios específicos cada semana para evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida (EQ-5D)<sup>29</sup> y la productividad en el trabajo (WPAI-AS).<sup>30</sup>

#### Tratamientos recibidos

Una lista de todos los tratamientos disponibles para el asma, la conjuntivitis y la rinitis está incluida en el Diario de alergia ARIA y los usuarios seleccionan el o los tratamientos que están tomando. Pueden seleccionar múltiples tratamientos y actualizar la información cuando hay cambios al respecto (Figura 3).

La lista se ha personalizado para los 20 países en los que está disponible el Diario de alergia ARIA. También se solicita información sobre la inmunoterapia específica con alérgenos el día del primer uso.

#### EVA diarias

Los usuarios geolocalizados evalúan su control diario de los síntomas a través de la funcionalidad de la pantalla táctil en su teléfono inteligente después de contestar 5 EVA consecutivas (síntomas globales debido a enfermedades alérgicas, rinitis, conjuntivitis, asma y productividad laboral) (Figura 4).

#### Sistema de apoyo para las decisiones clínicas

La MASK CDSS se incorpora a una aplicación para los profesionales de la salud (Diario complementario de alergia ARIA). Se trata de un algoritmo basado en una EVA para orientar a los médicos en la selección de los medicamentos para los pacientes con rinitis alérgica y a estratificar la gravedad de la enfermedad.<sup>27</sup> Utiliza un enfoque simple de aumento/disminución individualizado de la farmacoterapia.

## Nuevos conceptos en multimorbilidad. Estratificación de pacientes con alergia o asma grave

A pesar de los grandes avances en la comprensión de la rinitis alérgica, los tratamientos no son eficaces en todos los pacientes.<sup>31</sup> La intención es proporcionar intervenciones terapéuticas más efectivas adaptadas al individuo mediante la estratificación del paciente con MASK.

Los estudios de cohorte a largo plazo desde el nacimiento son esenciales para comprender el curso de la historia natural de las enfermedades alérgicas (incluidos el asma y la rinitis) a lo largo de la vida y la compleja interacción entre los genes y el medio ambiente.<sup>32</sup> BAMSE (Barn Allergi Miljö Stockholm Epidemiologi Projektet)<sup>33</sup> y MEDALL (Mechanisms of the Development of Allergy)<sup>34</sup> identificaron un fenotipo de alergia raro pero

### Cuadro 1. Cuestionario inicial

P1: Yo tengo rinitis: Sí/No

P2: Yo tengo asma: Sí/No

P3: Mis síntomas (marcar)

- Rinorrea
- Prurito nasal
- Estornudos
- Congestión (nariz tapada)
- Ojos rojos
- Picazón ocular
- Lagrimeo (ojos llorosos)

P4: Cómo me afectan mis síntomas (marcar)

- Afectan mi sueño
- Restringen (limitan) mis actividades diarias
- Restringen (limitan) mi participación en la escuela o en el trabajo
- Son problemáticos

P5: Medicaciones

P6: ¿Recibe actualmente inmunoterapia (una pequeña dosis de la sustancia a la que es alérgico, usualmente administrada como inyección o colocada bajo su lengua)? Sí/No

Si la respuesta es Sí, contestar P7 y P8

P7: ¿Cual alergia (alérgeno)?

- Pólenes de pastos
- Pólenes de malezas
- Pólenes de árboles
- Otro polen
- Ácaros del polvo
- Animales
- No lo sé
- Agregue cualquier otra alergia

P8: ¿Cómo recibe su tratamiento?

- Inyecciones
- Tabletas sublinguales
- Gotas sublinguales
- Aerosol sublingual
- Otras

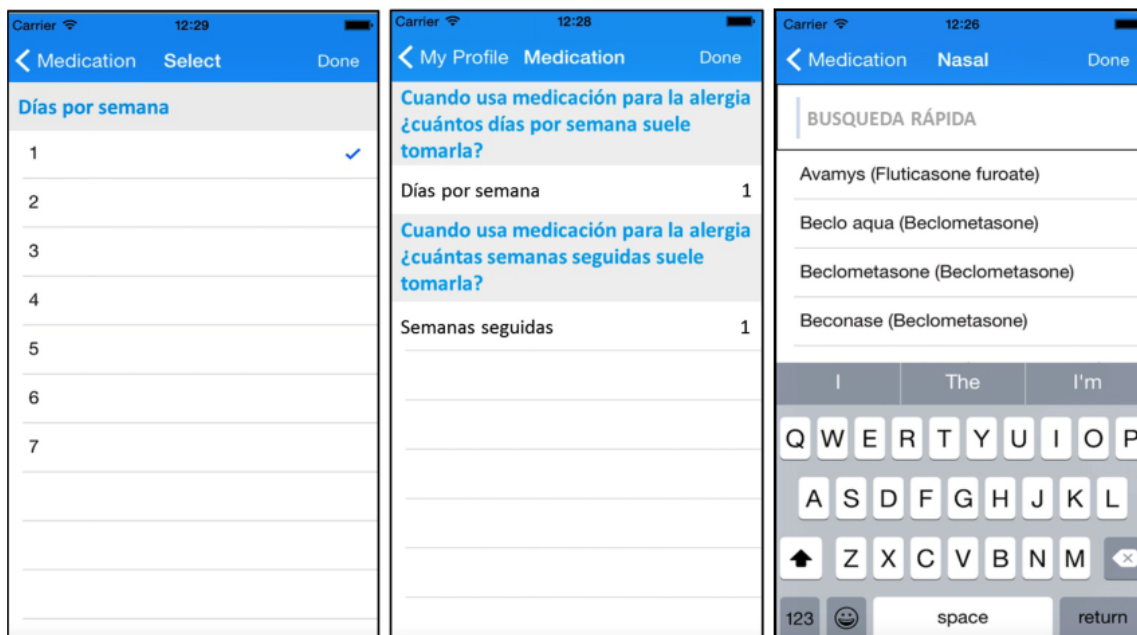


Figura 3. Pantallas sobre medicación.

grave: fenotipo polisensibilizado-multimórbido, confirmado en cohortes de niños y adultos.<sup>35,36,37,38</sup> Estas investigaciones confirman que los sujetos polisensibilizados y multimórbidos tienen una frecuencia muy alta de síntomas alérgicos, síntomas persistentes a lo largo del tiempo, síntomas más graves de asma o rinitis y niveles más altos de IgE total y específica.

Tomados en conjunto, estos resultados indican que los pacientes asmáticos no pueden ser manejados apropiadamente sin considerar la multimorbilidad de la rinitis y que los problemas nasales (rinitis o rinosinusitis) son importantes en numerosos pacientes asmáticos no controlados.<sup>39,40</sup>

### La multimorbilidad alérgica en los adultos mayores

La esperada ola epidémica de asma y rinitis en los adultos mayores es un problema insuficientemente reconocido. Los adultos mayores con asma y rinitis tienen síntomas y necesidades de tratamiento específicos. Estos pacientes también sufren de multimorbilidad y se reportan altas tasas de polifarmacia. Las vías de atención integradas para la rinitis y el asma deben cubrir todo el ciclo de vida.

### La estrategia de amplificación en Argentina

Existe una necesidad urgente de implementar estrategias de amplificación con la finalidad de evitar la fragmentación, mejorar la prestación de asistencia sanitaria, acelerar la implementación de buenas prácticas con base en historias exitosas de costo/efectividad y cumplir con los objetivos de la EIP sobre AHA.<sup>9</sup> Esta estrategia ya se ha aplicado al plan de acción de las enfermedades respiratorias crónicas.<sup>12</sup> En Argentina se está instrumentando una estrategia de escalamiento en 3 niveles, con un nivel general que los articula:

- *Primer nivel:* incorporación de la temática de ARIA y el manejo de guías de diagnóstico y tratamiento específicas en los programas de las carreras de especialización. Esta acción debería implementarse al menos en neumología, alergología y otorrinolaringología, mediante un acuerdo con las autoridades de la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria, para que en las carreras se incluyan estos temas.
- *Segundo nivel:* firmar convenios con las sociedades nacionales de las especialidades generales,



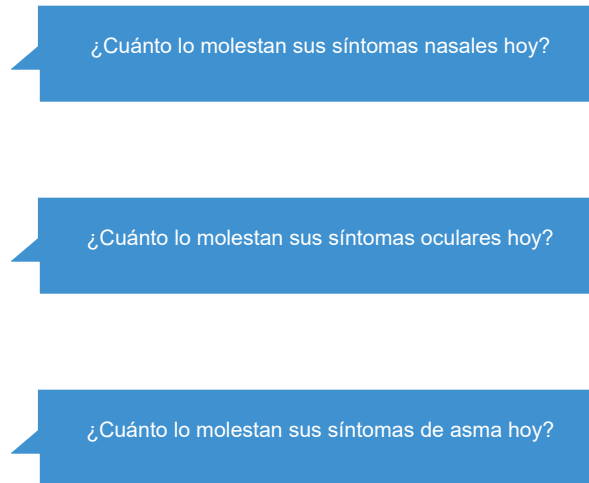


Figura 4. Pantallas sobre escalas visuales analógicas diarias.

como la Sociedad Argentina de Medicina Interna y la Sociedad Argentina de Pediatría, para que en sus respectivos congresos, simposios o jornadas se incorporen temas de alergia y medicina respiratoria y se divulguen las guías y su implementación.

- *Tercer nivel:* acuerdos con las sociedades nacionales de especialistas: Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria y Federación Argentina de Sociedades de Otorrinolaringología, para tener espacios de divulgación de la guía y capacitación específica sobre técnicas diagnósticas en alergia, exámenes de función respiratoria, evaluación endoscópica de la vía aérea superior, etcétera.
- *Nivel general:* en los 3 niveles anteriores incorporar las apps Diario de la alergia ARIA y Diario de alergia complementario ARIA, a fin de adies-

trar a los colegas, para que a su vez preparen a los pacientes en el manejo de la aplicación.

### Conclusión

ARIA ha evolucionado desde una guía rigurosamente desarrollada a una estrategia de implementación basada en la tecnología móvil para proporcionar una vida activa y saludable a las personas afectadas por la rinitis, cualquiera que sea su edad, sexo o condición socioeconómica, con el objetivo de reducir las desigualdades sociales y de salud que se producen en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad tan común.

### Financiamiento

ARIA 2016 recibió financiamiento del Portal de Referencia de Innovación Europea sobre el Envejecimiento Activo y Saludable, MACVIA-Francia, Fondo de Desarrollo y Estructuras de la Unión Europea Languedoc-Roussillon.

### Referencias

1. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines. *BMJ*. 1999;318(7183):593-596. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7183.593>
2. Bousquet J, Van-Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(Suppl 5):147-334. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.118891>

3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
4. 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>
5. Padjas A, Kehar R, Aleem S, Mejza F, Bousquet J, Schünemann HJ, et al. Methodological rigor and reporting of clinical practice guidelines in patients with allergic rhinitis: QuGAR study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):777-783. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.029>
6. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049-1062. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.053>
7. Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agusti A, Alonso A, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J*. 2014;44(2):304-323. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00014614>
8. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy*. 2016;6(1):47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-016-0137-4>
9. Bousquet J, Michel J, Standberg T, Crooks G, Iakovidis I, Iglesia M. The European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing: the European geriatric medicine introduces the EIP on AHA column. *Eur Geriatr Med*. 2014;5(6):361-362. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2014.09.010>
10. Bousquet J, Anto JM, Berkouk K, Gergen P, Antunes JP, Augé P, et al. Developmental determinants in non-communicable chronic diseases and ageing. *Thorax*. 2015;70(6):595-597. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206304>
11. Bousquet J, Barbara C, Bateman E, Bel E, Bewick M, Chavannes NH, et al. AIRWAYS-ICPs (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing) from concept to implementation. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1028-1033. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01856-2015>
12. Bousquet J, Farrell J, Crooks G, Hellings P, Bel EH, Bewick M, et al. Scaling up strategies of the chronic respiratory disease programme of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (Action Plan B3: Area 5). *Clin Transl Allergy*. 2016;6(1):29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-016-0116-9>
13. Bousquet J, Bewick M, Cano A, Eklund P, Fico G, Goswami N, et al. Building bridges for innovation in ageing: Synergies between Action Groups of the EIP on AHA. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(1):92-104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-016-0803-1>
14. Kuehl BL, Abdounour S, O'Dell M, Kyle TK. Understanding the role of the healthcare professional in patient self-management of allergic rhinitis. *SAGE Open Med*. 2015;3:2050312115595822. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2050312115595822>
15. Bond C, Bonini S, Bousquet H, Bousquet J, Canonica GW, Howarth P, et al. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *Allergy*. 2004;59(4):373-387. Disponible en: [http://www.progetto-aria.it/materiale/aria\\_in\\_the\\_pharmacy.pdf](http://www.progetto-aria.it/materiale/aria_in_the_pharmacy.pdf)
16. Canonica GW, Triggiani M, Senna G. 360 degree perspective on allergic rhinitis management in Italy: A survey of GPs, pharmacists and patients. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4629286/>
17. Meltzer EO, Farrar JR, Sennett C. Findings from an online survey assessing the burden and management of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in US patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):779-789. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.010>
18. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Léger D, Rugina M, Pribil C, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(6):728-732. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02274.x>

19. Bousquet PJ, Devillier P, Tadmouri A, Mesbah K, Demoly P, Bousquet J. Clinical relevance of cluster analysis in phenotyping allergic rhinitis in a real-life study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(3):231-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000381339>
20. Del-Cuvillo A, Montoro J, Bartra J, Valero A, Ferrer M, Jauregui I, et al. Validation of ARIA duration and severity classifications in Spanish allergic rhinitis patients-The ADRIAL cohort study. *Rhinology.* 2010;48(2):201-205. DOI: <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin09.099>
21. Calderon MA, Demoly P, Casale T, Akdis CA, Bachert C, Bewick M, et al. Allergy immunotherapy across the life cycle to promote active and healthy ageing: from research to policies: An AIRWAYS Integrated Care Pathways (ICPs) programme item (Action Plan B3 of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing) and the Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD), a World Health Organization GARD research demonstration project. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-016-0131-x>
22. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy.* 2007;62 Suppl 84:1-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01551.x>
23. Bousquet PJ, Devillier P, Tadmouri A, Mesbah K, Demoly P, Bousquet J. Clinical relevance of cluster analysis in phenotyping allergic rhinitis in a real-life study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(3):231-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000381339>
24. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in allergic rhinitis: Agency for healthcare research and quality or anchor-based thresholds. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):682-688. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.02.006>
25. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): The new generation guideline implementation. *Allergy.* 2015;70(11):1372-1392. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12686>
26. Bourret R, Bousquet J, Mercier J, Camuzat T, Bedbrook A, Demoly P, et al. MASK-rhinitis, a single tool for integrated care pathways in allergic rhinitis. *World Hosp Health Serv.* 2015;51(3):36-39.
27. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):367-374. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.025>
28. Bousquet J, Caimmi D, Bedbrook A, Bewick M, Hellings P, Devillier P, et al. Pilot study of mobile phone technology in allergic rhinitis in European countries: the MASK-rhinitis study. *Allergy.* 2017;72(6):857-865. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13125>
29. König HH, Bernert S, Angermeyer MC, Matschinger H, Martinez M, Vilagut G, et al. Comparison of population health status in six European countries: Results of a representative survey using the EQ-5D questionnaire. *Med Care.* 2009;47(2):255-261. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0b013e318184759e>
30. Blanc PD, Trupin L, Eisner M, Earnest G, Katz PP, Israel L, et al. The work impact of asthma and rhinitis: findings from a population-based survey. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(6):610-618. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00349-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00349-8)
31. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):428-433. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.027>
32. Bousquet J, Anto J, Sunyer J, Nieuwenhuisen M, Vrijheid M, Keil T, et al. Pooling birth cohorts in allergy and asthma: European Union-funded initiatives-a MeDALL, CHICOS, ENRIECO, and GA(2)LEN joint paper. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(1):1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000343018>
33. Westman M, Lupinek C, Bousquet J, Andersson N, Pahr S, Baar A, et al. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1199-1206. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.042>
34. Bousquet J, Anto JM, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momas I, et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: The MeDALL success story: Mechanisms of the Development of

- ALLergy; EU FP7-CP-IP; Project No: 261357; 2010-2015. *Allergy*. 2016;71(11):1513-1525. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12880>
35. Burte E, Bousquet J, Varraso R, Gormand F, Just J, Matran R, et al. Characterization of rhinitis according to the asthma status in adults using an unsupervised approach in the EGEA Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136191. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136191>
  36. Siroux V, Lupinek C, Resch Y, Curin M, Just J, Keil T, et al. Specific IgE and IgG measured by the MeDALL allergen-chip depend on allergen and route of exposure: The EGEA study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):643-654. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.023>
  37. Just J, Elegbede CF, Deschildre A, Bousquet J, Moneret-Vautrin DA, Crepet A, et al. Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(12):1596-1604. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12791>
  38. Zoratti EM, Krouse RZ, Babineau DC, Pongracic JA, O'Connor GT, Wood RA, et al. Asthma phenotypes in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1016-1029. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.061>
  39. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):73-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.111593>
  40. Ten-Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De-Bruïne FT, Van-Buchem MA, Sterk PJ, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):621-626. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2002.122458>



## Is it possible for chronic urticaria diagnostic approach to be simplified? A clinical data checklist

### ¿Es posible simplificar el abordaje diagnóstico de urticaria crónica? Una lista de verificación de información clínica

Iván Chérrez-Ojeda,<sup>1,2</sup> Karla Robles-Velasco,<sup>1</sup> Pamela Bedoya-Riofrio,<sup>1</sup> Peter Schmid-Grendelmeier,<sup>4</sup> Sofía Chérrez,<sup>2,3</sup> Florian Colbatzky,<sup>3</sup> Ricardo Cardona,<sup>5</sup> Pedro Barberan-Torres,<sup>1</sup> Erick Calero,<sup>1,2</sup> Juan Carlos Calderón,<sup>2</sup> José I. Larco,<sup>6</sup> Annia Chérrez<sup>7</sup>

#### Abstract

**Background:** Existing clinical guidelines do not offer an efficient alternative for the collection of data on relevant clinical traits during history and physical of the patient with chronic urticaria.

**Objective:** Our aim was to provide a clinical data checklist together with its guide to allow for thorough information to be obtained and for a physical exam that identifies the main features and triggering factors of the disease to be carried out.

**Methods:** A search was conducted for relevant literature on chronic urticaria in Medline, the Cochrane library and PubMed.

**Results:** We developed an easy-to-use clinical data checklist with its corresponding clinical guide, comprised by 42 items based on two components: essential clues for history taking and chronic urticaria diagnosis (typical symptoms according to subgroups, etiology and laboratory results). Some components are the time of disease onset, wheals' duration, shape, size, color and distribution, associated angioedema, atopy, triggering factors and others.

**Conclusions:** The clinical data checklist and its guide constitute a tool to focus, guide and save time in medical consultation, with the main purpose to aid physicians in providing better diagnosis and management of the disease.

**Keywords:** Chronic urticaria; Clinical guidelines; Medical record

Este artículo debe citarse como: Chérrez-Ojeda I, Robles-Velasco K, Bedoya-Riofrio P, Schmid-Grendelmeier P, Chérrez S, Colbatzky F, Cardona R, Barberan-Torres P, Calero E, Calderón JC, Larco J, Chérrez A. ¿Es posible simplificar el abordaje diagnóstico de urticaria crónica? Una lista de verificación de información clínica. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):309-326

<sup>1</sup>Universidad Espíritu Santo. Samborondón, Ecuador

<sup>2</sup>Respiralab Research Center. Guayaquil, Ecuador

<sup>3</sup>Universidad de Heidelberg, Escuela de Medicina. Heidelberg, Alemania

<sup>4</sup>Hospital Universitario de Zurich, Departamento de Dermatología, Unidad de Alergia. Zurich, Suiza

<sup>5</sup>Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental. Medellín, Colombia

<sup>6</sup>Clínica San Felipe. Lima, Perú

<sup>7</sup>Universidad de Rostock, Departamento de Dermatología y Vene-reología. Rostock, Alemania

Correspondencia: Iván Chérrez-Ojeda. ivancherez@gmail.com

Recibido: 2017-05-31

Aceptado: 2017-05-06

## Resumen

**Antecedentes:** Las guías clínicas existentes no ofrecen una alternativa eficiente para la recolección de rasgos clínicos relevantes durante la anamnesis y el examen físico del paciente con urticaria crónica.

**Objetivo:** Proporcionar una lista de verificación de información clínica y una guía que permitan obtener información completa y realizar un examen físico que identifique las características principales de la enfermedad y los factores desencadenantes.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de literatura relevante sobre urticaria crónica en Medline, la Biblioteca Cochrane y PubMed.

**Resultados:** Desarrollamos una lista de verificación de información clínica fácil de usar, con su respectiva guía clínica, integrada por 42 elementos basados en 2 componentes: pistas esenciales para la anamnesis y el diagnóstico de la urticaria crónica (síntomas típicos según sus subtipos, etiología y resultados de laboratorio). Algunos componentes son el tiempo de aparición de la enfermedad, duración, forma, tamaño, color y distribución de las erupciones; angioedema asociado, atopia, factores desencadenantes y otros.

**Conclusiones:** La lista de verificación de información clínica y su guía constituyen una herramienta para enfocar, orientar y ahorrar tiempo en la consulta médica, con el fin principal de que los médicos realicen un mejor diagnóstico y manejo de la enfermedad.

**Palabras clave:** Urticaria crónica; Guías clínicas; Historia clínica

## Abreviaturas y siglas

AINE, antiinflamatorios no esteroideos

IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

LES, lupus eritematoso sistémico

UC, urticaria crónica

UCE, urticaria crónica espontánea

UCInd, urticaria inducible

## Introducción

La urticaria crónica (UC) es una enfermedad caracterizada por el desarrollo de erupciones, angioedema o ambos.<sup>1</sup> Las erupciones tienen 3 características esenciales: hinchazón y eritema, picazón o sensación de ardor y naturaleza transitoria (la piel vuelve a la normalidad en 1 a 24 horas).<sup>2</sup> El angioedema se caracteriza por hinchazón súbita, localizada, eritematosa y pronunciada de la dermis y tejido subcutáneo, con frecuente compromiso de las membranas mucosas y a veces dolor en lugar de picazón. Su resolución es más lenta que la de las erupciones y puede tardar hasta 72 horas.<sup>1,3</sup>

### Prevalencia o incidencia

Se ha estimado que la prevalencia de UC en la población general oscila entre 0.5 y 5 %; su incidencia se ha estimado en 1.4 % por año.<sup>1</sup> En España ocupa el cuarto lugar en las enfermedades alérgicas después de la rinitis, el asma y la alergia a medicamentos.<sup>4</sup>

Un estudio realizado en Alemania demostró que la prevalencia era de 8.8 % entre todas las formas de urticaria.<sup>4</sup> Si bien la guía argentina para urticaria y angioedema indica que 20 % de la población puede tener urticaria en algún momento de su vida,<sup>5</sup> no hay reportes actuales de prevalencia o incidencia de la UC en América Latina.<sup>5</sup>

### Clasificación

La urticaria se clasifica en 2 tipos principales de acuerdo con su tiempo de duración: aguda y crónica ( $\leq$  y  $>$  6 semanas, respectivamente).<sup>2</sup> La urticaria crónica se clasifica para uso clínico en 2 subtipos: urticaria crónica espontánea (UCE) y urticaria crónica inducible (UCInd). En UCE hay apariciones espontáneas de erupciones, angioedema o ambos debido a causas conocidas o desconocidas. En cambio, en la UCInd hay un estímulo conocido que desencadena los síntomas, de ahí el dermatografismo sintomático, frío, estímulos colinérgicos, de contacto o acuagénico.



cos, como los diferentes subtipos en relación con sus desencadenantes.<sup>1</sup> A menudo hay una superposición entre UCE y UCInd (como un componente facticio en la UCE); la tendencia es denominar ambas formas bajo la forma de urticaria crónica.<sup>6</sup>

### Etiología

Hasta en 90 % de los casos de UCE, la búsqueda de causas subyacentes no tiene éxito en la práctica clínica rutinaria.<sup>6</sup> En 10 % de los casos, la etiología es conocida y en 80 % se debe a autorreactividad,<sup>4</sup> intolerancia alimentaria<sup>4,6,7</sup> e infecciones crónicas,<sup>8,9</sup> incluyendo infecciones virales como hepatitis B y C, virus Epstein-Barr y virus del herpes simple, infecciones por *Helicobacter pylori* e infecciones parasitarias helmínticas.<sup>9,10,11</sup> Un estudio en Ecuador reveló que 57 % de los casos de urticaria crónica es de etiología idiopática y 12 % de urticaria vasculítica.<sup>12</sup> Se conoce que la etiología podría variar dependiendo de la región del mundo.

Condiciones sistémicas mediadas por el complemento (crioglobulinemia, enfermedad del suero), enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico), neoplasias (trastornos linfoproliferativos), trastornos endocrinos o terapias hormonales (tumores ováricos y uso de anticonceptivos orales, respectivamente) y autoanticuerpos antitiroideos<sup>13,14</sup> se han correlacionado con UCE. En UCInd hay un grupo heterogéneo de estímulos que incluyen la causa colinérgica y las físicas como frío y calor, presión retardada, dermatografismo, sol, agua y vibración.<sup>8</sup>

El objetivo de este estudio fue proporcionar una lista de verificación de información clínica y una guía que permitan una exhaustiva investigación de la historia clínica y examen físico de los pacientes para identificar las características relevantes de la enfermedad con sus posibles factores desencadenantes y, en consecuencia, hacer un diagnóstico preciso y un manejo adecuado de la patología.

### Método

Para el propósito del estudio, residentes de dermatología, alergología y estudiantes de la licenciatura de medicina llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica de estudios relevantes de la UC publicados hasta diciembre de 2016. Se utilizaron las bases de datos MedLine y Cochrane for Systematic Reviews, así como el buscador Pubmed. La pesquisa incluyó artículos en inglés y español, seleccionados alea-

toriamente utilizando palabras clave como “chronic urticaria AND diagnosis”, “urticaria”, “chronic urticaria AND etiology”, “chronic urticaria AND guidelines”, “chronic urticaria AND assessment”, “chronic urticaria AND clinical features” y “chronic urticaria AND management”.

Se identificaron 82 artículos y se discutieron los componentes que iban a ser parte de la lista de verificación de información clínica según los resultados de la búsqueda y revisión. Esta versión de la lista fue editada y presentada con una guía de historia clínica para la urticaria crónica, compuesta por 42 reactivos.

### Resultados

La lista de verificación y la guía de historia clínica para la urticaria crónica (Anexos 1 y 2) consta de lo siguiente:

- Elementos esenciales para la anamnesis y diagnóstico de la UC.
- Síntomas/parámetros o características típicas según los subtipos de UC y etiología.

Los elementos de la guía son los siguientes:

- Tiempo de aparición de la enfermedad.
  - *Muy rápidamente (menos de 2 horas)*: UCInd, dermatografismo a los 6 a 7 minutos; urticaria fría, 2 a 5 minutos; urticaria por calor, pocos minutos a horas;<sup>14</sup> urticaria acuagénica, 5 a 10 minutos;<sup>16</sup> urticaria por ejercicio, 6 a 25 minutos;<sup>17</sup> urticaria colinérgica, 6 a 25 minutos;<sup>17</sup> urticaria vibratoria/angioedema, 2 a 30 minutos; urticaria solar, 2 a 15 minutos.<sup>18</sup>
  - *Más de 2 horas*: urticaria por presión, 4 a 8 horas.<sup>19</sup>
- Duración de las erupciones.
  - *Menos de 24 horas*: UCInd, menos de 2 horas, que incluye dermatografismo, menos de 30 minutos; urticaria acuagénica, menos de 60 minutos;<sup>16</sup> urticaria solar, menos de 60 minutos;<sup>18</sup> urticaria de contacto, 2 horas; y la mayoría de subtipos de urticaria.
  - *Mayor a 24 horas*: urticaria por presión, 24 horas;<sup>19</sup> urticaria vasculítica, frecuentemente 2 a 3 días (deja zona hiperpigmentada).<sup>2,20</sup> En estos casos, una biopsia de piel puede proporcionar información adicional sobre la etiología y tipo de urticaria.

- Forma, tamaño, color y distribución de las erupciones.
  - *Tamaño*: de 1 a 5 mm en urticaria colinérgica, urticaria por calor y urticaria solar; > 5 mm en urticaria por frío, urticaria crónica autoinmune coalescentes, angioedema y urticaria por presión.
  - *Forma*: la urticaria vasculítica cursa con petequias/equimosis, *livedo reticularis*/fenómeno de Raynaud y, en ocasiones, ampollas.<sup>21,22</sup>
  - *Color*: eritematoso (en la mayoría de las urticarias), amarillo a rojo marrón en urticaria pigmentosa, eritematoso con halo blanquecino en urticaria acuagénica<sup>16</sup> y púrpura-violácea en urticaria vasculítica.<sup>21</sup>
  - *Distribución*: en UCInd (urticaria por presión, urticaria solar, dermatografismo, urticaria por picadura de insecto, urticaria colinérgica) se presenta distribución localizada.<sup>17</sup> Existen características especiales como en la urticaria colinérgica (afecta palmas, plantas y axilas), urticaria por presión y dermatografismo (pies, manos, nalgas, hombros), urticaria por frío y urticaria solar, en zonas expuestas y no expuestas. Las urticarias por frío y ejercicio pueden ser generalizadas. La urticaria vasculítica afecta principalmente las extremidades inferiores.<sup>2,17,19</sup>
- *Aparición de los síntomas*: el dermatografismo comienza con eritema y urticaria.<sup>8</sup> La urticaria por frío presenta eritema, edema y prurito cuando comienza. El prurito está presente en la urticaria por ejercicio y prurito, edema y ardor en urticarias por presión y vasculítica.<sup>17,22</sup>
- *Asociación con angioedema*: se ha descrito que hasta en 76 % puede haber asociación con urticaria.<sup>23</sup> En la deficiencia hereditaria de inhibidor de esterasa C1, el angioedema puede ser localizado o generalizado; cuando es generalizado, 58 % se presenta en las manos y 40 % en los pies y hasta en 48 % puede haber compromiso abdominal.<sup>24</sup> Sus desencadenantes pueden ser trauma físico, estrés, fármacos y alimentos.<sup>25</sup> De forma característica, el angioedema hereditario no se asocia con lesiones urticarianas pruriginosas en piel.<sup>26</sup>
- *Asociación con síntomas subjetivos de las lesiones y síntomas sistémicos*: picazón, dolor y quemadura en urticaria por presión y urticaria vasculítica; ardor en urticarias vasculítica<sup>21</sup> y por frío.<sup>27</sup> La urticaria vasculitis puede tener compromiso sistémico y afectar a diferentes órganos.<sup>20</sup>
- *Historia familiar y personal de urticaria en relación con atopia*: existe alta prevalencia de atopia en UCE y UCInd; los casos más comunes fueron asma alérgica, rinitis y alergia de contacto.<sup>28,29,30</sup>
- Factores desencadenantes de las erupciones:
  - *Estímulos físicos*: frío (urticaria por frío), calor (urticaria por calor), cambios de temperatura (urticaria colinérgica), exposición a la luz solar (urticaria solar), agua (urticaria acuagénica), presión (urticaria a presión), máquinas que transmiten vibración (urticaria vibratoria), frotamiento (urticaria dermatográfica), ejercicio físico (urticaria física, angioedema hereditario), estrés (urticaria física, angioedema hereditario o paraneoplásico),<sup>24</sup> implantes quirúrgicos y eventos durante la cirugía como implantes, dispositivos anticonceptivos intrauterinos,<sup>31</sup> clips quirúrgicos, prótesis metálicas,<sup>32</sup> implantes ortopédicos,<sup>33</sup> prótesis femoral de Vitalium Smith-Petersen,<sup>34</sup> grapas de tantalio (angioedema hereditario o paraneoplásico).
  - *Alimentos*: camarón, pescados, cangrejo, huevo, pollo, cerdo, ternera, leche, trigo, cacahuate, cerveza (alcohol). El café ha mostrado un mecanismo de reactividad cruzada con proteínas de alimentos como castañas, aguacate y plátanos en la sensibilización inducida por látex. Las legumbres, las frutas, las nueces, el chocolate, el ajo, las patatas, los cereales, el colorante de los dulces y conservadores pueden desencadenar episodios de urticaria.<sup>6</sup>
  - *Infecciones*: la asociación entre infecciones y urticaria puede considerarse más directa cuando la urticaria desaparece después del tratamiento de la infección. Los agentes etiológicos identificados son bacterias (*Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Yersinia*, *Helicobacter pylori*, *Treponemapallidum*), virus (hepatitis B y C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, norovirus), parásitos (*Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia* [adultos], *Toxocara canis* [niños], *Strongyloides stercoralis*, *Trichinella*, *Trichomonas vaginalis*, *Anisakis*, *Enterobius vermicularis*)<sup>9</sup> y hongos (*Candida*, dermatofitosis).
  - *Picadura de insecto*: mosquitos, moscas, pulgas, chinches, garrapatas (urticaria aguda, ocasionalmente crónica).<sup>35</sup>
  - *Contacto*: látex, níquel, animales, cocción al vapor, perfumes, polen (urticaria crónica).<sup>1,10</sup>

- *Medicamentos*: los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden desencadenar urticaria crónica y angioedema. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) se describen como factores desencadenantes de angioedema y urticaria por frío.<sup>36</sup> Las inyecciones, inmunizaciones, hormonas, laxantes, supositorios, gotas para oídos y ojos y medios de contraste están relacionados con urticaria crónica y angioedema. Se ha descrito que las píldoras para bajar de peso pueden causar urticaria vasculítica.<sup>3,37</sup>
- *Variación diurna y nocturna*: el prurito en niños y adultos muestra una variabilidad temporal extensa (empeora por la noche, a menudo altera el sueño, y es menos intenso al despertar).<sup>38</sup> Hallazgos recientes muestran que el ritmo circadiano es un importante componente regulador de la reacción alérgica local y sistémica.<sup>39</sup>
- Alergias anteriores o actuales, infecciones, enfermedades internas u otras causas posibles.
- *Enfermedades psicósomáticas y psiquiátricas*: principalmente ansiedad y depresión.<sup>40</sup> Los pacientes con UC tienen puntuaciones más altas en el Índice de depresión de Beck e índice de ansiedad de Beck.<sup>41</sup> La reducción de la productividad laboral es causada por la interferencia del sueño.<sup>42</sup>
- *Problemas gastrointestinales*: los pacientes con síntomas de dispepsia deben someterse a una prueba de rutina para detectar *Helicobacter pylori*. La erradicación de esta bacteria no tiene efectos discernibles sobre la UCE, por lo que solo debe iniciarse de acuerdo con las indicaciones actualmente aceptadas de las directrices terapéuticas.<sup>43</sup> Hasta 16.9 % de los pacientes con angioedema hereditario pueden tener complicaciones abdominales.<sup>44</sup>
- *Relación con el ciclo menstrual*: una rara forma de urticaria aparece entre 7 a 10 días antes del periodo menstrual.<sup>39,40</sup> Durante el tercer trimestre del embarazo y en el posparto pueden aparecer pápulas urticarias intensamente pruriginosas de 1 a 2 mm, relacionadas con el estiramiento de la piel, caracterizadas por aparición abrupta y coalescencia para formar placas. Las lesiones se extienden sobre el abdomen.<sup>41</sup>
- *Hábito de fumar*: agentes como el tabaco (especialmente el uso de tabaco perfumado) y la *Cannabis* pueden agravar la urticaria crónica.<sup>45</sup>
- *Tipo de trabajo*: se ha observado mayor prevalencia en personas que laboran en el área de la salud, peluquería, preparación de alimentos,<sup>46</sup> actividades agrícolas, producción de lácteos y veterinaria.<sup>47</sup> La UC ha sido reportada durante la exposición a anhídridos cíclicos (en plomeros, empacadores, pintores)<sup>48</sup>
- *Pasatiempos*: se investigan detalles de viaje, picaduras de insectos, estilo de vida, realización de ejercicio físico.<sup>49</sup>
- *Estrés*: se ha establecido que el estrés financiero, profesional o personal empeora la UC.<sup>41</sup>
- *Tratamiento previo y respuesta*: el uso de modernos antihistamínicos H1 de segunda generación debe ser preferido sobre la primera generación de antihistamínicos en el tratamiento de la UC. Las guías europeas sugieren aumentar 4 veces más la dosis de la segunda generación de antihistamínicos H1 modernos. Las guías estadounidenses también recomiendan la segunda generación de antihistamínicos o la adición de uno de los siguientes: antihistamínicos H2, antihistamínicos H1 de primera generación a la hora de acostarse o antileucotrienos. Como tratamiento de tercera línea se puede agregar omalizumab en el tratamiento de pacientes que no responden a 3 o 4 veces las dosis de H1-antihistamínicos; se observa éxito en aproximadamente 60 % de todos los casos.<sup>47</sup> También se sugiere la ciclosporina A. Pueden usarse otros agentes antiinflamatorios, pero la evidencia de eficacia en la UC es limitada y algunos pacientes requieren monitorización de laboratorio para efectos adversos.
- *Procedimientos y resultados de diagnóstico previos*: no se sugiere la detección sistemática de tumores malignos en el diagnóstico de las causas subyacentes de la urticaria, sin embargo, es necesario realizar estudios al respecto cuando hay sospecha.<sup>1</sup> Como se mencionó, en una revisión sistemática se describió la prevalencia de al menos un anticuerpo antitiroideo en 20 % de los pacientes UCE y en ocasiones se asoció con progresión más prolongada y severa de la urticaria.<sup>14</sup> Nuestro grupo de trabajo ha descrito una rara presentación de urticaria como hallazgo inicial de un tumor carcinóide.<sup>50</sup> El médico debe considerar la posibilidad de neoplasias malignas neuroendocrinas,<sup>51</sup> específicamente de tumores carcinoides tipo I, al evaluar a pacientes con urticaria, por lo que se

recomienda realizar pruebas de rutina de detección de anticuerpos antitiroideos y complemento y considerar la detección de niveles elevados de anticuerpos antiparietales.<sup>8,50</sup>

## Discusión

Los pacientes con urticaria crónica son un desafío para el médico. Un examen exhaustivo de la historia y el examen físico para identificar todos los posibles factores desencadenantes y las causas son importantes para el diagnóstico de la UC.<sup>8</sup>

Ya están disponibles las guías internacionales para el diagnóstico y manejo de la UC.<sup>1,3,5,49</sup> La mayoría de ellas recomienda realizar procedimientos diagnósticos una vez que el médico tenga sospecha, por ejemplo, recomendaciones para diferenciar UCE de UCI y para medir la actividad y el impacto de la enfermedad (UAS 7, UCT). Es importante considerar que estas recomendaciones no proporcionan una alternativa rápida y eficiente en la recolección de la información clínica relevante durante la anamnesis y el examen físico, debido a que es general y no muy útil en el primer encuentro médico-paciente.

Los médicos necesitan una herramienta que les permita formular el diagnóstico de esta patología de una manera rápida y fácil. La lista de verificación que proponemos tiene parámetros generales y específicos ordenados de acuerdo con la secuencia de una historia clínica completa. Además, puede ser utilizada por todos los médicos, independientemente de su especialidad, sin causar confusión en el diagnóstico diferencial y puede contribuir a la correcta gestión del paciente desde el inicio de la ocurrencia clínica, logrando así un mejor control de la enfermedad y reduciendo el impacto social y económico de la UC. Es preciso mencionar que el retraso en el diagnóstico incrementa estadísticamente la gravedad y los costos de la atención de la salud, específicamente los relativos a la visita ambulatoria y los salarios perdidos debido al ausentismo laboral.<sup>49</sup>

Hasta donde conocemos, esta es la primera lista de verificación disponible desde 2010 para el diagnóstico y manejo de los pacientes con UC. En 2014 se publicó una historia clínica de UC que proporcionó una herramienta para ayudar al diagnóstico y evaluación del estado de la enfermedad en la práctica diaria.<sup>50</sup> Sin embargo, en esa propuesta no se pregunta sobre características específicas importantes en el diagnóstico clínico de los subtipos

de UC como color, características que acompañan a la lesión, distribución de las erupciones, síntomas asociados y otros posibles agentes etiológicos; ni se proporciona referencia bibliográfica de apoyo para cada pregunta, como sí hicimos con la nuestra.<sup>3,50,51</sup>

En los últimos 30 años, la atención se ha centrado en nuevas formas de entender y manejar la UC, desde la reciente adición de nuevos fármacos al arsenal terapéutico, la actualización de las guías de práctica clínica y la publicación de conceptos fisiopatológicos. Esto significa que hace 3 décadas no habría sido posible desarrollar una guía clínica fácil.

Hay algunas limitaciones a nuestra guía. La primera es que identificar la etiología en la UC es un gran desafío ya que, por ejemplo, la frecuencia y la importancia de las enfermedades infecciosas varían entre los diferentes grupos de pacientes y las diferentes regiones geográficas. Por lo tanto, recomendamos se realicen investigaciones locales para desarrollar herramientas adaptadas al contexto de cada país. Por otra parte, nuestra lista de verificación no proporciona una evaluación real de la herramienta en la práctica diaria, por lo que será necesario comprobar su utilidad en la vida real.

En el presente estudio no se pretende verificar la validez y fiabilidad de la lista de verificación, tarea que deberá efectuarse en el futuro. Nuestra versión inicial fue en español, por lo que es necesario realizar una investigación para explorar la utilidad de la lista en otros idiomas.

Otra limitación es que algunos médicos pueden considerarla demasiado larga, pero la extensión se justifica por los parámetros relevantes que no pueden omitirse en la historia clínica de un paciente con UC.

Una de las virtudes de nuestro estudio es la extensa búsqueda bibliográfica, que proporciona los elementos necesarios para realizar una recolección correcta de la información de un paciente que padece de UC, que puede utilizarse para ayudar a identificar las posibles etiologías.

En un estudio anterior se encontró que en Ecuador es bajo el conocimiento de la guía en los médicos que tratan pacientes con UC,<sup>12</sup> y que el diagnóstico y tratamiento no se realizan conforme a las recomendaciones internacionales.

En el futuro, este instrumento puede contribuir a aumentar el conocimiento sobre la UC y su frecuencia, pues en América Latina los datos sobre la preva-

lencia de esta enfermedad aún no se conocen.<sup>5</sup>

### Conclusiones

La atención de la UC puede ser frustrante para los pacientes y los médicos ya que las lesiones pueden persistir, los factores desencadenantes son confusos y los esfuerzos pueden terminar en un mal diagnóstico y manejo. Creemos que nuestra lista de verificación y guía son herramientas fáciles de usar, que deben adaptarse dependiendo de la etiología más frecuente de la UC en cada país. Por último, la lista puede ayudar a enfocar, orientar y ahorrar tiempo en una consulta médica, de tal forma de que los médicos realicen un mejor diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

### Fondos

Este estudio fue apoyado parcialmente por una donación de la Universidad de Especialidades Espiritu

Santo. El patrocinador no participó en el diseño ni en la recolección, análisis e interpretación de los datos.

### Agradecimientos

Por sus esfuerzos en el desarrollo de la primera versión de la lista de control y guía, a los doctores Vladimir Preciado, Gladys Zambrano, María Seminario, María Arévalo, Analía Pasquel y Silvania Naranjo. También al Programa MECOR, a su directora global, doctora Sonia Buist, y a su directora latinoamericana, Ana Menezes, por su orientación y apoyo en la investigación a lo largo de todos estos años. A los miembros de Comité de Urticaria de la Sociedad Latinoamericana de Alergia: doctores Patricia Latour, Maximiliano Gómez, Ricardo Cardona, José Larco, José Mori, Edgar Matos y César Galván, por las recomendaciones al manuscrito. Damos las gracias al equipo de Respiralab, por su apoyo diario

### Referencias

1. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias-The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12884>
2. Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: Latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(6):304-313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2040622315603951>
3. Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(2):149-158. DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2496>
4. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol*. 1969;81(8):588-597. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1969.tb16041.x>
5. Máspero J, Cabrera H, Arduoso L, De-Gennaro M, Fernández-Bussy R, Galimany J, et al. Guía argentina de urticaria y angioedema. *Medicina (B. Aires)*. 2014;74(Supl 1):1-53. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802014000600001](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000600001)
6. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food allergy in Korean patients with chronic urticaria. *Ann Dermatol*. 2016;28(5):562-568. DOI: <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2016.28.5.562>
7. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(3):190-200. Disponible en: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2016/10/3.-AP0817.pdf>
8. Schoepke N, Doumoulakis G, Maurer M. Diagnosis of urticaria. *Indian J Dermatol*. 2013;58(3):211-218. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.110831>
9. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Infektfokus und chronische spontane Urtikaria. *Der Hautarzt*. 2010;61(9):758-764. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00105-010-1930-y>
10. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-1277. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>



11. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites. A systematic review. *Allergy*. 2015;71(3):308-322. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12818>
12. Chérrez-Ojeda I, Uruga E, Tafur A, Cazar T, Mantilla R, Guerrero T, et al. Diagnóstico de urticaria crónica en Guayaquil. *Arch Alerg Inmunol Clin*. 2007;38(2):73-77.
13. Harvey A, Kaufman K, Daily J. Chronic autoimmune urticaria as the presenting manifestation of primary hyperparathyroidism. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(6):724-725. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2016.09.436>
14. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13182>
15. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: A revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):473-478. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14543>
16. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: Diagnostic and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:209-213. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5136360/>
17. Montgomery SL. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep*. 2015;14(1):61-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1249/JSR.0000000000000111>
18. Pérez-Ferriols A, Barnadas M, Gardeazábal J, De-Argila D, Carrascosa JM, Aguilera P, et al. Urticaria solar. Epidemiología y fenotipos clínicos en una serie española de 224 pacientes. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(2):132-139. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.09.003>
19. Beggs S, Heymann WR, Butala N. Pressure urticaria. 2016. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1050387-overview#a3>
20. Gimenez-Arnau A, Maurer M, De-La-Cuadra J, Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome and protein contact dermatitis. "A Never Ending Story". *Eur J Dermatol*. 2010;20(5):552-562. DOI: <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2010.1049>
21. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):183-213. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2004.01.007>
22. Schaefer P. Urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2011;83(9):1078-1084. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2011/0501/p1078.html>
23. Amin P, Levin L, Holmes SJ, Picard J, Bernstein JA. Investigation of patient-specific characteristics associated with treatment outcomes for chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):400-407. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.12.007>
24. Hofman ZL, Relan A, Hack CE. Hereditary angioedema attacks: Local swelling at multiple sites. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(1):34-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-014-8463-6>
25. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansoategui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012;5(11):125-147. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182758d6c>
26. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>
27. Singleton R, Halverstam CP. Diagnosis and management of cold urticaria. *Cutis*. 2016;97(1):59-62.
28. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: Associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):464-470. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.09.029>
29. Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2060-2065. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13765>
30. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim M, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(3):212-219. DOI: <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2017.9.3.212>



31. Dry J, Leynadier F, Bennani A, Piquet P, Salat J. Intrauterine copper contraceptive devices and allergy to copper and nickel. *Ann Allergy*. 1978;41(3):194.
32. Lyell A. Metal allergy and metallic prostheses. *Int J Dermatol*. 1979;18(10):805-807. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4362.1979.tb04467.x>
33. Kubba R, Taylor JS, Marks KE. Cutaneous complications of orthopedic implants: a two-year prospective study. *Arch Dermatol*. 1981;117(9):554-560. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1981.01650090036021>
34. McKenzie AW, Aitken CV, Ridsdill-Smith R. Urticaria after insertion of Smith-Petersen Vitallium nail. *Br Med J*. 1967;4(5570):36. DOI: <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.4.5570.36>
35. Demain JG. Papular urticaria and things that bite in the night. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3(4):291-303. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Jeffrey\\_Demain/publication/10721801\\_Papular\\_urticaria\\_and\\_things\\_that\\_bite\\_in\\_the\\_night/links/00b7d525eb54bbb554000000/Papular-urticaria-and-things-that-bite-in-the-night.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jeffrey_Demain/publication/10721801_Papular_urticaria_and_things_that_bite_in_the_night/links/00b7d525eb54bbb554000000/Papular-urticaria-and-things-that-bite-in-the-night.pdf)
36. Kränke B, Mayr-Kanhäuser S. Cold urticaria and angiotensin converting enzyme inhibitor. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(2):149-150. DOI: <https://dx.doi.org/10.1080/00015550252948284>
37. Chérrez-Ojeda I, Loayza E, Greiding L, Calderón JC, Cherrez A, Adum F. Urticarial vasculitis induced by OTC diet pills: A case report. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):12. DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/s40413-015-0059-y>
38. Smolensky MH, Portaluppi F, Manfredini R, Hermida RC, Tiseo R, Sackett-Lundeen LL, et al. Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: Acute and chronic common and uncommon medical conditions. *Sleep Med Rev*. 2015;21:12-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2014.06.005>
39. Nakao A. Circadian regulation of urticaria and anaphylaxis. *Nihon Rinsho*. 2013;71(12):2153-2157.
40. Tsintsadze N, Beridze L, Tsintsadze N, Krichun Y, Tsivadze N, Tsintsadze M. Psychosomatic aspects in patients with dermatologic diseases. *Georgian Med News*. 2015;(243):70-75.
41. O'Donnell B, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136(2):197-201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.d01-1168.x>
42. Thompson AK, Finn AF, Schoenwetter WF. Effect of 60 mg twice-daily fexofenadine HCl on quality of life, work and classroom productivity, and regular activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):24-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2000.104680>
43. Curth H-M, Dinter J, Nigemeier K, Kütting F, Hunzelmann N, Steffen HM. Effects of helicobacter pylori eradication in chronic spontaneous urticaria: Results from a retrospective cohort study. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(6):553-558. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-015-0152-6>
44. Bygum A. Hereditary angio-edema in Denmark: A nationwide survey. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1153-1158. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x>
45. Williams JD, Lee AY, Matheson MC, Frowen KE, Noonan AM, Nixon RL. Occupational contact urticaria: Australian data. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):125-131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08583.x>
46. Grattan CEH, Kobza Black A. Urticaria & Mastocytosis. En: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editores. *Rook's Textbook of Dermatology*. USA: Wiley; 2013.
47. Helaskoski E, Kuuliala O, Aalto-Korte K. Occupational contact urticaria caused by cyclic acid anhydrides. *Contact Dermatitis*. 2009;60(4):214-221. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01526.x>
48. Madgaonkar CS. *Diagnosis: A symptom-based approach in internal medicine*. India: Jaypee; 2011.
49. Wilches P, Wilches P, Calderón JC, Chérrez A, Chérrez-Ojeda I. Omalizumab for chronic urticaria in Latin America. *World Allergy Organ J*. 2016;9:36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-016-0127-y>
50. DeLong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):35-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2007.5>
51. Chérrez-Ojeda I, Calderón JC, Plaza K, Vanegas E, Chérrez A, Cano J. Urticaria as initial finding of a patient with carcinoid tumor. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-015-0083-y>

**Anexo 1 GUÍA CLÍNICA DE URTICARIA CRÓNICA****1. Anamnesis de las lesiones**

## a. Duración de urticaria

≤ 6 semanas: urticaria aguda

>6 semanas: urticaria crónica

## b. Duración de las erupciones

**< 24 horas**

## Urticaria física &lt; 2 horas

- Urticaria dermatográfica (< 30 minutos)
- Urticaria acuagénica (< 60 minutos)
- Urticaria solar (< 60 minutos)
- Mayoría de urticarias

**> 24 horas**

- Urticaria colinérgica (> 24 horas).
- Urticaria por presión (8 a 48 horas)
- Urticaria vasculítica (24 a 98 horas)
- Urticaria por frío (hasta 48 horas)

## c. Tiempo de aparición de las lesiones posterior al desencadenante

**5 minutos**

- Urticaria dermatográfica: 6 a 7 minutos
- Urticaria por frío: 2 a 5 minutos

**Más de 5 minutos**

- Urticaria acuagénica: 5 a 10 minutos
- Urticaria inducida por ejercicio: 6 a 25 minutos

**Más de una hora**

- Urticaria por presión: 4 a 8 horas

**No específicos**

- Urticaria colinérgica: 6 a 25 minutos
- Urticaria/angioedema por vibración: 2 a 30 minutos
- Urticaria solar: 2 a 15 minutos

## d. Síntomas iniciales

- **Eritema y erupciones:** urticaria dermatográfica
- **Eritema, edema, prurito:** urticaria por frío
- **Prurito:** urticaria inducida por ejercicio
- **Prurito, edema y quemazón:** urticaria por presión

## e. Características de las ronchas

**Tamaño**

- 1 a 5 mm: urticaria colinérgica, urticaria por calor y urticaria solar.
- Mas de 5 mm: urticaria por frío y urticaria crónica autoinmune
- Coalescentes: angioedema, urticaria por frío

**Forma**

- Petequia/equimosis: urticaria vasculítica
- Livedo reticularis/fenómeno de Raynaud: urticaria vasculítica
- Ampollas: urticaria vasculítica

**Color**

- Eritematoso (mayoría de las erupciones)
- Amarillo a café rojizo: urticaria pigmentosa
- Eritematoso con halo blanquecino: urticaria acuagénica
- Púrpura: urticaria vasculítica

### Distribución

- **Localizada:** Urticaria por presión, solar, dermatográfica, por picadura de insecto y colinérgica
  - Palmas, plantas y axilas: urticaria colinérgica
  - Piel, manos, nalgas, hombros: urticaria dermatográfica
  - Áreas expuestas y no expuestas: urticaria por frío, calor y solar
- **Generalizada:** Urticaria por frío e inducida por ejercicio
  - Cualquier urticaria en cualquier momento puede convertirse en generalizada

f. Angioedema asociado: Deficiencia hereditaria de inhibidor de esterasa C1

g. Compromiso gastrointestinal: angioedema hereditario

h. Características relacionadas con las lesiones

- Prurito: mayoría de urticarias
- Dolor: urticaria vasculítica y por presión
- Quemazón: urticaria por frío y vasculítica
- Petequia/equimosis: urticaria vasculítica
- Fenómeno de Raynaud: urticaria vasculítica
- Livedo reticularis: urticaria vasculítica
- Ampollas: urticaria vasculítica

i. Síntomas asociados

#### Sistémicos: urticaria vasculítica y por presión

- Sibilancias: urticaria inducida por ejercicios y vasculítica
- Disnea, mareos, cefalea: urticaria solar
- Artralgia: urticaria por frío, urticaria vasculítica
- Dolor abdominal, mareos, cefalea: urticaria por calor, urticaria vascular, angioedema hereditario
- Diarrea, salivación, síncope, cefalea: urticaria colinérgica, urticaria vasculítica
- Cefalea: urticaria por presión, urticaria vasculítica
- Fenómeno de Raynaud: urticaria vasculítica

j. Desencadenantes

#### Desencadenantes físicos

- Frío: urticaria fría
- Calor: urticaria de calor
- Variación de temperatura: urticaria colinérgica
- Exposición a la luz solar: urticaria solar
- Frotación: urticaria dermatográfica
- Presión: urticaria a presión
- Dispositivos que transmiten la vibración (mezclador, podadora, etcétera): urticaria vibratoria.
- Ejercicio físico: urticaria física, angioedema hereditario
- Cirugía (pinzas quirúrgicas), trauma, implantes ortopédicos, dispositivos anticonceptivos intrauterinos: angioedema hereditario o paraneoplásico

#### Alimentos

**Urticaria aguda y crónica:** huevo, leche, pescado, legumbres, frutas, nueces, mariscos (camarones, caballa, cangrejo); chocolate, ajo, patatas, trigo, carnes rojas, caramelos, tintes, cerdo, huevo, pollo, cerveza, café

#### Infecciones

- **Infecciones:** urticaria crónica
- **Virus:** hepatitis B y C, Epstein-Barr, herpesvirus, citomegalovirus, norovirus
- **Bacterias:** *Helicobacter pylori*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Treponema pallidum*
- **Hongos:** candidiasis, dermatofitosis
- **Parásitos:** *Anisakis*, *Enterovius vermicularis* (gusanos), *Toxocara canis* (en niños), *Giardia lamblia* (en adultos)

#### Picadura de insectos

- **Mosquito, mosca, pulga, chinche de cama, garrapata:** Urticaria aguda, ocasionalmente crónica
- **Contacto:** urticaria crónica

#### Medicamentos

- AINE: urticaria crónica, angioedema.
- IECA: angioedema, urticaria crónica.
- Antibióticos, medicina alternativa, hormonas, laxantes, vacunas: urticaria crónica y angioedema
- Medicina alternativa: urticaria vasculfítica

#### Ciclo menstrual

- Urticaria crónica: relacionado con hormonas
- Embarazo: relacionado con erupción polimorfa del embarazo

#### Tipo de trabajo

- Relacionado con urticaria crónica y urticaria de contacto

#### Aficiones

- Relacionadas con urticaria crónica

#### Estrés

- Urticaria física, angioedema hereditario o paraneoplásico

#### Tabaco

- La urticaria crónica es exacerbada

#### k. Variación diurna y nocturna

**Urticaria crónica:** empeora durante la noche

#### l. Uso previo de medicación para UC

Tomar en cuenta consideraciones generales de las guías internacionales

### 2. Evaluación de la actividad

#### a. UAS7 (Urticaria Activity Score en 7 días)

- **Score 0. Ninguno:** 0
- **Score 1. Leve:** menos de 20 erupciones/24 horas y prurito (presente pero no molesto)
- **Score 2. Moderado:** 20 a 50 habones/24 horas y prurito problemático, pero no interfiere con la actividad diaria normal o el sueño
- **Score 3. Grave:** más de 50 habones/24 horas o grandes áreas confluentes de pápulas; prurito severo, que es suficientemente problemático para interferir con la actividad diaria normal o el sueño

#### b. Urticaria control Test

- **Puntuación 0 a 20**
- **Menos de 12 puntos:** mal control de la urticaria crónica
- **Más de 12 puntos:** urticaria crónica controlada

### 3. Laboratorio

#### a. Hemograma completo

- **Eosinofilia:** parásitos, alergias (urticaria crónica)
- **Leucopenia:** viral (urticaria crónica)
- **Leucocitosis:** proceso bacteriano infeccioso. (urticaria crónica)
- **VSG-PCR:** proceso infeccioso (urticaria crónica)
- **Alto:** (urticaria vasculfítica)
- **TGO, TGP, GGT:** insuficiencia hepática (urticaria crónica, urticaria vasculfítica)
- **Urea, creatinina, ácido úrico:** insuficiencia renal (urticaria vasculfítica)

Otros

- **IgE total y específico:** urticaria crónica en niños y adultos; Urticaria crónica autoinmune
- **Prick test:** urticaria alérgica crónica
- **Prueba de parche:** urticaria de contacto, urticaria crónica.
- **Coproparasitológico seriado y concentrado:** urticaria aguda o crónica
- **Físico, químico y sedimento de orina:** cilindruria, proteinuria: urticaria vasculítica
- **Marcadores para hepatitis B y C, citomegalovirus, Epstein-Barr, *Helicobacter pylori*:** urticaria crónica
- **C3, C4, C1q, CH50:** urticaria vasculítica, angioedema
- **T3, T4, TSH, anticuerpos anti tiroideos (antitiroglobulina, antiperoxidasa):** urticaria crónica asociada a la enfermedad tiroidea autoinmune
- **Ecografía de tiroides:** urticaria crónica asociada con enfermedad tiroidea autoinmune
- **Prueba de suero autólogo:** urticaria crónica autoinmune
- **Biopsia de piel:** urticaria vasculítica y para evaluar el recuento celular o el predominio de la terapéutica
- **ASTO y fases de cultivo:** en algunas regiones puede ser útil debido a la alta incidencia de estreptococo beta hemolítico (urticaria crónica)

**Anexo 2 HISTORIA CLÍNICA DE URTICARIA CRÓNICA**

<b>Duración de la urticaria</b>	≤ 6 semanas	<input type="checkbox"/>
	> 6 semanas	<input type="checkbox"/>
<b>Duración de las erupciones</b>	≤ 24 horas	<input type="checkbox"/>
	> 24 horas	<input type="checkbox"/>
<b>Tamaño de la lesión</b>	1 a 5 mm	<input type="checkbox"/>
	> 5 mm	<input type="checkbox"/>
<b>Forma</b>	Petequias/equimosis	<input type="checkbox"/>
	Livedo reticularis/fenómeno de Raynaud	<input type="checkbox"/>
	Ampollas	<input type="checkbox"/>
<b>Color</b>	Eritematosa	<input type="checkbox"/>
	Amarillenta a rojo marrón	<input type="checkbox"/>
	Eritematosa con halo blanquecino	<input type="checkbox"/>
	Púrpura	<input type="checkbox"/>
	Otros:	
<b>Distribución de erupciones</b>	Localizadas:	
	Palmas, plantas, axilas	<input type="checkbox"/>
	Pies, manos, nalgas, hombros	<input type="checkbox"/>
	Zonas expuestas y no expuestas	<input type="checkbox"/>
	Otras:	
	Generalizadas:	<input type="checkbox"/>
<b>Síntoma inicial</b>	Eritema	<input type="checkbox"/>
	Erupción	<input type="checkbox"/>
	Edema	<input type="checkbox"/>
	Prurito	<input type="checkbox"/>
	Ardor	<input type="checkbox"/>
	Quemazón	<input type="checkbox"/>
	Otros:	
<b>Acompañada de angioedema</b>	Sí	<input type="checkbox"/>
	No	<input type="checkbox"/>
<b>Características del angioedema</b>	Localizado	<input type="checkbox"/>
	Generalizado	<input type="checkbox"/>
<b>Desencadenantes</b>	Trauma físico	<input type="checkbox"/>
	Estrés	<input type="checkbox"/>
	Fármacos	<input type="checkbox"/>
	Alimentos	<input type="checkbox"/>
	Otros:	
<b>Compromiso gastrointestinal</b>	Náuseas	<input type="checkbox"/>
	Vómito	<input type="checkbox"/>
	Dolor abdominal	<input type="checkbox"/>

<b>Características que acompañan a la lesión</b>	Prurito	<input type="checkbox"/>	
	Dolor	<input type="checkbox"/>	
	Ardor/quemazón	<input type="checkbox"/>	
	Petequias/equimosis	<input type="checkbox"/>	
	Fenómeno de Raynaud	<input type="checkbox"/>	
	Livedo reticularis	<input type="checkbox"/>	
	Ampollas	<input type="checkbox"/>	
	Otros:		
<b>Al desaparecer la lesión, queda zona hiperpigmentada</b>	Sí	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
<b>Síntomas asociados</b>	<b>Constitucionales (fiebre, malestar general, decaimiento)</b>	Sí	<input type="checkbox"/>
		No	<input type="checkbox"/>
	<b>Respiratorios</b>	Sibilancias	<input type="checkbox"/>
		Disnea	<input type="checkbox"/>
		Tos	<input type="checkbox"/>
		Expectoración	<input type="checkbox"/>
		Otros:	
	<b>Oculares</b>	Conjuntivitis	<input type="checkbox"/>
		Uveítis	<input type="checkbox"/>
		Episcleritis	<input type="checkbox"/>
Otros:			
<b>Articulares</b>	Artralgias	<input type="checkbox"/>	
<b>Renales</b>	Hematuria	<input type="checkbox"/>	
	Proteinuria	<input type="checkbox"/>	
	Cilindruria	<input type="checkbox"/>	
	Otros:		
<b>Gastrointestinales</b>	Dolor abdominal	<input type="checkbox"/>	
	Diarrea	<input type="checkbox"/>	
	Náuseas	<input type="checkbox"/>	
	Salivación	<input type="checkbox"/>	
	Otros:		
<b>Neurológicos</b>	Síncope	<input type="checkbox"/>	
	Pseudotumor cerebral	<input type="checkbox"/>	
	Cefalea	<input type="checkbox"/>	
	Vértigo	<input type="checkbox"/>	
<b>Otros</b>	Fenómeno de Raynaud	<input type="checkbox"/>	



Posible desencadenante	Estímulos físicos	Estímulos físicos: frío, calor, agua, presión, vibración, sol, ejercicio	<input type="checkbox"/>
		Estrés	<input type="checkbox"/>
		Sí	<input type="checkbox"/>
		No	<input type="checkbox"/>
		Cirugía, trauma	<input type="checkbox"/>
		Sí	<input type="checkbox"/>
		No	<input type="checkbox"/>
	Alimentos (mencione)		
	Infecciones	Virales	<input type="checkbox"/>
		Bacterianas	<input type="checkbox"/>
		Micóticas	<input type="checkbox"/>
		Parasitarias	<input type="checkbox"/>
	Picadura de insectos	Sí	<input type="checkbox"/>
		No	<input type="checkbox"/>
Contacto	Látex	<input type="checkbox"/>	
	Níquel	<input type="checkbox"/>	
	Platas (pólenes)	<input type="checkbox"/>	
	Animales	<input type="checkbox"/>	
	Vapor de cocción	<input type="checkbox"/>	
	Productos de belleza (perfumes)	<input type="checkbox"/>	
Otros:			
Medicamentos	AINE	<input type="checkbox"/>	
	IECA	<input type="checkbox"/>	
	Antibióticos	<input type="checkbox"/>	
	Vacunas	<input type="checkbox"/>	
	Medios de contraste	<input type="checkbox"/>	
	Hormonas	<input type="checkbox"/>	
	Laxantes	<input type="checkbox"/>	
	Medicina alternativa	<input type="checkbox"/>	
Otros:			
Ciclo menstrual	Sí	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Embarazo	Sí	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Tabaco	Sí	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	

<b>Posible desencadenante</b>	<b>Tipo de trabajo</b>	Trabajador de la salud <input type="checkbox"/>
		Peluquería <input type="checkbox"/>
		Manipulación de alimentos <input type="checkbox"/>
		Agricultura <input type="checkbox"/>
		Ganadería <input type="checkbox"/>
		Veterinaria <input type="checkbox"/>
		Plomería <input type="checkbox"/>
		Pintores <input type="checkbox"/>
		Empacadores <input type="checkbox"/>
		Otros: <input type="text"/>
	<b>Pasatiempos</b>	<input type="text"/>
	<b>Detalles de viajes, picaduras de insectos, estilo de vida, ejercicio</b>	<input type="text"/>
	<b>Estrés</b>	Sí <input type="checkbox"/>
		No <input type="checkbox"/>
	<b>Variación diurna y nocturna</b>	Sí <input type="checkbox"/>
		No <input type="checkbox"/>
	<b>Uso previo de medicación para urticaria crónica</b>	Sí <input type="checkbox"/>
		Antihistamínicos <input type="checkbox"/>
		Corticoides <input type="checkbox"/>
		Antileucotrienos <input type="checkbox"/>
		Antiinflamatorios <input type="checkbox"/>
		Omalizumab <input type="checkbox"/>
		Ciclosporina A <input type="checkbox"/>
		Biológicos <input type="checkbox"/>
	<b>Antecedentes patológicos familiares</b>	Urticaria-angioedema <input type="checkbox"/>
		Enfermedad tiroidea <input type="checkbox"/>
		Alérgicas: asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica <input type="checkbox"/>
		Enfermedades psicósomáticas y psiquiátricas <input type="checkbox"/>
		Enfermedades gastrointestinales <input type="checkbox"/>
		Otros: <input type="text"/>
	<b>Antecedentes patológicos personales</b>	Diabetes mellitus <input type="checkbox"/>
		Hipertensión <input type="checkbox"/>
		Neoplasias <input type="checkbox"/>
		Urticaria/angioedema <input type="checkbox"/>
		Enfermedades infecciosas <input type="checkbox"/>
		Colagenopatías <input type="checkbox"/>
		Alérgicas: asma, rinitis alérgica, etcétera <input type="checkbox"/>
		Enfermedad tiroidea (hipotiroidismo, etcétera) <input type="checkbox"/>
		Otros: <input type="text"/>

<b>Examen físico</b>	Piel	<input type="checkbox"/>
	Cuello: (ganglios y tiroides)	<input type="checkbox"/>
	Ojos	<input type="checkbox"/>
	Oídos	<input type="checkbox"/>
	Boca	<input type="checkbox"/>
	Pulmón	<input type="checkbox"/>
	Corazón	<input type="checkbox"/>
	Abdomen	<input type="checkbox"/>
Articulaciones	<input type="checkbox"/>	



## Immunopathology of chronic obstructive pulmonary disease

### Inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Nora Ernestina Martínez-Aguilar,<sup>1</sup> María Eugenia Vargas-Camaño,<sup>2</sup> Rogelio Ramsés Hernández-Pliego,<sup>3</sup> Genny Margarita Chaia-Semerena,<sup>4</sup> María del Rosario Pérez-Chavira<sup>5</sup>

#### Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, preventable and treatable condition that has a complex pathophysiology and an even more complex immunopathological process. The purpose of this review was to analyze COPD immunopathological aspects, which was addressed by undertaking a literature search for the most relevant documents indexed in the PubMed database over the last 10 years. Different conclusions could be drawn: in COPD immunopathology there are immune and non-immune inflammatory changes with oxidative stress imbalance, there are alterations in the protease/anti-protease ratio caused by direct and indirect genetic and epigenetic-environmental defects; COPD produces irreversible tissue damage and chronic inflammation with tissue repair alteration, which induces chronic obstruction of the airway, bronchitis and systemic damage. Most common resulting comorbidities include cardiovascular disease, metabolic syndrome, osteoporosis, depression, musculoskeletal dysfunction, increased biological age, lung cancer and other types of malignancies. In the conception of COPD, recognizing that it is a non-transmittable and preventable disease is indispensable.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease; Inflammation

Este artículo debe citarse como: Martínez-Aguilar NE, Vargas-Camaño ME, Hernández-Pliego RR, Chaia-Semerena GM, Pérez-Chavira MR. Inmunopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):327-346

<sup>1</sup>Centro Médico Coyoacán, Servicio de Pediatría, Inmunología Clínica y Alergia. Ciudad de México, México

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

<sup>3</sup>Astra-Zeneca, Neumología, Investigación Clínica. Ciudad de México, México

<sup>4</sup>Astra-Zeneca, Inmunología Clínica y Alergia. Ciudad de México, México

<sup>5</sup>Práctica privada. Ciudad de México, México

Correspondencia: Nora Ernestina Martínez-Aguilar.  
noramar\_dr@yahoo.com.mx

Recibido: 2017-03-07  
Aceptado: 2017-06-17

## Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad común, prevenible y tratable que presenta una fisiopatología compleja y un proceso inmunopatológico aún más complicado. El objetivo de esta revisión fue analizar los aspectos inmunopatológicos de la EPOC, para lo cual se llevó a una cabo una pesquisa bibliográfica de los documentos más relevantes indexados en la base de datos PubMed durante los últimos 10 años. Diversos aspectos pudieron concluirse: en la inmunopatología de la EPOC existen cambios inflamatorios, inmunológicos y no inmunológicos con un desequilibrio en el estrés oxidativo, así como alteraciones en la relación proteasas/antiproteasas debidas a efectos genéticos, epigenéticos, ambientales directos e indirectos. La EPOC produce daño tisular irreversible e inflamación crónica con alteración de la reparación tisular que induce obstrucción crónica de la vía aérea, bronquitis, enfisema y daño sistémico. Las comorbilidades resultantes más comunes son enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, disfunción músculo esquelética, incremento de la edad biológica, cáncer pulmonar y otros tipos de neoplasias. En la concepción de la EPOC es indispensable reconocer que es una enfermedad no transmisible y prevenible.

**Palabras clave:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Inflamación

## Abreviaturas y siglas

CSI, corticosteroides inhalados  
 CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo  
 DAMP, patrones moleculares asociados con daño celular  
 DC, células dendríticas  
 DCm, células dendríticas mieloides  
 DCp, células dendríticas plasmacitoides  
 EGF, factor de crecimiento epidérmico  
 EMP, micropartículas endoteliales  
 EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
 FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio máximo en el primer segundo  
 FOXP3, factor forkhead box P3  
 FVC, capacidad vital forzada  
 GM-CSF, factores estimulantes de colonias de granulocitos macrófagos  
 HDAC, histona desacetilasa  
 ILC2, las células linfoides innatas de tipo 2

INF $\gamma$ , interferón- $\gamma$   
 L, linfocitos  
 LMP, proteína de baja masa molecular  
 LPS, lipopolisacáridos  
 MHC-I, complejo mayor de histocompatibilidad I  
 MMP, metaloproteinasas de matriz  
 MP, micropartículas  
 NO, óxido nítrico  
 OX40L, ligando OX40  
 PAMP, patrones moleculares asociados con patógenos  
 PD-L1, ligando-1 de muerte programada  
 PRR, receptores de reconocimiento de patógenos  
 ROS, especies reactivas de oxígeno  
 TGF $\beta$ , factor de crecimiento transformante beta  
 TLR, receptores tipo Toll  
 TNF $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa  
 Tregs, células T reguladoras

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable. Es uno de los padecimientos pulmonares con mayor repercusión en la salud a nivel mundial, por ser un problema crónico discapacitante y por representar

una de las principales causas de morbimortalidad. Representa la tercera causa de mortalidad en el mundo entre las enfermedades no transmisibles. Afecta aproximadamente a 210 millones de personas. En Latinoamérica se estima que 13.6 % de las personas mayores de 40 años la padece. Esto implica una gran

carga económica a nivel individual, familiar, social e institucional.<sup>1,2</sup>

El objetivo de esta revisión es analizar los aspectos inmunopatológicos de la EPOC. Se encontraron 542 artículos en PubMed en los últimos 5 años, de los cuales se seleccionaron los artículos que aportaron datos novedosos en la inmunopatología de la EPOC, se descartaron los repetitivos y se agregaron otros, que si bien más antiguos, tenían relevancia para el tema.

### Definición

La clasificación y concepto de la EPOC se fundamenta en la gravedad de la limitación del flujo aéreo evaluado por el nivel del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) incompletamente reversible, en relación con la capacidad vital forzada (FVC) que se expresa en porcentajes: FEV<sub>1</sub>/ FVC < 70 %. La propuesta actual se basa en los valores de FEV<sub>1</sub> y la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas: disnea, exacerbaciones, capacidad de ejercicio y calidad de vida.<sup>3,4</sup>

La EPOC se caracteriza por una limitación progresiva al flujo aéreo, persistente y asociada con una inflamación crónica aumentada y anómala de las vías respiratorias y pulmones como respuesta a partículas nocivas o gases (biomasa). Las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen a la

gravedad y mortalidad de cada paciente en forma individual.<sup>1</sup>

### Fisiopatología

La fisiopatología de la EPOC incluye cambios inflamatorios, respuesta inmune inadecuada, desequilibrio en el estrés oxidativo y de la relación proteasas/ antiproteasas, reparación alterada de tejidos, daño neurogénico, mecanismos de apoptosis, catabolismo y senescencia anómalos. Estas modificaciones han sido relacionadas con la interacción del humo del cigarro, toxinas o efectos ambientales, aspectos individuales y genéticos-epigenéticos.

La limitación irreversible del flujo aéreo caracteriza la obstrucción bronquial crónica, con reducción del flujo espiratorio por cambios inflamatorios sistémicos, fibrosis de la pared bronquial, alteración de las secreciones y transporte de moco, aumento de la resistencia de la vía aérea y repercusión en la vía aérea pequeña (bronquitis crónica o bronquiolitis obstructiva). Esto lleva a una pérdida de la retracción elástica y de las fijaciones alveolares con destrucción del parénquima y pérdida de las superficies de intercambio gaseoso (enfisema). El enfisema solo describe una fase y no todas las diferentes alteraciones producidas en la EPOC, ya que la evolución de esta enfermedad implica daño sistémico e, incluso, cáncer (Figuras 1 y 2).<sup>1,2</sup>

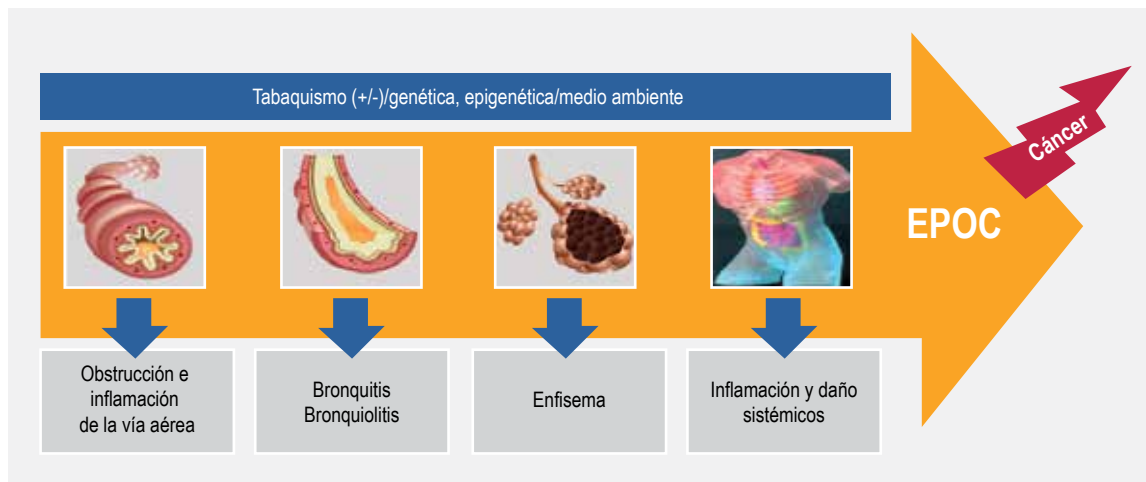


Figura 1. Horizonte clínico de la EPOC y resumen inmunopatológico. Respuesta inmune inadecuada, reparación de tejidos alterada, radicales libres de oxígeno, micropartículas tóxicas, daño neurogénico, mecanismos de autoinmunidad no regulados, mecanismos de apoptosis dañados, catabolismo y senescencia desregulados.

### Bronquitis crónica

La presencia de tos y producción de esputo durante al menos 3 meses en cada uno de 2 años consecutivos sigue siendo un criterio útil para definir la bronquitis crónica. Sin embargo, la tos crónica y la producción de esputo son parte de la enfermedad independiente que puede preceder o seguir el desarrollo de la limitación del flujo aéreo y estar asociada con el desarrollo o aceleración de la limitación del flujo aéreo fijo. En estadios iniciales, la bronquitis también puede existir en los pacientes con espirometría normal.<sup>1,5</sup>

El deterioro de la función pulmonar que se produce en la EPOC se manifiesta espirométricamente por declinación progresiva del FEV<sub>1</sub>, de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC y en la limitación del flujo aéreo, que se traducen en inadecuado intercambio gaseoso y aumento de la resistencia aérea. La hiperinflación reduce la capacidad inspiratoria e incrementa la capacidad residual funcional durante el ejercicio, produciendo incremento en la disnea (disnea de esfuerzo) y limitación para el ejercicio. Se produce

hipoxemia de las arteriolas pulmonares con evidencia de disfunción endotelial asociada con cambios estructurales que producen hipertrofia o hiperplasia del músculo liso. La inflamación sistémica se refleja en órganos como el corazón, sistema vascular, cerebro y sistema músculo esquelético.<sup>1,2,6,7,8</sup>

La obstrucción mucosa de las vías respiratorias en la bronquitis crónica se debe a varios factores:

- Las células ciliadas son destruidas por las proteasas y por la lesión oxidativa, lo que resulta en una falla de la mecánica mucociliar.
- Hipersecreción de mucina.
- El moco de las vías respiratorias es deshidratado debido al humo, desencadenando diversas reacciones con alta o baja expresión de diferentes receptores regulatorios.
- La presencia de proteínas plasmáticas, glucosaminoglicanos y proteoglicanos, ADN, lípidos, células inflamatorias y patógenos en el moco que cambian las propiedades biofísicas normales.<sup>9</sup>

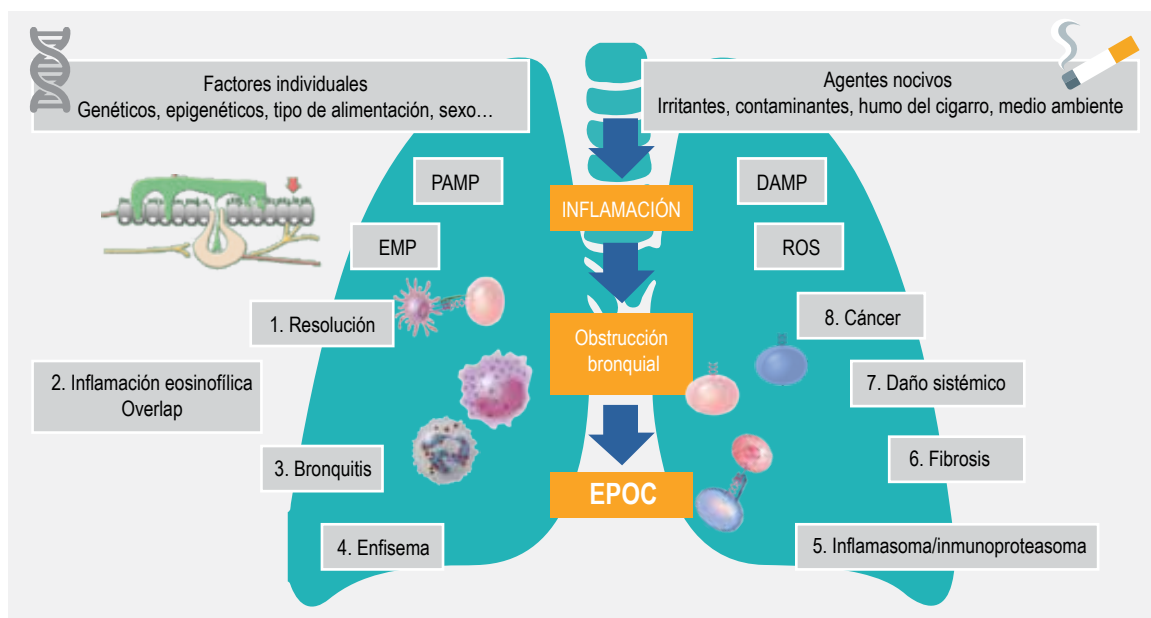


Figura 2. Inmunopatología de la EPOC. La respuesta inflamatoria pulmonar ante agentes irritantes depende de la interacción multifactorial de elementos individuales, factores nocivos ambientales y genéticos. Puede seguir varios caminos en los que intervienen diferentes mecanismos, desde la resolución del proceso inflamatorio hasta la evolución a una EPOC, pasando por bronquitis, enfisema con repercusión sistémica o detonación de cáncer pulmonar u de otro tipo. EMP, micropartículas endoteliales; PAMP, patrones moleculares asociados a patógenos; DAMP, patrones moleculares activados por daño celular; ROS, radicales libres de oxígeno, estrés oxidativo.



Existe un incremento de las glándulas y células secretoras en la submucosa, lo que produce hipersecreción de moco. La composición del moco es 97 % agua y 3 % de sólidos (mucinas, sales, lípidos, restos celulares y otras proteínas); sus características específicas reológicas y viscoelásticas se deben a la presencia de mucinas. Las mucinas MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 y MUC8 tienen dominios ricos en cisteína, que imparten las propiedades de un gel. MUC5AC y MUC5B están expresadas en las vías respiratorias como componentes clave del moco de la vía aérea inferior.<sup>10,11,12</sup>

La hidratación del moco afecta sus propiedades viscoelásticas, determinando la eficacia con que se pueda eliminar por la acción ciliar y la tos. El moco saludable contiene 3 % de sólidos, con consistencia de la clara del huevo. La hipersecreción de mucina o desregulación del volumen del líquido superficial puede aumentar la concentración de sólidos hasta 15 %, lo que resulta en moco muy viscoso y elástico que no se elimina fácilmente. El moco en la mucosa deshidratada se adhiere más fácilmente a la pared de la vía aérea. En especial MUC5AC y MUC5B se incrementan en la bronquitis crónica y se asocian con hipertrofia e hiperplasia de las células de la mucosa, de las glándulas submucosas y del epitelio respiratorio. La obstrucción del flujo aéreo en la EPOC está causada por lesiones de la vía aérea pequeña, favoreciendo que el moco intraluminal se incremente, relacionado con la gravedad de la enfermedad. La bronquitis crónica es un predictor de muerte ya que incrementa el riesgo de neumonía y acelera la declinación de la función pulmonar (Figura 3).<sup>10,11</sup>

### Enfisema

El enfisema es una ampliación anormal y permanente del espacio aéreo distal a los bronquiolos terminales, acompañado de la destrucción de sus paredes sin fibrosis aparente. Resulta de la degradación proteolítica por alteración del equilibrio de proteasas/antiproteasas, destrucción de las paredes alveolares o falla de los mecanismos de reparación, mantenimiento, apoptosis, senescencia y autoinmunidad. La destrucción de la vía aérea pequeña promueve la formación de enfisema al favorecer la pérdida del soporte de los acinos distales y el atrapamiento del aire.<sup>13,14</sup>

La vía aérea pequeña es la vía sin cartílago, con un diámetro interno de < 2 mm. La mayor parte de la resistencia al flujo aéreo en individuos sanos sucede

en las vías respiratorias proximales; la conducción del aire en la vía aérea pequeña representa menos de 10 % de la resistencia de las vías respiratorias.<sup>15</sup>

En estadios avanzados del enfisema se produce una pérdida de la elasticidad alveolar. En fases iniciales son más evidentes las anomalías bronquioalveolares y la limitación crónica del flujo aéreo. La respuesta inflamatoria crónica anómala, produce destrucción del parénquima pulmonar y de su vasculatura, interrumpiendo la reparación normal de los tejidos, con fibrosis de la vía aérea pequeña y ruptura alveolar. El enfisema pulmonar aparece conforme la EPOC avanza, en sujetos aún sin datos de obstrucción del flujo aéreo (Figura 3).<sup>15,16</sup>

### Desequilibrio en el estrés oxidativo

Fumar es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar EPOC y la principal fuente de agentes oxidantes (de especies reactivas de oxígeno [ROS]) para los individuos expuestos ya que se despiden compuestos volátiles y semivolátiles; una bocanada puede contener 10 radicales libres en la fase de líquido condensado en alquitrán<sup>17</sup> y 10 en la fase de gas.<sup>15</sup> Se han identificado numerosos compuestos oxidativos dentro de los 4000 a 7000 que constituyen el humo del cigarro. Los fenoles y semiquinonas se reconocen entre los compuestos formados por partículas, en la fase gaseosa se encuentran los superóxidos (O<sup>-</sup>), epóxidos, peróxidos, óxido nítrico (NO; 500-1000 ppm), dióxido de nitrógeno, peroxinitritos (ONOO<sup>-</sup>) y peroxinitratos. Estos ROS pueden dañar directamente las células, inactivar los mecanismos de defensa e iniciar la inflamación, incrementando el estrés oxidativo. Existe un desequilibrio entre los agentes oxidantes y antioxidantes, ocasionando activación de cinasas y de factores de transcripción, liberación de mediadores inflamatorios, lesión celular y apoptosis. El estrés oxidativo y ROS regula los genes de mucina y la metaplasia de las células mucosas.<sup>9</sup>

Además del cigarro, la contaminación del aire, biomasa, polvo, humos, gases y el uso de pesticidas agrícolas también producen grandes cantidades de ROS, elevan los marcadores de estrés oxidativo y reducen los antioxidantes endógenos.<sup>16,17</sup>

### Subgrupos clínicos de la EPOC

Se han propuesto subgrupos clínicos de la EPOC con base en datos clínicos, celularidad predominante y respuesta al tratamiento:<sup>4</sup>

- *Exacerbaciones frecuentes*: se definen como tales la presentación de más de 2 cuadros agudos al año. Las opciones de tratamiento incluyen broncodilatadores, betaagonistas-2 de acción prolongada con corticosteroides inhalados (CSI), antagonistas muscarínicos de acción prolongada, roflumilast y azitromicina.<sup>4</sup>
- *Bronquitis crónica*: se presenta en 45 % de los pacientes con EPOC, vinculada a mayor frecuencia de exacerbaciones y riesgo de deterioro. Para su manejo se utiliza, además, medicamentos como roflumilast y mucolíticos.<sup>4</sup>
- *Deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina*: se relaciona con pocos casos de enfisema (tipo centrolobulillar), con predominio de la zona inferior del tórax y gran heterogeneidad, probablemente debida a modificadores genéticos.
- *Enfisema con predominio de la zona superior y enfisema buloso, con falla respiratoria tipo I*: es tratado con cirugía para reducción del volumen pulmonar y oxigenoterapia a largo plazo.
- *Falla respiratoria tipo II*: se trata con ventilación no invasiva.
- *EPOC eosinofílica*: subgrupo controversial, considerando que sea verdaderamente distinto al asma; se incluye entre las patologías de superposición con asma. Mejora con la administración de esteroides.<sup>4</sup>
- *EPOC por exposición a biomasa*: es común en mujeres. Se sugiere evitar fumar o remover la exposición a la biomasa, al humo de leña o de otros gases. La hiperreactividad bronquial es una característica común y por ello también se ha catalogado entre los síndromes superpuestos entre asma y EPOC. La inflamación sistémica y pulmonar es similar a la enfermedad inducida por fumar, con menos enfisema y una lenta disminución del FEV<sub>1</sub>. El empleo de CSI puede ser útil.<sup>4</sup>

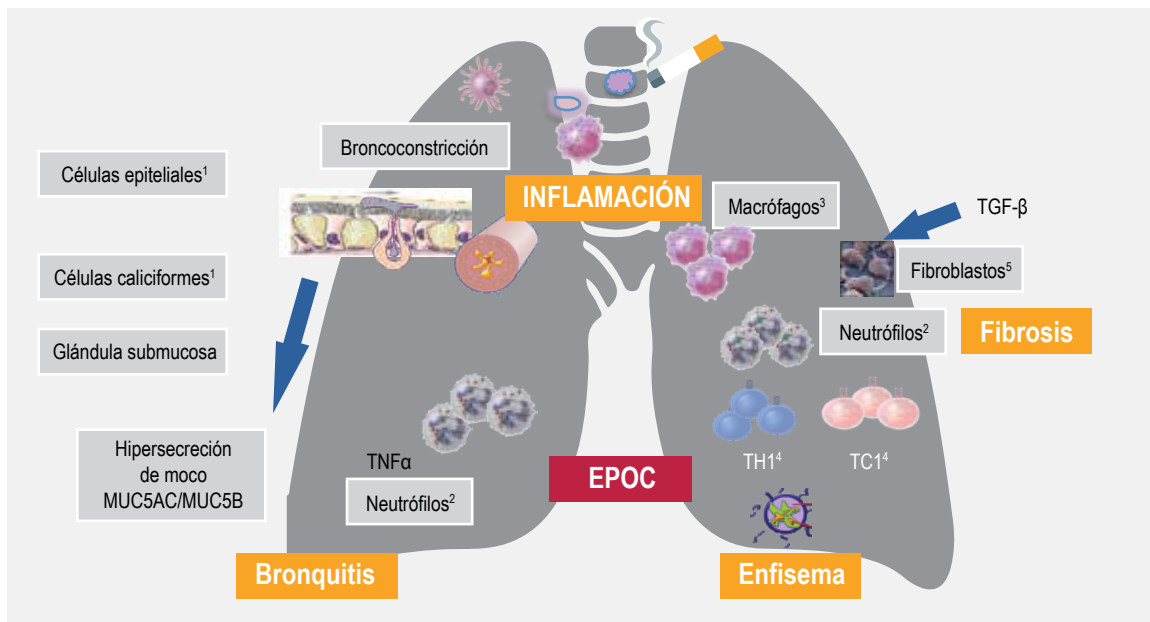


Figura 3. Bronquitis-enfisema-fibrosis. <sup>1</sup>Producción de moco, defensinas, lisozimas e IgA, secretoglobinas y citocinas, proteínas en túbulo y heregulina. El reconocimiento del humo y otros tóxicos inhalados favorece la expresión de TLR4, EGFR, TGF $\beta$ ; CTGF, IL-32, EMP y INF $\gamma$ -bronquitis. <sup>2</sup>Producción de TNF $\alpha$ , EGF, TGF $\alpha$ , MAPK, LTB4, CXCL1, CXCL5, CXCL8, CXCR2, serina proteasas, proteinasa-3, elastasa, mieloperoxidasa, lipocalina catépsina G y proteinasa-3, así como la MMP-8 y la MMP-9, prostaglandina E, lactato deshidrogenasa, IL-6,  $\alpha$ -1 antitripsina. <sup>3</sup>Producción de INF $\gamma$ , CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCR3, CXCL1, CXCL8, CCL2, LTB4, IL-10, MMP9, MMP12, elastólisis/enfisema. <sup>4</sup>INF $\gamma$ , CXCL9, CXCL10, CXCL11, perforinas y granzimas por TC1/enfisema. <sup>5</sup>Fibroblastos/fibrosis

### Atrofia muscular

La disfunción muscular es una consecuencia sistémica importante en la EPOC. La atrofia muscular y debilidad tienen consecuencias como las dificultades para la actividad física, intolerancia al ejercicio, mala calidad de vida y mortalidad prematura. La homeostasis en el tejido muscular y su capacidad de regeneración están aseguradas por un equilibrio entre la síntesis y la degradación de proteínas.<sup>8</sup>

El impulso respiratorio neuronal de los pacientes se puede determinar utilizando la electromiografía del diafragma como una medición objetiva de la gravedad de la EPOC, complementariamente a las pruebas de función pulmonar, pruebas de tolerancia e índice BODE.<sup>18,19</sup>

En la EPOC, los factores que llevan a la debilidad y atrofia muscular son los siguientes:<sup>8,19</sup>

- Desuso, asociado con la debilidad, atrofia, cambios en la distribución de los tipos de fibras musculares y alteraciones metabólicas.
- Inflamación y estrés oxidativo relacionados con la activación de la cascada de la proteólisis muscular, con disminución de la resistencia muscular, intolerancia al ejercicio y debilidad.
- Hipoxemia con disminución de la síntesis de proteínas y activación de la degradación muscular a través de la cascada de señalización del factor inducible por hipoxia de von Hippel-Lindau.
- Hipercapnia relacionada con acidosis intracelular, alteraciones en la síntesis y degradación de proteínas contráctiles.
- Bajos niveles de hormonas anabólicas y factores de crecimiento, así como deterioro del balance energético asociados con la síntesis reducida de las proteínas musculares.
- Proteólisis mediante el aumento de los niveles de miostatina y disminución de los niveles de factor-1 de crecimiento.
- Deficiencia de vitamina D asociada con debilidad muscular por atrofia, relacionada con alteraciones en el metabolismo del calcio.
- Fatiga muscular por fatiga central, reducción de la resistencia contráctil del músculo esquelético, disminución en la liberación de oxígeno proporcionado a las mitocondrias y la capacidad de las mitocondrias para generar ATP debido a la interacción de monóxido de carbono con la hemoglobina, la mioglobina y los componentes

de la cadena respiratoria, con alteración en el metabolismo muscular.<sup>8,19</sup>

### Aspectos inmunológicos de la EPOC

La respuesta inmunológica en la EPOC surge de la activación del sistema inmunitario innato y adaptativo, desencadenada por partículas tóxicas inhaladas.

El humo del cigarro incrementa la autofagia e induce apoptosis y necrosis en las células pulmonares, aumentando los niveles de micropartículas (MP). Las MP se desprenden de las vesículas de las membranas liberadas a partir de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y células endoteliales cuando estas células se activan o se someten a apoptosis en condiciones inflamatorias. El daño endotelial en la vasculatura capilar pulmonar conduce a la destrucción pulmonar, a enfermedades cardiovasculares y procesos cerebrovasculares. Las micropartículas endoteliales (EMP) están siendo consideradas como potenciales biomarcadores de daño en EPOC.<sup>20</sup>

Los contenidos de MP varían, pueden incluir ácidos nucleicos y modular las funciones biológicas celulares, muestran actividades proinflamatorias y protrombóticas mediante la activación de receptores tipo Toll (TLR) y otras vías de señalización, con un aumento de la activación del factor nuclear-kappa B (NFκB).<sup>21,22</sup>

### Citocinas

Se producen por células activadas en respuesta a diferentes estímulos y con múltiples funciones. Actúan localmente o a distancia y se autorregulan. Cuando falla esta señal de autorregulación sobreviene la cronicidad de las enfermedades. Por su importancia, algunas de estas moléculas constituyen blancos terapéuticos en la EPOC y otras patologías.<sup>10</sup>

La inflamación celular en la EPOC se caracteriza por el incremento de macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y linfocitos (L) T y B. Las citocinas y factores tisulares en la EPOC son el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), que podría ser un marcador sensible y específico de la gravedad de la EPOC; el interferón- $\gamma$  (INF $\gamma$ ), interleucina (IL)-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-7, TSLP (linfopoyetina de estroma tímico, de la familia de la IL-7), IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-22, IL-27, IL-32, IL-37, metaloproteinasas de la matriz 9 y 14, (MMP9, MMP-14), mieloperoxidasa, proteína quimiotáctica de los monocitos-1 y factores de crecimiento: factor de crecimiento trans-

formante  $\beta$  (TFG $\beta$ ), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Entre de las principales quimiocinas: CCL2, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 (esta última inducida por INF $\gamma$ ), CXCL11, CCL20, CXCR3, CCR3, CXCR1, CXCR5 y CXCR8<sup>10,16,21</sup>

En monocitos y células epiteliales, la participación de IL-32 inducida por INF $\gamma$  activa 2 vías: la de NF $\kappa$ B y la de p38 MAPK, con producción de TNF $\alpha$ , IL-8 y MIP-2, involucradas en la progresión de la EPOC. La IL-32/TNF $\alpha$  tiene un papel clave en la progresión de la respuesta inmune inflamatoria y obstrucción en la EPOC.<sup>22,23</sup>

#### Células epiteliales

La superficie del epitelio de la vía aérea intrapulmonar está compuesta por células ciliadas y secretorias. Las células secretorias se dividen a su vez en células claras, caliciformes y serosas. Además de mucina, liberan moléculas antimicrobianas (defensina, lisozima e IgA), inmunomoduladoras (secretoglobinas y citocinas) y de protección (proteínas en trébol y heregulina), que constitutivamente y en forma inducible se van incorporando en el moco.<sup>11,14</sup>

La respuesta de reparación en la vía aérea pequeña implica engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias, relacionada con fibrosis peribronquial. La activación de la fibrosis en las células mesenquimatosas peribronquiales se asocia con la secreción de factores de crecimiento profibróticos (TGF $\beta$ , factor de crecimiento transformante beta; CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo) liberados por el epitelio de la vía aérea y los macrófagos alveolares.<sup>23</sup>

Se ha reportado un incremento en la apoptosis y proliferación de las células epiteliales en los pacientes con enfisema.<sup>24</sup>

Hay 8 tipos de EMP en la membrana celular: cadherinas del endotelio vascular, moléculas de adhesión celular endotelial plaquetario, molécula de adhesión celular del melanoma, E-selectina, CD51, CD105, factor de von Willebrand y CD143. Las cadherinas del endotelio vascular, las moléculas de adhesión celular endotelial plaquetario y E-selectina aumentan en pacientes con EPOC. La presencia de EMP en EPOC se correlaciona con la destrucción pulmonar y limitación del flujo aéreo.<sup>20</sup>

#### Macrófagos y monocitos

Los monocitos y macrófagos se encuentran en todos los tejidos, forman parte de la primera línea de defensa y contribuyen a la homeostasis en la enfermedad; expresan receptores de superficie e intracelulares, vías de transducción de señales, con diferentes matrices de expresión génica.<sup>25</sup>

Los macrófagos alveolares se desarrollan a partir de monocitos fetales que se diferencian en células de larga vida en la primera semana de nacimiento a través de factores estimulantes de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF). Tienen larga duración, capacidad endocítica y fagocítica. La proliferación y reclutamiento de los macrófagos durante la enfermedad modula la lesión hacia la curación. La IL-4 favorece la proliferación de macrófagos. También el factor surfactante pulmonar modifica la acción de los macrófagos, células dendríticas y monocitos.<sup>25,26</sup>

El número de macrófagos está aumentado (5 a 10 veces) en pacientes con EPOC y al activarse liberan TNF $\alpha$ , CXCL1, CXCL8, CCL2, leucotrieno B4 (LTB4) y ROS y enzimas elastolíticas, metaloproteinasas de matriz (MMP) 2, 9 y 12, catepsinas K, L y S y la elastasa de neutrófilos. Este incremento de macrófagos en la EPOC se debe al reclutamiento de monocitos y la liberación de las quimiocinas CCL2 y CXCL1. Las razones para la resistencia a los corticosteroides en los pacientes con EPOC podría ser la marcada reducción de la actividad de la histona desacetilasa (HDAC), que recluta a los genes inflamatorios activados por los receptores de glucocorticoides. La reducción de la actividad HDAC en los macrófagos se correlaciona con el aumento de la secreción de citocinas, como el TNF $\alpha$  y CXCL8 y una baja respuesta a los corticosteroides.<sup>27</sup>

Los macrófagos son la principal fuente de IL-32 que induce la producción de citocinas mediante la activación del NF $\kappa$ B, promoviendo la inflamación autoinmune en EPOC.<sup>28</sup>

#### Neutrófilos

Los neutrófilos migran a las áreas infectadas a través del endotelio, la membrana basal y la capa epitelial. Son importantes para destruir bacterias extracelulares y hongos por fagocitosis, liberación de ROS/nitrógeno reactivo y trampas extracelulares. Los neutrófilos están aumentados en pacientes con EPOC, migran al tracto respiratorio mediante fac-

tores quimiotácticos como LTB<sub>4</sub>, CXCL1, CXCL5 y CXCL8 y TNF $\alpha$ . El propio neutrófilo puede ser una fuente importante de CXCL8. Los neutrófilos reclutados en las vías respiratorias de los pacientes con EPOC se activan debido a las concentraciones de gránulos proteolíticos, como la mieloperoxidasa y la lipocalina neutrofílica humana, serina proteasas, elastasa de neutrófilos, catepsina G, proteinasa-3, MMP-8 y MMP-9, que contribuyen a la destrucción alveolar. La elastasa de neutrófilos, la catepsina G y la proteinasa-3 son estimulantes de la secreción de moco de las glándulas submucosas y de las células caliciformes.<sup>27</sup>

El ozono (O<sub>3</sub>) es uno de los componentes principales de la contaminación del aire ambiental urbano. Se forma en la tropósfera a partir de contaminantes precursores primarios, como el NO<sub>2</sub>. Se ha asociado a las exacerbaciones de asma, EPOC y neumonías. La exposición al ozono incrementa el número de neutrófilos y sus citocinas, prostaglandina E, lactato deshidrogenasa, IL-6,  $\alpha$ -1 antitripsina, disminuyendo la fagocitosis a través del receptor del complemento.<sup>20</sup>

#### Linfocitos T, B, NK

Los LT CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> y LB, se encuentran en la vía aérea pequeña, dentro de los alvéolos y en los folículos linfoides, con mayor concentración en los sujetos con una limitación severa del flujo aéreo y progresión de la EPOC.<sup>30,31</sup>

Los antígenos, bacterianos o virales, productos de descomposición de la matriz extracelular y posiblemente autoantígenos del tejido pulmonar pueden provocar respuestas inmunes adaptativas en los pulmones de pacientes con EPOC, con la participación de LT CD8<sup>+</sup> citotóxicas, células Th1 y Th17 CD4<sup>+</sup> y LB, produciendo anticuerpos y autoanticuerpos.<sup>31,32,33,34</sup>

El número de LT CD8<sup>+</sup> pulmonares aumenta con la limitación del flujo aéreo y el enfisema. Los LT/CD8<sup>+</sup> activados liberan enzimas proteolíticas como perforinas y granzimas, que causan la muerte de células estructurales por apoptosis o necrosis, fenómeno inicial de remodelación de la vía aérea pequeña en el enfisema centrilobular.<sup>31,32,33,34</sup>

En pacientes con EPOC se han identificado LT CD8<sup>+</sup>/CD28 nulos, sus citocinas y factores quimiotácticos correspondientes, así como INF $\gamma$ , TNF $\alpha$  (potente inductor de NF $\kappa$ B), granzima B y

perforinas, factor de crecimiento endotelial vascular, caspasa-3 y ceramidas, que participan en la inducción de la apoptosis de las células estructurales del pulmón. La apoptosis, mecanismo potencial de destrucción alveolar, contribuye a la ruptura de la matriz extracelular del parénquima pulmonar. Las células CD8/CD28 se han encontrado en las patologías autoinmunes, enfermedades granulomatosas intersticiales pulmonares y envejecimiento, además de la EPOC. La presencia de LT CD8<sup>+</sup>/CD28 nulos senescentes en la EPOC se ha asociado con pérdida en los receptores para glucocorticoides, tanto en los LT como en las NKT-like, lo que se relaciona con la gravedad de la enfermedad y falta de respuesta a los corticosteroides.<sup>32</sup>

La proporción de NK y NKT1 se incrementa en EPOC, asociada con aumento de la citotoxicidad NK, aumento de la expresión de granzima B y disminución de la expresión del receptor inhibitorio CD94 por ambos tipos celulares. Esta evidencia apoya las estrategias de tratamiento dirigidas a las células NK y otras células similares a NKT; su citotoxicidad y la producción de mediadores inflamatorios en las vías respiratorias puede mejorar la morbilidad de la EPOC.<sup>35,36</sup>

Por otra parte, la acetilcolina es el neurotransmisor parasimpático primario en las vías respiratorias, actúa como una hormona con efectos paracrinos y autocrinos y es secretada también por orígenes no neuronales. Además de las funciones conocidas en la regulación de la broncoconstricción y la secreción de moco, la acetilcolina regula, en parte, la quimiotaxis de las células inflamatorias, células estructurales de la vía aérea y su activación. También participa en eventos de señalización que conducen a la remodelación de la vía respiratoria asociada con las enfermedades como el asma y la EPOC. La acetilcolina es predominantemente proinflamatoria para los linfocitos y las células epiteliales, antiinflamatoria para las células cebadas y los macrófagos, tanto pro como antiinflamatoria para los monocitos y con efectos variables en los neutrófilos y eosinófilos. Como los receptores muscarínicos parecen responsables de la mayoría de los efectos proinflamatorios y de remodelación, estos hallazgos justifican la terapia anticolinérgica (selectiva para los receptores muscarínicos) en el asma y la EPOC. Así, los linfocitos Th17 y las células T que expresan acetilcolina se han identificado como componentes clave de la inflamación sistémica en la EPOC.<sup>37,38,39</sup>



Los LB están aumentados en las vías aéreas principales de los pacientes con EPOC. Se organizan en folículos linfoides peribronquiales por neogénesis linfoide en compartimientos de células T y B a través de citocinas linfoides CCL19, CCL21, CXCL12 y CXCL13. La quimiocina CXCL13, que atrae LB, es un importante mediador en la formación de órganos linfoides terciarios. La formación de folículo linfoide en la EPOC puede ser dirigida por LB pulmonares dependiente de CXCL13, involucra TLR y señalización por receptores de linfotoxina. La exposición al humo de cigarro, ROS y lipopolisacáridos (LPS) regulan a la alta a la CXCL13 derivada de LB. CXCL13 es requerida para la migración eficiente de LB. Bracke *et al.* demostraron que los niveles tanto de mRNA como proteína de CXCL13 estaban aumentados en pulmones de ratones expuestos a humo de cigarro y en pacientes con EPOC. La administración profiláctica y terapéutica de anticuerpos anti-CXCL13 previno completamente la formación de folículos linfoides pulmonares inducida por humo de cigarro en ratones.<sup>40,41,42</sup>

Aunque existe nueva evidencia acerca de las células B foliculares, su papel patogénico en EPOC es aún controversial: podría ser benéfica si protegiera contra la colonización microbiana e infección o perjudicial si se dirigiera contra los antígenos tisulares pulmonares. Se ha considerado a la EPOC como una enfermedad autoinmune con base en la presencia de folículos linfoides de LB en la EPOC avanzada y a la detección de autoanticuerpos en el suero de individuos que la padecen. Lee *et al.*, en 2007, correlacionaron los anticuerpos antielastina y las respuestas Th1 en pacientes con EPOC con la gravedad del enfisema. Sin embargo, Wood *et al.* reportaron que solo la exposición al humo y no la enfermedad afectaron los niveles de anticuerpos antielastina en suero. Más aún, Greene *et al.* reportaron que no había diferencias significativas en los niveles de anticuerpos antielastina en pacientes con EPOC y en pacientes con deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina, comparados con controles sanos.

En esta línea, Rinaldi *et al.*, en 2012, mostraron que no había diferencia significativa en los títulos de anticuerpos antielastina en pacientes con EPOC comparados con controles fumadores. La presencia de anticuerpos contra células epiteliales primarias en pacientes con EPOC y la concentración sérica de anticuerpos antitejidos se ha correlacionado con la

severidad de la limitación del flujo aéreo. Finalmente, los anticuerpos antinucleares son más prevalentes en pacientes con EPOC.<sup>43,44,45,46,47,48,49</sup>

#### Células T reguladoras (Tregs)

Las Treg requieren la expresión del factor forkhead box P3 (FOXP3) para su transcripción, inducción y desarrollo. Tienen expresión diferenciada a lo largo de las vías respiratorias en el humano con EPOC y en los modelos animales. El gene FOXP3 se localiza en el cromosoma Xp11.23. El nivel de expresión de RNAm de FOXP3 en sangre periférica se encuentra disminuido conforme la EPOC es más grave y se correlaciona negativamente con la historia de tabaquismo. Se encontró que genotipos FOXP3 rs5902434 *del/del* y el alelo *del* pueden asociarse con declinación de la función pulmonar en varones chinos, probablemente por alteración de la expresión de FOXP3.<sup>50,51</sup>

Por su parte, las células Th17 regulan la inflamación de los tejidos mediante la producción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22, entre otras citocinas. La IL-21 es autocrina y potencializa la diferenciación de Th17, mientras la IL-17, IL-17F e IL-22, son citocinas efectoras que estimulan el epitelio de la mucosa. Las citocinas Th17 inducen a las células epiteliales a producir péptidos antimicrobianos, quimiocinas y factores de crecimiento de granulocitos G-CSF y GM-CSF para promover la acumulación de neutrófilos en el sitio de la lesión. Los pacientes con EPOC tienen un mayor número de IL-23 e IL-17 en el epitelio bronquial.<sup>52</sup>

#### Células dendríticas

Las células dendríticas (DC) pueden ser subdivididas en DC mieloides (DCm) y DC plasmacitoides (DCp); controlan y dirigen la respuesta inmunitaria pulmonar. Las concentraciones locales de quimiocinas contribuyen a la acumulación de DC y a la subsecuente activación de linfocitos. Los cambios adicionales de las moléculas coestimuladoras sobre las DC contribuyen a la desregulación inmunológica en la EPOC, como el ligando-1 de muerte programada (PD-L1), cuya expresión se encuentra disminuida en las DCp de pacientes con EPOC; o el ligando OX40 (OX40L) y CD1a, de los que se ha observado un incremento en su expresión en las DCm en esta enfermedad. La relación entre OX40L/PD-L1, que mide cuantitativamente el desequilibrio de la coes-

timulación de las DC, se puede correlacionar con la severidad del enfisema pulmonar en pacientes con EPOC.<sup>53,54</sup>

Las DC expresan MHC-II alto, CD11c+, presentan antígenos del MHC-II a las células TCD4+; CD11c es una integrina alfa que se acopla con CD18 para formar el receptor del complemento 4 y también funciona como una molécula de adhesión. Las 3 subclases principales de DC en los pulmones son CD103+CD8α+, CD11b+ y células plasmocitoides. Las DC CD103+ y plasmocitoides se encuentran en contacto con el epitelio de la vía aérea, mientras las DC CD11b+ se encuentran en el parénquima pulmonar; es importante señalar que los macrófagos alveolares también expresan CD11c. El humo del cigarro interfiere con la maduración de las DC y favorece la acumulación de precursores de DC inmaduras circulantes a la mucosa bronquial y al parénquima pulmonar.<sup>53,54,55</sup>

### Eosinófilos

Durante las exacerbaciones de la EPOC puede haber reclutamiento de eosinófilos, en particular durante las exacerbaciones de EPOC graves inducidas por virus, o en los síndromes sobrepuestos con asma y que responden al tratamiento con corticosteroides. Existen estudios contradictorios en los que se menciona que la presencia de eosinófilos en esputo de pacientes con EPOC puede asociarse con la prevención de las exacerbaciones. Se ha demostrado que la participación de los eosinófilos y producción de IL-5 en pacientes con EPOC se relaciona con un mejor pronóstico de la enfermedad y una buena respuesta a los corticosteroides.<sup>35,56</sup>

Si bien los mecanismos para el aumento de eosinófilos en pacientes con EPOC son inciertos, las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) pueden estar implicadas en la EPOC. Las ILC2 son reguladas por mediadores epiteliales como la IL-33, liberada de la lesión de células epiteliales. La expresión de IL-33 se incrementa en las células progenitoras epiteliales basales en la EPOC y se asocia con una mayor expresión de IL-13 y el gen de mucina 5AC. Existe plasticidad considerable entre las ILC; pueden convertirse de ILC2 a ILC1, liberando IFNγ después de una infección viral y exposición a IL-12 e IL-18. Las ILC tipo 3 son capaces de producir IL-17 e IL-22.<sup>56,57</sup>

### Reconocimiento de patógenos

El epitelio respiratorio actúa como una barrera que separa el ambiente externo del medio pulmonar interno, controla las permeabilidades inter y transcelulares para el paso de patógenos inhalados y otros irritantes y el acceso a las células presentadoras de antígenos.

Las infecciones del tracto respiratorio contribuyen al curso de la EPOC en al menos 2 formas:

- Las infecciones virales y bacterianas son la causa más importante de exacerbaciones agudas de la EPOC.
- La colonización bacteriana y la infección crónica de las vías aéreas amplifican y perpetúan la inflamación crónica en la EPOC estable.

Las bacterias como *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia* y *Moraxella catarrhalis* se detectan en 25 % de los pacientes con EPOC estable y más de 50 % de los pacientes durante la exacerbación.<sup>30,58,59</sup>

Las infecciones virales se detectan en 10 a 15 % de la muestra de esputo en pacientes con EPOC estable y en 30 a 60 % de los pacientes con exacerbaciones, siendo los rinovirus y los virus de la influenza los más frecuentemente asociados con estas últimas.<sup>60,61</sup>

Las exacerbaciones bacterianas producen incremento de la inflamación sistémica. Los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) de bacterias son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) específicos en las células epiteliales y las células inmunes innatas, activando la vía NFκB y otras de transducción de señal que resultan en la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.<sup>62,63</sup>

La activación de colonización inducida por el PRR/PAMP microbiana amplifica la inflamación crónica por la vía neutrofílica en la EPOC. Estas respuestas inmunitarias adaptativas contribuyen al desarrollo de los folículos linfoides de LB, producción de IgA de mucosas y sistémicamente a la producción de anticuerpos IgG en el suero.<sup>63</sup>

Los receptores activados por proteasas (PAR) y las proteínas relacionadas con PRR, permiten la identificación de moléculas microbioespecíficas, PAMP y de patrones moleculares asociados con daño celular (DAMP), lo que desencadena una respuesta inflamatoria. Los PRR son los TLR y receptores de lectina



tipo C, expresados en la membrana de las células epiteliales, células dendríticas y macrófagos alveolares, los receptores tipo like del gen 1 del ácido retinoico inducible en el citoplasma y otros 3 receptores; los receptores del dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) tipo like; los receptores del gen del ácido retinoico inducible y los receptores like ausentes en melanoma 2 (Aim2-LR).

La interacción bidireccional entre el epitelio y otros elementos de la pared bronquial originan una estructura conocida como unidad trófica del epitelio mesenquimatoso. Los TLR expresados por superficies celulares son TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 y TLR10, que reconocen productos bacterianos como PAMP. Dentro de las membranas plasmáticas, reticuloendoplásmicas, endosomas y lisosomas (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9) son críticos en el reconocimiento de productos virales y ácidos nucleicos.<sup>61,62,63,64,65</sup>

El reconocimiento del humo de cigarro por el epitelio respiratorio implica la expresión de TLR4 y conduce a la activación del EGFR, que resulta en la producción de moco.<sup>23</sup>

La homeostasis regulada permite que el organismo responda adecuadamente en los estados inflamatorios y se autolimita. Un desequilibrio de esta homeostasis con hiperinflamación o hiporreactividad puede causar daño tisular o falla en la respuesta contra los diferentes agentes agresores, daño, disfunción orgánica y da como resultado una patología crónica o la muerte.<sup>63,64,65</sup>

Las DC activadas a través de los PRR migran a los nódulos linfáticos y se encargan de presentar los antígenos procesados a LT, generando células efectoras y de memoria, dirigidas hacia la infección específica. Los PRR ayudan a eliminar a los patógenos que evaden la respuesta inmunitaria innata. La mejor molécula caracterizada es un LPS o endotoxina de la pared de las bacterias gramnegativas, que frecuentemente afectan a los pacientes con EPOC, estimula a los TLR4, los peptidoglicanos a TLR2, las flagelinas a TLR5 y la profilina de los protozoarios a TLR11. Los TLR localizados en los compartimientos endocíticos reconocen ácidos nucleicos que incluyen ARN de doble cadena son los TLR3. Los de cadena sencilla son TLR7, TLR8 o ADN bacteriano, que son TLR9. Para la expresión de TLR7 y TLR9 por las DCp se requiere la respuesta al interferón tipo 1 durante las infecciones virales.

Algunos genes inducidos por la expresión de los TLR podrían inactivar a NFκB, previniendo la inflamación excesiva. Una regulación negativa de la señalización de TLR puede presentarse a través de la disociación de los complejos adaptativos, de la degradación de proteínas de señalización y de la regulación a la baja de la transcripción. Tal es el caso de Toll IL-1R8 (receptor relacionado con la familia de IL-1R), que reduce la patología inflamatoria y los niveles de IL-17 y afecta las respuestas de los TLR en las infecciones pulmonares micóticas. Algunos patógenos como el *Mycobacterium tuberculosis* producen proteínas que regulan negativamente la señalización de los TLR con el fin de evadir la respuesta inmunitaria del huésped.<sup>66,67,68,69</sup>

## Inflamasoma e inmunoproteasoma

### Inflamasoma

Complejo de la inmunidad innata que regula la inflamación y está formado principalmente por NLRP3, caspasa 1, IL-1β, IL-18, IL-33, IL-37, NALP7, ST2. Se han encontrado en diferentes cantidades en la mucosa bronquial y lavado broncoalveolar de pacientes con EPOC, dependiendo de si esta se encuentra estable o activa. La proteína asociada a la apoptosis, que contiene un CARD (dominio de reclutamiento asociado a caspasa), es un componente importante del inflammasoma NLRP3, que recluta procaspasa-1 en el complejo proteico y se incrementa en la EPOC activa o grave. En la EPOC estable no se detectó elevación, posiblemente debido a incremento en las moléculas inhibitoras del inflammasoma, NALP7 e IL-37. La activación de NLRP3 del inflammasoma está ligada a exacerbaciones agudas (Figura 4).<sup>70</sup>

### Inmunoproteasoma

Se expresa constitutivamente en las células hematopoyéticas e induce células no inmunes durante la infección viral. Tiene un papel importante en la generación de péptidos antigénicos para las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC-I) y en la activación de las LT CD8, en las vías de señalización por interferón y NFκB contribuye a la regulación de la producción de citocinas proinflamatorias y al manejo del estrés oxidativo. Los antígenos intracelulares son detectados por LT CD8+, activados por patógenos para detectar péptidos como los DAMP, presentados por el MHC-I en la superficie de células infectadas.

El proteasoma consiste en una partícula de núcleo proteolítico 20S, compuesto por cuatro anillos heptaméricos que comprenden subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  con estructura  $\alpha_7\beta_7\beta_7\alpha_7$ . Una sustitución de estas subunidades  $\beta$  integra la proteína de baja masa molecular (LMP) 2, el complejo de endopeptidasa multicatalítica 1 (MECL-1) y LMP7, también denominadas  $\beta_{1i}$ ,  $\beta_{2i}$  y  $\beta_{5i}$ , respectivamente, dando lugar a la formación de los inmunoproteasomas, sensibles a citocinas y con actividad tipo caspasas. Los inmunoproteasomas están presentes en células linfoides, pero su síntesis puede inducirse también

en células no inmunes mediante  $IFN\gamma$  o  $TNF\alpha$ , como sucede en la infección viral o bacteriana. Podemos sugerir una interacción entre el inflammasoma y el inmunoproteasoma, que alterada favorecería las exacerbaciones de la EPOC y la falta de respuesta terapéutica. La inducción rápida y específica de inmunoproteasomas es necesaria para la eliminación eficaz de las células infectadas.<sup>71,72</sup>

Los pacientes con EPOC sufren más infecciones respiratorias y necesitan más tiempo para resolverlas. El humo del cigarro altera el sistema inmune en respuesta a infecciones, favoreciendo las exacerba-

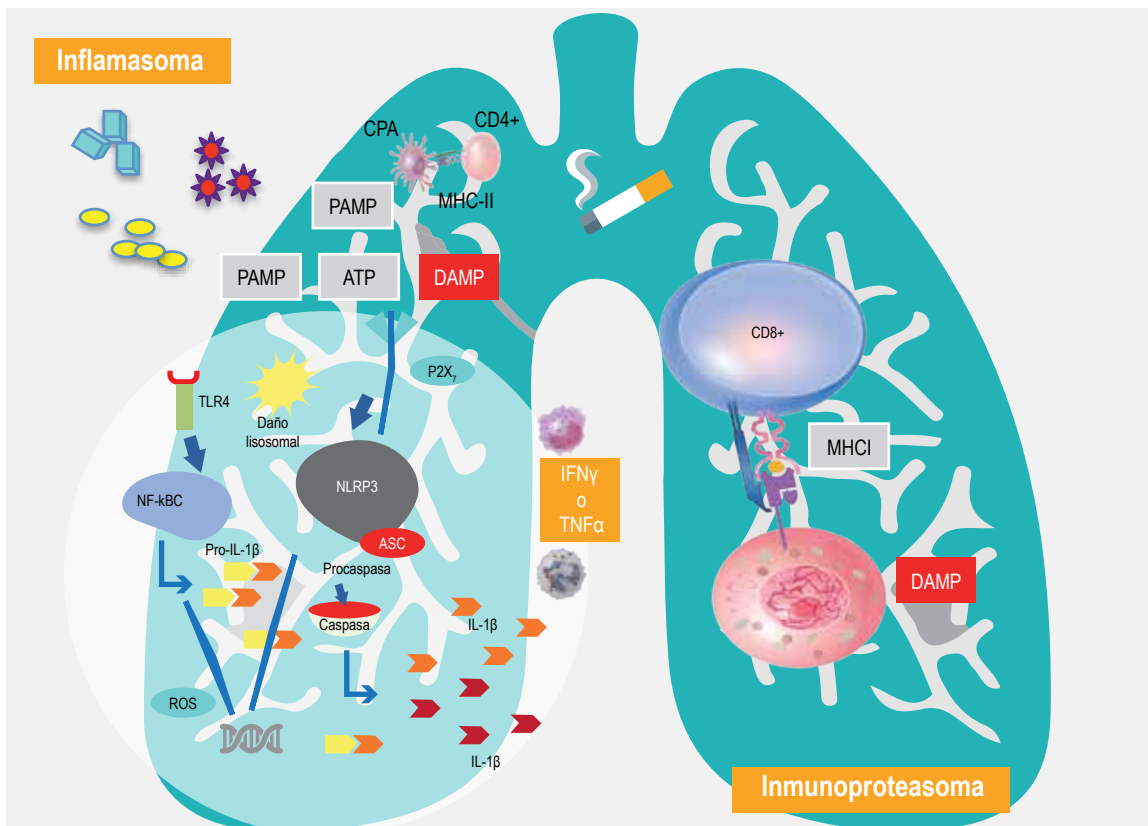


Figura 4. Inflamasoma e inmunoproteasoma. El inflammasoma es un complejo de la inmunidad innata que regula la inflamación y está formado principalmente por NLRP3, caspasa 1 y producción de IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-37. La proteína asociada con la apoptosis (ACS), que contiene un CARD (dominio de reclutamiento asociado a caspasa) y NLRP3 del inflammasoma, recluta procaspasa-1 en el complejo proteico; para formar caspasa se incrementa en los pulmones de pacientes con EPOC. En el inmunoproteasoma, los antígenos intracelulares son detectados por células T CD8+ activadas por patógenos que circulan en los pulmones para detectar péptidos, como los DAMP, presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC-I), ensamblados al proteasoma, en la superficie celular de células infectadas. Puede encontrarse alterada su función en EPOC. DAMP, patrones moleculares asociados con daño celular.

ciones en la EPOC, ya que, además de lo expuesto, interfiere con la señalización inmunitaria STAT-1 e IRF-3, afectando la presentación antigénica al MHC-II. Se han reportado niveles de transcripción de LMP-2 y LMP-7 aumentados en células alveolares tipo II primarias en pacientes con EPOC. La actividad proteasómica se ha evaluado con resultados contradictorios, aunque se acepta que la actividad del proteasoma está alterada.<sup>73</sup> (Figura 4)

#### Microbioma

Los individuos que sufren de EPOC tienen un microbioma pulmonar alterado. Los componentes de la microflora gastrointestinal, específicamente los bacilos gramnegativos pueden constituir un componente de la microflora pulmonar e incrementarse en individuos con EPOC. La microbiota gastrointestinal desempeña un papel clave en la adaptación e iniciación de la respuesta inmune en el tracto gastrointestinal, así como en otros sitios de la mucosa distal, como el

pulmón. La disbiosis intestinal, por tanto, afecta a la salud pulmonar. La calprotectina determinada en heces puede ser un marcador de inflamación. La microbiota intestinal es importante para la respuesta inmune sistémica normal. Las respuestas inmunitarias generadas en la mucosa intestinal son a menudo protectoras en los sitios distales de la mucosa, por tanto, la disbiosis intestinal afecta la salud pulmonar (Figura 5).<sup>74</sup>

#### EPOC, envejecimiento y cáncer

La senescencia celular se refiere al proceso por el cual las células dejan de dividirse y se someten a alteraciones fenotípicas distintivas, incluyendo cambios de la cromatina, del secretoma y la activación de genes supresores tumorales. La proteostasis (homeostasis de las proteínas) intracelular depende de diferentes mecanismos de aclaramiento de proteínas, moléculas chaperonas, reparación del daño molecular de las proteínas durante su síntesis, ensambla-

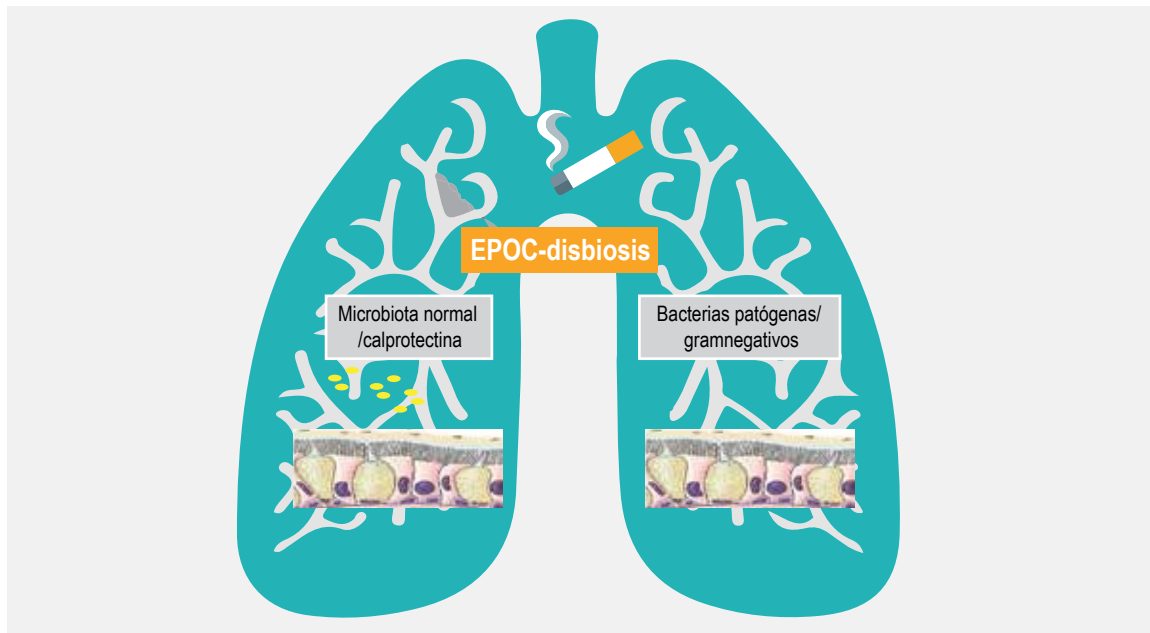


Figura 5. EPOC-disbiosis. La disbiosis intestinal afecta la salud pulmonar. La microbiota gastrointestinal (GI) participa directamente en la protección contra las alergias, enfermedades autoinmunes e infecciones. La calprotectina determinada en heces puede ser un marcador de inflamación. Los cambios inducidos por el humo del cigarrillo en el microbioma intestinal pueden relacionarse con la exacerbación de los síntomas de EPOC. La microflora GI, específicamente los bacilos gramnegativos, puede constituir un componente de la microflora pulmonar e incrementarse en los individuos con EPOC.

je, desdoblamiento y de la eliminación de toxinas acumuladas y liberadas durante el estrés celular. El correcto equilibrio y funcionamiento de estos mecanismos determina, en parte, el proceso de autofagia y autorregeneración celular que van a determinar la edad biológica de los tejidos, órganos, aparatos y sistemas.

La senescencia replicativa está vinculada al desgaste o acortamiento de los telómeros debido a la ausencia o disminución de la telomerasa en las células somáticas. Los telómeros se acortan con la división celular y la edad avanzada, los telómeros disfuncionales cortos señalan una respuesta de daño del ADN que provoca la senescencia celular y la apoptosis. Los ROS producidos por el cigarro, biomasa y demás toxinas se encuentran relacionados con la erosión telomérica por el daño oxidativo, con dificultad para la replicación de los telómeros, activación proteolítica de las terminales cromosómicas y eventos de recombinación homóloga que resultan en la pérdida esporádica de telómeros.

La senescencia celular va más allá de la supresión de tumores en los procesos biológicos, tales como el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas, reparación de tejidos y el envejecimiento del organismo. Algunos epigenes inhibidores favorecen esta falta o disminución en la telomerasa y de todas formas estos genes se activan con el tiempo. La longitud de los telómeros es normal en pacientes con enfisema. Sin embargo, se han encontrado mutaciones en la telomerasa en pacientes con enfisema y neumotórax. La senescencia linfocítica en la EPOC se asocia con la pérdida de HDAC, HDAC2 en LT/CD8 +CD28 nulas y células similares a NKT; también se ha relacionado con la pérdida de receptores para glucocorticoides y otros receptores.<sup>32,74,75</sup>

El cáncer tiene un origen complejo, sin embargo, las alteraciones que se presentan en la EPOC, como la activación de factores de crecimiento trófico y vascular, así como mutaciones de las metaloproteinasas o alteraciones en los mecanismos de reparación celular, genéticos y epigenéticos inducidos por el cigarro se han identificado estrechamente con el cáncer pulmonar y otros tipos de cáncer.<sup>76</sup>

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo, con 1.6 millones de nuevos casos y 1.4 millones de muertes anuales. El tabaquismo es el factor de riesgo que por sí solo provoca un mayor número de casos y a nivel

mundial causa aproximadamente 22 % de las muertes por cáncer y 71 % de las muertes por cáncer de pulmón.<sup>77</sup>

La inestabilidad genómica y la reprogramación metabólica son dos rasgos característicos del cáncer. Las sirtuinas, enzimas dependientes de NAD<sup>+</sup>, proteínas desacetilasas, promueven la replicación y regulan el silenciamiento génico. La familia de sirtuina comprende 7 proteínas: SIRT1 a SIRT7. SIRT1, SIRT6 y SIRT7 son nucleares; SIRT3, SIRT4 y SIRT5 residen en las mitocondrias; y SIRT2 es citosólica. Debido a sus actividades enzimáticas desempeñan funciones en la regulación de las modificaciones postraduccionales. Participan en la reparación del ADN, el metabolismo energético y la tumorigénesis. Las sirtuinas son capaces de desacetilar histonas, factores de transcripción y enzimas metabólicas. El metabolismo celular aberrante en las células cancerosas caracterizado por la glucólisis aeróbica elevada y la glutaminólisis extensa es esencial para alimentar la proliferación incontrolada y el crecimiento del tumor maligno. El efecto Warburg, que describe que las células tumorales preferentemente utilizan glucosa para la glucólisis aeróbica en presencia de oxígeno, ha surgido como una de las características del cáncer.<sup>78</sup>

La sobreexpresión de MMP9 está implicada en la patogénesis de la EPOC. La reducción de SIRT1 dependiente del estrés oxidativo es conocida como enzima antienvjecimiento putativo. El nivel de SIRT1 se encontró disminuida en la EPOC y se correlacionó inversamente con aumento en la expresión de MMP9 y la activación del promotor de MMP9. Entonces, SIRT1 es un regulador negativo de la expresión de MMP9. La activación de SIRT1 está implicada como una aproximación terapéutica para tratar enfermedades inflamatorias crónicas, en las que la MMP9 se encuentra incrementada.<sup>79</sup>

La sobreexpresión de SIRT6 en líneas celulares aumentó la fosforilación de la cinasa regulada por la señal extracelular (p-ERK) 1/2 de MMP9 y promovió la migración e invasión de células tumorales.<sup>80</sup>

## Conclusión

La exposición a partículas nocivas, como el humo del cigarro, induce la activación de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos que normalmente se encuentran en equilibrio dinámico; si se pierde esta homeostasis o está alterada se produce daño

tisular e inflamación crónica, catabolismo celular, alteración de la reparación tisular y activación de la apoptosis con daño sistémico, formando el complejo denominado EPOC. Las comorbilidades resultantes son enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, disfunción músculo esquelética, incremento de la edad biológica, cáncer pulmonar y otros tipos de cáncer, con un importante impacto negativo en la calidad de vida y super-

vivencia de los pacientes con esta enfermedad. Es indispensable mencionar que tanto la EPOC como el cáncer pulmonar derivados de fumar y de la contaminación son catalogadas como enfermedades no transmisibles y, sobre todo, prevenibles.<sup>81</sup>

### Agradecimientos

Al laboratorio AstraZeneca, por su interés e impulso en la investigación y realización de este artículo.

### Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Update 2016). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2016.
2. Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Acuña KM, Arango RAA, Argote-Greene LM, Cante FEV, et al. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Derivadas del cuarto consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Neumol Cir Torax*. 2012;71(Supl 1):8-89. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2012/nts121a.pdf>
3. Burgel PR. From COPD definitions to COPD phenotypes. *Presse Med*. 2014;43(12 Pt 1):1337-1343. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>
4. Turner AM, Tamasi L, Schleich F, Hoxha M, Horvath I, Louis R, et al. Clinically relevant subgroups in COPD and asthma. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):283-298. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.00009014>
5. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):228-237. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201210-1843CI>
6. Cai BQ, Cai SX, Chen RC, Cui LY, Feng YL, Gu YT, et al. Expert consensus on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the People's Republic of China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):381-395. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S58454>
7. Zhang P, Dong G, Sun B, Zhang L, Chen X, Ma N, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and mortality due to cardiovascular disease and cerebrovascular disease in Shenyang, China. *PLoS One*. 2011;6(6):e20827. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020827>
8. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-e62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>
9. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: Balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10(1):261-276. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S42414>
10. Caramori G, Adcock IM, Di Stefano A, Chung KF. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):397-412. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S42544>
11. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2233-2247. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0910061>
12. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(6):662-672. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201511-2210OC>
13. Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(1):182-185. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/arrd.1985.132.1.182>
14. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):258-266. DOI: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200504-045SR>

15. Martin C, Frija J, Burgel PR. Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:7-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S28290>.
16. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10(1):995-1013. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S82518>
17. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Dorans KS, Gold DR, Schwartz J, et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham heart study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(6):656-664. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201410-1875OC>
18. Garland AJ, Doshi A, Turcanu V. Neural respiratory drive measurement for COPD assessment and monitoring. *Pneumologia.* 2015;64(1):14-7.
19. Degens H, Gayan-Ramirez G, Van-Hees HW. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: From evidence to mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(6):620-625. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201410-1830PP>
20. Takahashi T, Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9(1):303-314. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S38931>
21. Van-Der-Merwe R, Molfino NA. Challenge models to assess new therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:597-605. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S30664>
22. Schuliga M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease. *Biomolecules.* 2015;5(3):1266-1283. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom5031266>
23. Khawar B, Abbasi MH and Nadeem Sheikh N. A panoramic spectrum of complex interplay between the immune system and IL-32 during pathogenesis of various systemic infections and inflammation. *Eur J Med Res.* 2015;20(1):7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40001-015-0083-y>
24. Martin C, Frija J, Burgel PR. Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:7-13.
25. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity.* 2014;41(1):21-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013>
26. Gordon S, Plüddemann A, Martinez-Estrada F. Macrophage heterogeneity in tissues: Phenotypic diversity and functions. *Immunol Rev.* 2014;262(1):36-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12223>
27. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
28. Gasiuniene E, Lavinskiene S, Sakalauskas R, Sitkauskienė B. Levels of IL-32 in serum, induced sputum supernatant, and bronchial lavage fluid of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2016;13(5):569-575. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2016.1145201>
29. McAleer JP, Kolls JK. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense. *Immunol Rev.* 2014;260(1):129-144. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12183>
30. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2355-2365. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0800353>
31. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2645-2653. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032158>
32. Hodge G, Jersmann H, Tran HB, Holmes M, Reynolds PN, Hodge S. Lymphocyte senescence in COPD is associated with loss of glucocorticoid receptor expression by pro-inflammatory/cytotoxic lymphocytes. *Respir Res.* 2015;16(1):2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-014-0161-7>
33. Cosío MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2396-2454. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804752>
34. Saetta M, Di-Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):822-826. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.3.9709027>



35. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and immune response in COPD: Where do we stand. *Mediators Inflamm.* 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/413735>
36. Hodge G, Holmes M, Jersmann H, Reynolds PN, Hodge S. The drug efflux pump Pgp1 in pro-inflammatory lymphocytes is a target for novel treatment strategies in COPD. *Respir Res.* 2013;14(1):63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-63>
37. Gwilt CR, Donnelly LE, Rogers DF. The non-neuronal cholinergic system in the airways: An unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation. *Pharmacol Ther.* 2007;115(2):208-222. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.05.007>
38. Kistemaker LE, Oenema TA, Meurs H, Gosens R. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: Perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci.* 2012;91(21-22):1126-1133. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2012.02.021>
39. Profita M, Albano GD, Riccobono L, Di-Sano C, Montalbano AM, Gagliardo R, et al. Increased levels of Th17 cells are associated with non-neuronal acetylcholine in COPD patients. *Immunobiology.* 2014;219(5):392-401. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2014.01.00>
40. Litsiou E, Semitekolou M, Galani IE, Morianos I, Tsoutsas A, Kara P, et al. CXCL13 production in B cells via Toll-like receptor/lymphotoxin receptor signaling is involved in lymphoid neogenesis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(11):1194-1202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201208-1543OC>
41. Bracke KR, Verhamme FM, Seys LJ, et al. Role of CXCL13 in cigarette smoke-induced lymphoid follicle formation and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):343-355. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201211-2055OC>
42. Brusselle GG, Demoor T, Bracke KR, Brandsma CA, Timens W. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: Beneficial or harmful. *Eur Respir J.* 2009;34(1):219-230. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00150208>
43. Van-Der-Strate BW, Postma DS, Brandsma CA, Melgert BN, Luinge MA, Geerlings M, et al. Cigarette smoke-induced emphysema: a role for the B cell. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):751-758. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200504-594OC>
44. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med.* 2007;13(5):567-569. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1583>
45. Núñez B, Sauleda J, Antó JM, Julià MR, Orozco M, Monsó E, et al. Anti-tissue antibodies are related to lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(8):1025-1031. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201001-0029OC>
46. Greene CM, Low TB, O'Neill SJ, McElvaney NG. Anti-proline-glycine-proline or antielastin autoantibodies are not evident in chronic inflammatory lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(1):31-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200904-0545OC>
47. Wood AM, De-Pablo P, Buckley CD, Ahmad A, Stockley RA. Smoke exposure as a determinant of autoantibody titre in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency and COPD. *Eur Respir J.* 2011;37(1):32-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00033710>
48. Rinaldi M, Lehouck A, Heulens N, Lavend'homme R, Carlier V, Saint-Remy JM. Antielastin B-cell and T-cell immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(8):694-700. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200690>
49. Feghali-Bostwick CA, Gadgil AS, Otterbein LE, Pilewski JM, Stoner MW, Csizmadia E, et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(2):156-163. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200701-014OC>
50. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3+ regulatory T cell: A jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol.* 2008;9(3):239-244. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1572>
51. Chu S, Zhong X, Zhang J, Lai X, Xie J, Li Y. Four SNPs and systemic level of FOXP3 in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2016;13(6):760-766. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15412555.2016.1192112>

52. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361(9):848-898. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0707449>
53. Stoll P, Ulrich M, Bratke K, Garbe K, Virchow JC, Lommatzsch M. Imbalance of dendritic cell co-stimulation in COPD. *Respir Res.* 2015;16(1):19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-015-0174-x>
54. Liao SX, Ding T, Rao XM, Sun PP, Wang YJ, Fu DD, et al. Cigarette smoke affects dendritic cell maturation in the small airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mol Med Rep.* 2015;11(1):219-225. DOI: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2014.2759>
55. Tsoumakidou M, Demedts IK, Brusselle GG, Jeffery PK. Dendritic cells in chronic obstructive pulmonary disease: new players in an old game. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1180-1186. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200711-1727PP>
56. Fernandes FL. Eosinophils in COPD: why should I care. *J Bras Pneumol.* 2016;42(4):237-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000400001>
57. Silver JS, Kearley J, Copenhaver AM, Sanden C, Mori M, Yu L, et al. Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs. *Nat Immunol.* 2016;17(6):626-635. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3443>
58. Rossel A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):891-897. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.8.891>
59. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Kebabdzé T, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):734-742. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201006-0833OC>
60. Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol.* 2006;7(2):131-137. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1303>
61. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol.* 2001;2(8):675-680. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/90609>
62. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197-216. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359>
63. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124(4):783-801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
64. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Semin Immunol.* 2004;16(1):3-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2003.10.003>
65. Akira S. Mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol.* 2003;15(1):5-11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0952-7915\(02\)00013-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0952-7915(02)00013-4)
66. Zarembek KA, Godowski PJ. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *J Immunol.* 2002;168(2):554-561. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.168.2.554>
67. Foley NM, Wang J, Redmond HP, Wang JH. Current knowledge and future directions of TLR and NOD signaling in sepsis. *Mil Med Res.* 2015;2:1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-014-0029-7>
68. Kisseleva EP. Innate immunity underlies symbiotic relationships. *Biochemistry (Mosc).* 2014;79(12):1273-1285. DOI: <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297914120013>
69. Bozza S, Zelante T, Moretti S, Bonifazi P, DeLuca A, D'Angelo C, et al. Lack of Toll IL-1R8 exacerbates Th17 cell responses in fungal infection. *J Immunol.* 2008;180(6):4022-4031. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.180.6.4022>
70. Di Stefano A, Caramori G, Barczyk A, Vicari C, Brun P, Zanini A, et al. Innate immunity but not NLRP3 inflammasome activation correlates with severity of stable COPD. *Thorax.* 2014;69(6):516-524. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203062>
71. Van-Rijjt SH, Keller IE, John G, Kohse K, Yildirim AÖ, Eickelberg O, et al. Acute cigarette smoke exposure impairs proteasome function in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;303(9):L814-L823. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00128.2012>

72. Keller IE, Vosyka O, Takenaka S, Kloß A, Dahlmann B, Willems LI, et al. Regulation of immunoproteasome function in the lung. *Sci Rep.* 2015;5:10230. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep10230>
73. Morimoto RI, Cuervo AM. Proteostasis and the aging proteome in health and disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(Suppl 1):S33-S38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glu049>
74. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>
75. Rutten EP, Gopal P, Wouters EF, Franssen FM, Hageman GJ, Vanfleteren LE, et al. Various mechanistic pathways representing the aging process are altered in COPD. *Chest.* 2016;149(1):53-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-0645>
76. Adcock IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: New molecular insights. *Respiration.* 2011;81(4):265-284. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000324601>
77. Instituto Nacional del Cáncer. [Sitio web]. *Naturaleza del Cáncer.* 2017. Actualizado: 2017 Mar 22. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
78. Mei Z, Zhang X, Yi J, Huang J, He J, Tao Y. Sirtuins in metabolism, DNA repair and cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35(1):182. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-016-0461-5>
79. Nakamaru Y, Vuppusetty C, Wada H, Milne JC, Ito M, Rossios C, et al. A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9. *FASEB J.* 2009;23(9):2810-2819. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.08-125468>
80. Bai L, Lin G, Sun L, Liu Y, Huang X, Cao C, et al. Upregulation of SIRT6 predicts poor prognosis and promotes metastasis of non-small cell lung cancer via the ERK1/2/MMP9 pathway. *Oncotarget.* 2016;7(26):40377-40386. DOI: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9750>
81. Dai J, Yang P, Cox A, Jiang G. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: From a clinical perspective. *Oncotarget.* 2017;8(11):18513-18524. DOI: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14505>



## Innate lymphoid cells and their role in immune response regulation

### Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune

Bibiana Patricia Ruiz-Sánchez,<sup>1,2</sup> David Cruz-Zárte, <sup>1,2</sup> Iris Estrada-García,<sup>2</sup> Isabel Wong-Baeza<sup>2</sup>

#### Abstract

Innate lymphoid cells (ILCs) are lymphocytes lacking antigen recognition receptors and become activated in response to cytokines and through microbe-associated molecular pattern (MAMP) receptors. ILCs are found mainly in mucosal tissues and participate in the immune response against infections and in chronic inflammatory conditions. ILCs are divided in ILC-1, ILC-2 and ILC-3, and these cells have analogue functions to those of immune adaptive response lymphocytes Th1, Th2 and Th17. ILC-1 express T-bet, produce IFN $\gamma$ , protect against infections with intracellular microorganisms and are related to inflammatory bowel disease immunopathology. ILC-2 express GATA3, produce IL-4, IL-5, IL-13 and amphiregulin, protect against parasitic infections and are related to allergy and obesity immunopathology. ILC-3 express ROR( $\gamma$ t), produce IL-17 and IL-22, protect against fungal infections and contribute to tolerance to intestinal microbiota and intestinal repair. They are related to inflammatory bowel disease and psoriasis immunopathology. In general terms, ILCs maintain homeostasis and coadjuvate in the protection against infections.

**Keywords:** Innate lymphoid cells; Infection; Immune response; Chronic inflammation

Este artículo debe citarse como: Ruiz-Sánchez BP, Cruz-Zárte D, Estrada-García I, Wong-Baeza I. Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):347-363

<sup>1</sup>Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Posgrado en Inmunología. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Inmunología, Laboratorio de Inmunología Molecular II. Ciudad de México, México.

Correspondencia: Isabel Wong-Baeza. mwongb@ipn.mx

Recibido: 2017-06-13

Aceptado: 2017-06-30

## Resumen

Las células linfoides innatas (ILC) son linfocitos que carecen de receptores de reconocimiento de antígenos y se activan en respuesta a citocinas y a través de receptores de patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMP). Las ILC se localizan preferentemente en las mucosas, y participan en la respuesta inmune contra infecciones y en enfermedades inflamatorias crónicas. Las ILC se dividen en ILC-1, ILC-2 e ILC-3, y estas células tienen funciones análogas a las de los linfocitos Th1, Th2 y Th17 de la respuesta inmune adaptativa. Las ILC-1 expresan T-bet, producen IFN $\gamma$ , protegen contra infecciones con microorganismos intracelulares y están relacionados con la inmunopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Las ILC-2 expresan GATA3, producen IL-4, IL-5, IL-13 y anfirregulina, protegen contra infecciones parasitarias y se relacionan con la inmunopatología de la alergia y la obesidad. Las ILC-3 expresan ROR $\gamma$ t, producen IL-17 e IL-22, protegen contra infecciones con hongos y participan en la tolerancia a la microbiota intestinal y en la reparación intestinal. Se relacionan con la inmunopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis. En términos generales, las ILC mantienen la homeostasis y coadyuvan en la protección contra las infecciones.

**Palabras clave:** Células linfoides innatas; Infección; Respuesta inmune; Inflamación crónica

## Abreviaturas y siglas

AhR, receptor de aril hidrocarburos

BCR, receptor de linfocitos B

CD, cluster of differentiation

CRTH2, chemokine receptor homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes

DC, células dendríticas

GATA3, GATA binding protein 3

GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

IFN $\gamma$ , interferón gamma

IL, interleucina

ILC, células linfoides innatas

KIR, killer-cell immunoglobulin-like receptors

KLRG1, killer-cell lectin-like receptor G1

LTI, células inductoras de tejido linfoides

NCR, receptores de citotoxicidad natural

NK, natural killer

MAMP, patrones moleculares asociados a microorganismos

MHC-I, complejo principal de histocompatibilidad tipo I

MHC-II, complejo principal de histocompatibilidad tipo II

OVA, ovoalbúmina

PRR, receptores de reconocimiento de patrón

ROR $\gamma$ t, RAR-related orphan receptor  $\gamma$ t

SIV, virus de inmunodeficiencia de simios

ST2, receptor de IL-33

T-bet, T-box transcription factor

TCR, receptor de células T

TNF $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa

TSL, thymic stromal lymphopoietin

## Introducción

El sistema inmune está formado por una red de células que interactúan con microorganismos, con el medio que las rodea y con otras células del mismo sistema o de otros sistemas del cuerpo y protege contra las infecciones. La respuesta inmune se clasifica en innata y adaptativa; la primera se activa cuando sus receptores (receptores de reconocimiento

de patrón, PRR) reconocen moléculas conservadas y ampliamente distribuidas en los microorganismos (patrones moleculares asociados a microorganismos, MAMP) y esta activación se manifiesta como inflamación.<sup>1</sup> La respuesta inmune adaptativa se caracteriza porque reconoce a los microorganismos a través de receptores (TCR y BCR) que se generan por recombinación genética y que se unen con alta afinidad y especificidad a antígenos microbianos.<sup>2</sup>

Para que un microorganismo pueda causar una infección tiene que atravesar las barreras físicas (piel y mucosas), químicas (péptidos antimicrobianos, ácidos grasos, enzimas, cambios de pH) y microbiológicas (microbiota comensal) que separan nuestro cuerpo del medio exterior.<sup>3</sup> Las células de la respuesta inmune innata (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, monocitos, macrófagos, células dendríticas y células NK) reconocen MAMP, además de los factores de virulencia de los microorganismos patógenos y los efectos de estos factores de virulencia sobre las células y tejidos del organismo.<sup>2</sup> Los macrófagos y las células dendríticas (DC) son el puente entre la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa, ya que son células fagocíticas que presentan antígenos microbianos a los linfocitos T y B.<sup>4</sup> Los linfocitos T cooperadores producen citocinas que activan a las células de la respuesta inmune innata,<sup>5</sup> los linfocitos T citotóxicos causan la lisis de las células infectadas,<sup>6</sup> y los linfocitos B se diferencian en células productoras de anticuerpos.<sup>7,8,9</sup>

Las células NK son células con morfología linfoide que pertenecen a la respuesta inmune innata ya que carecen de receptores generados por recombinación genética. Recientemente se describió otro grupo de células de origen linfoide, que poseen el marcador hematopoyético CD45, pero carecen de marcadores asociados con otros linajes celulares como CD3 (linfocitos T), CD19 (linfocitos B), CD14 (monocitos) y CD16 (células NK); estas células reciben el nombre de células linfoides innatas o ILC. Las ILC no expresan las recombinasas Rag1 y Rag2, por lo que carecen de los receptores específicos generados por recombinación genética que caracterizan a los linfocitos T (TCR), B (BCR) y NKT (TCR invariante). Las ILC se activan en respuesta a MAMP, citocinas, moléculas liberadas por tejidos dañados (que reciben el nombre de alarminas), neuropéptidos, hormonas y eicosanoides,<sup>10,11,12</sup> así como en procesos inflamatorios asociados con diversas patologías.<sup>13</sup> Las ILC también participan en la respuesta inmune contra infecciones y se sugiere que pueden ser blancos diagnósticos, terapéuticos o pronósticos en muchas de estas enfermedades.

Aunque en los últimos años el estudio de las ILC se ha incrementado, estas células aún son poco conocidas en la práctica clínica, por lo que esta revisión tiene como objetivo dar a conocer a este nuevo

grupo de linfocitos innatos. Aquí se describen los primeros estudios de las ILC, la clasificación actual de estas células, su función en la respuesta inmune contra infecciones y su participación en la regulación de la inflamación en diversas enfermedades caracterizadas por la presencia de inflamación crónica como la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal, la dermatitis atópica, la psoriasis, el asma y las alergias.

### Fuentes de información

Se realizó una búsqueda en la plataforma de publicaciones médicas de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, PubMed). Las palabras clave fueron “Innate lymphoid cells”, “ILCs”, “ILCs AND infection”, “ILCs AND inflammatory disease”, con límites temporales del 1 de enero de 2008 al 8 de junio de 2017. Se leyeron artículos experimentales y artículos de revisión; algunas fuentes de interés se seleccionaron a partir de los artículos de revisión.

### Descubrimiento de las células linfoides innatas (ILC)

Las células NK (CD16+, CD56+) se describieron por primera vez en 1975 como linfocitos que no tienen receptores de antígeno generados por recombinación genética (TCR, BCR).<sup>14,15</sup> Estas células tienen actividad citotóxica y poseen receptores activadores e inhibidores que reconocen moléculas asociadas con el estrés celular y moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC-I); las células NK eliminan principalmente células infectadas y células malignas. Otro grupo de linfocitos innatos que no tiene receptores de antígeno generados por recombinación genética son las células inductoras de tejido linfoide (LTi) (CD45+, CD3-, CD4+), que se descubrieron en 1992.<sup>16,17</sup> Las células LTi son importantes en las etapas iniciales del desarrollo de los órganos linfoides secundarios (como las placas de Peyer y los ganglios linfáticos) durante la vida fetal y en la formación de órganos linfoides terciarios durante la vida adulta.<sup>18</sup>

En 2008 se describieron unas células parecidas a las NK, cuya principal función era la producción de IL-22,<sup>19,20</sup> se les dio el nombre de células NK22.<sup>20</sup> Una caracterización más detallada de las células NK22 reveló similitudes fenotípicas con las células



LTi, pues eran CD45+, CD4+ y CD3-, carecían de TCR o BCR y expresaban receptores de activación típicos de las células NK. Otros estudios sobre células con estas mismas características les dieron los nombres de linfocitos naturales,<sup>21</sup> nuocitos<sup>22</sup> o células cooperadoras innatas tipo 2 (Ih2);<sup>23</sup> finalmente, debido a la similitud de sus funciones con las de los linfocitos de la respuesta inmune adaptativa, recibieron el nombre de ILC (Figura 1).<sup>10</sup>

Actualmente se reconoce a las células NK como la contraparte innata de los linfocitos T CD8+ citotóxicos y a las ILC como la contraparte innata de los linfocitos T CD4+, cooperadores, cuya función es la producción de citocinas.<sup>11,24</sup> Las ILC son células CD45+ linaje-, que expresan los receptores de 2 citocinas necesaria para su diferenciación, proliferación y supervivencia: el receptor de IL-7 (CD127) y la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-2 (CD25).<sup>25</sup>

Las ILC se encuentran en los órganos linfoides secundarios y en las mucosas, particularmente en la cavidad oral, el duodeno, el yeyuno y el colon de los ratones.<sup>26</sup> Las ILC-1 se encuentran en hígado y cavidad peritoneal;<sup>27</sup> las ILC-2 se encuentran en los pulmones<sup>28,29</sup> y en el tejido adiposo;<sup>21</sup> las ILC-3 se

han descrito en pulmones,<sup>30</sup> mucosa vaginal<sup>31</sup> e intestinal.<sup>32</sup> Las ILC se encuentran también en la sangre de cordón umbilical y en la sangre periférica y su frecuencia disminuye con la edad.<sup>33,34</sup>

### Clasificación de las ILC

Las ILC se dividen en 3 grupos, según la expresión de factores de transcripción y de moléculas de superficie y el perfil de citocinas que secretan.<sup>28,35,36</sup>

- **Células NK.** Las células NK expresan los factores de transcripción T-bet y Eomes y sus marcadores característicos son NK1-1, CD16 y CD56. La activación de estas células depende del reconocimiento de moléculas en la superficie de células dañadas, tumorales o infectadas, a través de receptores de citotoxicidad natural (NCR) como NKG2D, NKp44 y NKp46. Las células NK también se activan si sus receptores inhibidores (KIR en humanos, Ly49 en ratones) detectan la ausencia de moléculas del MHC-I en la superficie de células infectadas con virus.<sup>37</sup> Las células NK inducen la apoptosis de sus células blanco a través de la liberación de perforina y

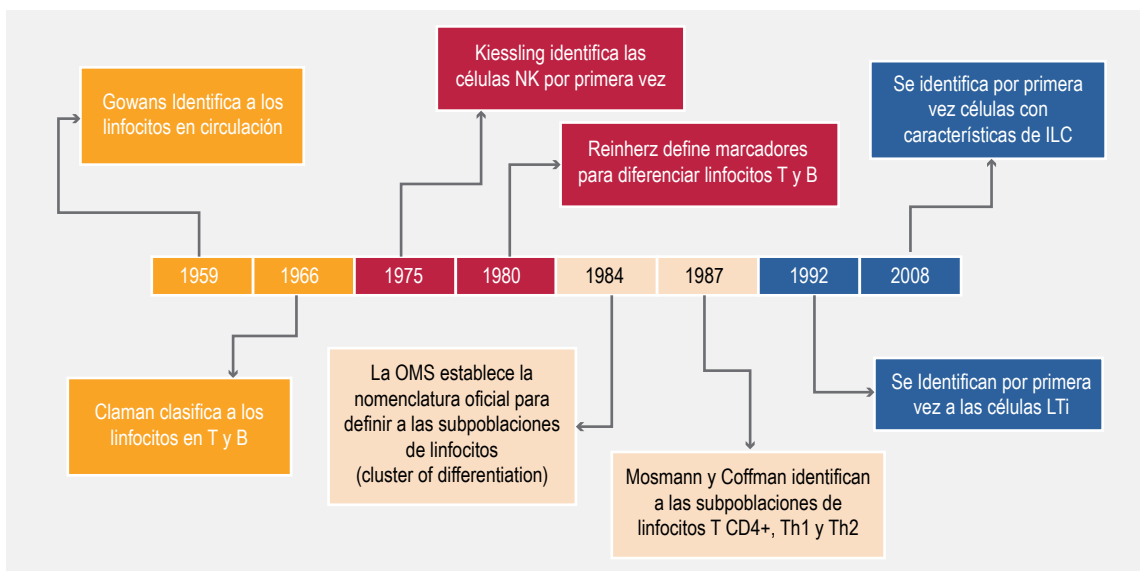


Figura 1. Descubrimiento de los linfocitos. Primero se descubrieron los linfocitos de la respuesta inmune adaptativa y sus subpoblaciones.<sup>112,113,114,115,116</sup> Las primeras descripciones de las células linfoides innatas (ILC) se publicaron en 2008, aunque varios años antes ya se habían descrito las células NK y las células inductoras de tejido linfóide (LTi), que también pertenecen a la familia de los linfocitos innatos.



granzimas, o bien de forma directa mediante la molécula Fas-L.<sup>38</sup> Las células NK también se activan en respuesta a las citocinas IL-12 e IL-15, y producen citocinas proinflamatorias, principalmente IFN $\gamma$ .<sup>39</sup>

- *ILC-1.* Las ILC-1 expresan el factor de transcripción T-bet pero, a diferencia de las células NK, dependen de IL-7 y no expresan Eomes.<sup>40</sup> Las ILC-1 se activan en respuesta a IL-12, IL-15 e IL-18, y producen IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ ,<sup>24</sup> 2 citocinas proinflamatorias que a su vez activan linfocitos Th1, linfocitos T citotóxicos y células NK. Las ILC-1 expresan en su superficie CD11b, CD43, KLRG1 y algunos NCR característicos de las células NK.<sup>40</sup>
- *ILC-2.* Las ILC-2 expresan el factor de transcripción GATA3<sup>41</sup> y responden a IL-25, IL-33 y TSLP.<sup>22,23</sup> Las ILC-2 producen IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y anfirregulina (un miembro de la familia de factores de crecimiento epidérmico),<sup>23,41,42</sup> además, las ILC-2 humanas tienen el receptor de IL-25 (IL-25R), el receptor de IL-33 (ST2), el receptor de prostaglandina D<sub>2</sub> (CRTH2)<sup>42,43</sup> y el receptor 1 de cistenil-leucotrienos (CysLT1R)<sup>44</sup>. En consecuencia, la actividad de las ILC-2 está regulada por citocinas que funcionan como alarminas (IL-25 e IL-33) y por lípidos derivados del ácido araquidónico, en particular prostaglandina D<sub>2</sub>, leucotrieno D<sub>4</sub> y lipoxina A<sub>4</sub>.<sup>44,45</sup> Las ILC-2 también expresan moléculas del MHC-II y las moléculas de coestimulación CD80 y CD86, por lo que pueden activar y regular la respuesta inmune adaptativa.<sup>41,46,47,48</sup>
- *ILC-3.* Las ILC-3 expresan el factor de transcripción ROR $\gamma$ t<sup>49</sup> y responden a IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-23 con producción de IL-17 e IL-22.<sup>50</sup> Las ILC-3 son CD117+ y se pueden clasificar según su expresión del receptor de quimiocinas CCR6 y de NCR: las ILC-3 que expresan CCR6 y carecen de NCR se conocen como células similares a las LTi (*LTi like*)<sup>49</sup> y secretan IL-22.<sup>51,52,53</sup> Las ILC-3 que no expresan CCR6 también son productoras de citocinas<sup>43</sup> y se clasifican en NCR- y NCR+: las ILC-3 CCR6- NCR- producen IL-17, pero también pueden secretar IL-22 y TNF $\alpha$ , y en menor cantidad IFN $\gamma$  y granzima B, al ser estimuladas con IL-6, TGF $\beta$  e IL-23.<sup>54</sup> Las ILC-3 CCR6- NCR+ han sido las ILC-3 más estudiadas, y fue en estas células (que originalmente se

llamaron células NK22) donde inició el estudio de las ILC.<sup>20,55</sup> Las ILC-3 CCR6- NCR+ son importantes para la homeostasis intestinal, ya que expresan al receptor de arilhidrocarburos (AhR), cuyos ligandos incluyen metabolitos bacterianos como el triptófano;<sup>56</sup> IL-22 es la principal citocina que producen estas ILC.<sup>56,57</sup>

ILC-1, ILC-2 e ILC-3 corresponden, según los factores de transcripción que requieren para su desarrollo y el perfil de citocinas que producen, con los linfocitos Th1, Th2 y Th17 de la respuesta inmune adaptativa. Al igual que ocurre con los linfocitos T, los distintos grupos de ILC presentan un alto grado de plasticidad; es decir, el fenotipo de las ILC no es estable y puede cambiar bajo la influencia del medio. En el Cuadro 1 y Figura 2 se resumen las principales características de las células NK y las ILC.

### Participación de las ILC en la respuesta inmune contra infecciones

Las barreras anatómicas del organismo están en contacto constante con un gran número de microorganismos, tanto comensales como patógenos; en estos sitios, las ILC son particularmente abundantes. Las ILC regulan la respuesta a la infección de las células de los tejidos, así como de otras células de la respuesta inmune innata y adaptativa.

#### Infecciones bacterianas

Los primeros indicios de que las ILC participan en la eliminación de las infecciones bacterianas se reportaron en un modelo de ratones infectados con *Citrobacter rodentium*: la lamina propia de estos ratones contenía ILC-3 NCR+.<sup>20,50</sup> En ratones RAG2-/- (que carecen de linfocitos T y B) infectados por vía oral con *Citrobacter rodentium* hubo aumento de ILC que producen IL-22 en el intestino; la eliminación de estas ILC con un anticuerpo monoclonal aceleró la muerte de dichos ratones.<sup>19</sup> De la misma manera, en ratones RAG-/- infectados por vía oral con *Helicobacter hepaticus*, las ILC fueron las principales productoras de IL-17 e IFN $\gamma$  en el colon; la eliminación de estas células con un anticuerpo monoclonal redujo la colitis.<sup>58</sup>

En ratones infectados por vía intranasal con *Streptococcus pneumoniae*, las ILC-3 se acumularon rápidamente en el pulmón y produjeron IL-22. Si las ILC-3 se activan con flagelina, aumenta la

**Cuadro 1.** Localización y principales funciones de las células NK y las células linfoides innatas

Linfocito de la respuesta inmune innata	Linfocito correspondiente de la respuesta inmune adaptativa	Características de los linfocitos de la respuesta inmune innata		
		Principales órganos en que se encuentran	Principal infección que controlan	Principales enfermedades inflamatorias crónicas en cuya patogénesis contribuyen
NK	T CD8+ citotóxico	Sangre, órganos linfoides, pulmón, hígado, útero, intestino	Virus	Aterosclerosis
ILC-1	Th1 CD4+ cooperador	Hígado, cavidad peritoneal*	Bacterias intracelulares, parásitos	Enfermedad inflamatoria intestinal
ILC-2	Th2 CD4+ cooperador	Pulmones, tejido adiposo*	Parásitos	Alergia, obesidad, dermatitis atópica, sinusitis crónica
ILC-3	Th17, Th22 CD4+ cooperador	Intestino, pulmones, piel*	Bacterias extracelulares, hongos	Enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis

\*También se encuentran en el cordón umbilical y, en menor cantidad, en sangre.

producción de IL-22 y la protección contra una dosis letal de esta bacteria.<sup>59</sup> En ratones infectados por vía oral con *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*, la mayor parte de las células intestinales que produjeron IFN $\gamma$  fueron ILC; esta citocina se requiere para secretar el moco que protege el epitelio intestinal durante la infección y participa en la patogénesis de la enterocolitis.<sup>60</sup>

Las ILC-3 CCR6+ (*LTi-like*) se encuentran en el intestino; a través de sus moléculas del MHC-II capturan, procesan y presentan antígenos de la microbiota comensal a los linfocitos T. Estas ILC-3, a diferencia de las ILC-2, carecen de moléculas coestimuladoras, por lo que causan la muerte de los linfocitos T activados con TCR específicos para antígenos de la microbiota. Este proceso recibe el nombre de “tolerancia intestinal” por analogía con el proceso de “tolerancia central”, en el que los linfocitos T naive con TCR autorreactivos son eliminados en el timo.<sup>51,52,61</sup>

#### Infecciones parasitarias

Las ILC-2 se han relacionado con la protección contra de infecciones parasitarias, junto con los eosinófilos, los basófilos y los mastocitos.<sup>62</sup> En ratones infectados con *Nippostrongylus brasiliensis*, las ILC aumentan en el bazo y en los ganglios linfáticos mesentéricos a los 5 días de la infección.<sup>23</sup> La expulsión

de este parásito ocurre a las 2 semanas posinfección y está asociada con la secreción de IL-13,<sup>63</sup> y en menor medida de IL-5<sup>23</sup> por las ILC-2; estas citocinas contribuyen a la quimiotaxis de eosinófilos, a la secreción de moco y al incremento en la contractilidad del músculo liso intestinal, mecanismos que contribuyen con la eliminación del parásito.<sup>23,32,35,41,64,65</sup> Además, las ILC-2 también presentan péptidos a través del MHC-II a los linfocitos T y favorecen su diferenciación a linfocitos Th2, los cuales participan en la respuesta antiparasitaria.<sup>48,66</sup> En el modelo murino de infección con *Toxoplasma gondii*, las ILC participan en la eliminación del parásito a través de la producción de IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ .<sup>24</sup>

En ratones infectados con *Trichuris muris*, la deficiencia de ácido retinoico se asocia con disminución en el número de ILC-3 e incremento en el número de ILC-2, las cuales participan en la eliminación del parásito.<sup>32</sup> En pacientes infectados con las filarias *Loa loa*, *Wuchereria bancrofti* u *Onchocerca volvulus* se observa un incremento en el número de ILC CD117+ (ILC-2, ILC-3); estas células producen IL-4, IL-5 e IL-13, que favorecen la eliminación de parásitos.<sup>67</sup>

#### Infecciones fúngicas

Las ILC tienen un papel importante en la producción de IL-17 durante la infección con la levadura *Candida*

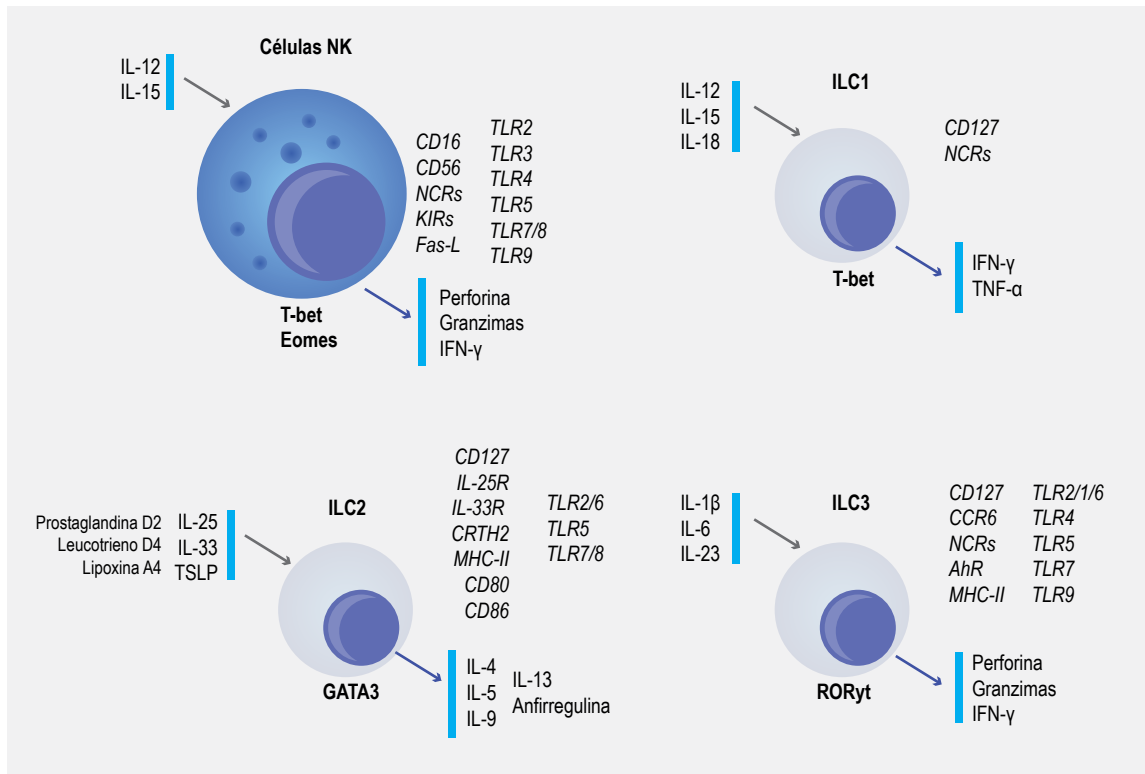


Figura 2. Principales características de las células NK y las células linfoides innatas. En el esquema se indican los factores de transcripción característicos de las células NK, las ILC-1, las ILC-2 y las ILC-3 (en negritas), las principales citocinas que activan a estas células (flechas negras) y las principales moléculas que producen (flechas azules). También se indican los marcadores de superficie característicos de cada una de estas células (en itálicas).

*albicans*: en el modelo de infección orofaríngea en ratones, las ILC-3 producen IL-17, dependiente de IL-23, a las 24 horas posinfección. La eliminación de las ILC-3 con un anticuerpo monoclonal impide que los ratones RAG $^{-/-}$  puedan controlar la infección, lo que se manifiesta como persistencia de levaduras en la lengua y pérdida peso de los ratones.<sup>68</sup>

*Alternaria* es un hongo que genera alergia perenne y asma en pacientes;<sup>69</sup> los antígenos de este hongo también pueden inducir reacciones alérgicas en ratones. Cuando ratones deficientes de ILC (carentes del receptor de IL-7) fueron reconstituidos por vía intravenosa con ILC-2 y expuestos a extractos de *Alternaria*, se observó incremento en la concentración sérica de IL-5 e IL-13 y la inducción de cambios histopatológicos asociados con alergia, como hiperplasia de las células epiteliales, infil-

trado de eosinófilos y secreción de moco a nivel pulmonar.<sup>42,70,71</sup>

#### Infecciones virales

Los ratones infectados por vía intranasal con el virus de influenza H3N1 desarrollan inflamación e hiperreactividad en las vías respiratorias; los macrófagos alveolares producen IL-33 en respuesta al virus y esta citocina actúa sobre su receptor, ST2, que se encuentra en las ILC pulmonares. Estas ILC-2 producen IL-5 e IL-13, que a su vez estimulan la acumulación de neutrófilos, macrófagos y eosinófilos y la producción de moco en las vías respiratorias.<sup>72</sup> En la infección con virus de influenza H1N1, las ILC-2 no participan en la eliminación del virus, pero sobreexpresan genes que participan en la reparación tisular y producen IL-13 y anfirregu-

lina, que contribuyen al restablecimiento del tejido dañado.<sup>29</sup> En ratones infectados con este virus, la eliminación de las ILC con un anticuerpo monoclonal causa disminución en la función pulmonar (medida como una disminución de la saturación de oxígeno en sangre) y en la integridad del epitelio alveolar (medida como un aumento en la concentración de proteínas en los lavados bronquiales), así como aumento en la necrosis de las células del epitelio alveolar.<sup>29</sup>

En macacos *Rhesus* infectados con el virus de la inmunodeficiencia en simios (SIV), se observa pérdida significativa y persistente de ILC-3 productoras de IL-17 en la mucosa intestinal, en especial en el yeyuno. La disminución en el número de estas ILC podría estar relacionada con la pérdida de la integridad de la mucosa intestinal y con la progresión de la enfermedad.<sup>54</sup> Tras la infección con SIV, las ILC-3 NCR<sup>+</sup> productoras de IL-17 comienzan a disminuir en la mucosa intestinal (duodeno y yeyuno) alrededor de los días 7 a 14 días posinfección, y están ausentes en etapas avanzadas de la enfermedad,<sup>54</sup> debido a un aumento en la apoptosis de las ILC-3.<sup>73</sup>

En pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), las ILC disminuyen en la circulación sanguínea en los primeros días de infección, disminución que se evita si la terapia antirretroviral se inicia inmediatamente.<sup>74</sup> La disminución en el número de las ILC, particularmente de las ILC-3, podría interferir con los mecanismos de reparación y de homeostasis intestinal, lo que favorecería la translocación bacteriana del intestino a la circulación sanguínea, promoviendo un mayor número de infecciones secundarias en estos pacientes.<sup>74</sup>

En el hígado de ratones hay una población de ILC-1 periportales que, en respuesta a la infección con un adenovirus que expresa ovoalbúmina (Ad-OVA), aumentan su expresión de NKG2D y disminuyen su producción de IFN $\gamma$ , lo que disminuye la capacidad de las DC de activar a los linfocitos T CD8<sup>+</sup> específicos contra OVA. En humanos, esta población de ILC-1 hepáticas podría interferir con la producción de linfocitos T citotóxicos específicos contra antígenos que están en el hígado, lo cual protegería a este órgano del daño tisular causado por dichos linfocitos, pero promovería la persistencia de algunas infecciones virales hepáticas.<sup>27</sup>

## Las ILC como sensores, integradores y efectores de la inflamación

La inflamación crónica contribuye a la patogénesis y progresión de diversas enfermedades como la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis, las alergias, el asma y el cáncer. Las ILC se activan directamente en respuesta a MAMP a través de PRR, pero también se activan en respuesta a diversas citocinas, aún en ausencia de contacto directo con los microorganismos,<sup>75,76</sup> lo cual indica que pueden contribuir con la inflamación inicial y actuar como integradoras de las señales que producen las células de los tejidos y otras células del sistema inmune.<sup>70,77</sup>

### Obesidad

La obesidad es una enfermedad metabólica multifactorial cuyas complicaciones pueden ser mortales. En ratones, las ILC-2 forman agregados en el tejido adiposo;<sup>21</sup> en personas con obesidad, el número de ILC-2 en el tejido adiposo subcutáneo blanco es menor que en individuos con peso normal; la disminución de ILC-2 se asocia con menor termogénesis y menor transición de este tejido hacia tejido adiposo marrón, que favorece la termogénesis y la utilización de glucosa y contribuye a la pérdida de peso.<sup>78,79</sup> Las ILC-2 atraen eosinófilos al tejido adiposo y estas células inducen el fenotipo M2 (“alternativo” o antiinflamatorio) en los macrófagos del tejido; los macrófagos M2 favorecen la sensibilidad a la insulina en las células del tejido adiposo blanco, lo que contribuye a la transición hacia tejido adiposo marrón.<sup>80</sup>

Otro mecanismo por el cual las ILC-2 favorecen la transición del tejido adiposo blanco hacia tejido adiposo marrón es mediante la producción del péptido metionina-encefalina (MetEnk); la unión de MetEnk con el receptor opioide d1 en los adipocitos induce directamente la transición hacia tejido marrón.<sup>78</sup> Esta evidencia experimental sugiere que la disfunción de las ILC-2 es esencial para la patogénesis de la obesidad, por lo que estas células podrían ser un blanco terapéutico para promover la pérdida del tejido adiposo visceral que correlaciona con complicaciones graves en los pacientes con obesidad.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por diarrea, dolor abdominal, sangrado rectal, pérdida de peso, fiebre y fatiga, además de los síntomas

particulares de la enfermedad subyacente, que puede ser colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis microscópica y colitis no clasificada, entre otras. La etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal es multifactorial, pero el componente ambiental, en particular la microbiota comensal y su interacción con el sistema inmune del hospedero, ha sido vinculado estrechamente con esta enfermedad.<sup>81</sup>

Las ILC participan en la homeostasis del tejido intestinal con la microbiota comensal. La “tolerancia intestinal” se demostró en un modelo en ratones, en donde la ausencia de ILC-3 causa incremento en la proliferación de linfocitos Th1 específicos para antígenos intestinales provenientes de la microbiota. Estos linfocitos Th1 secretan IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ , lo que promueve la inflamación y contribuye al prolapso rectal, a la elongación intestinal y a la pérdida de la arquitectura del tejido; estos signos mejoran tras la administración de antibióticos, lo que sugiere que la microbiota comensal contribuye a la activación de dichos linfocitos.<sup>52</sup>

Las ILC-3 NCR+ están aumentadas en la sangre periférica de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y diversos genes asociados con la susceptibilidad a esta enfermedad participan en el eje IL-17/IL-23, del cual dependen las ILC-3.<sup>82</sup> Las ILC-1 están aumentadas en pacientes con enfermedad de Crohn y las citocinas proinflamatorias que producen perpetúan la activación de otras células de la respuesta inmune, como sucede con las ILC-3 productoras de GM-CSF, que favorecen el reclutamiento de monocitos y su diferenciación a macrófagos M1 (“clásicos” o inflamatorios).<sup>83</sup>

#### Dermatitis atópica y psoriasis

La dermatitis atópica es una enfermedad hereditaria y crónica de la piel que se caracteriza por la presencia de placas eritematosas y edematosas altamente pruriginosas. La dermatitis atópica se asocia con eosinofilia y con altos niveles de anticuerpos IgE<sup>84</sup> y su desarrollo se atribuye a las alarminas IL-25, IL-33 y TSLP, producidas por los queratinocitos y que contribuyen al desarrollo de una respuesta inmune tipo 2 (Th2), al incremento de las ILC-2 en la piel y al incremento de las citocinas IL-5 e IL-13 en el suero de los pacientes.<sup>84,85</sup> No se ha demostrado la participación de las ILC-3 en esta enfermedad, pero en las lesiones eccematosas de pacientes con dermatitis atópica aguda se han encontrado niveles

altos de IL-17; los síntomas de dermatitis disminuyen si se administra un anticuerpo monoclonal que bloquea una de las cadenas del receptor de IL-23, lo que sugiere que las ILC-3 participan en el desarrollo de esta patología.<sup>84</sup>

La psoriasis es una enfermedad compleja y multifactorial que se caracteriza por la presencia de placas inflamatorias con descamación de la piel. Los cortes histológicos de las biopsias de las lesiones muestran infiltrados de linfocitos T, macrófagos, DC y neutrófilos;<sup>86</sup> los niveles de ILC-3 NCR+ están incrementados en la sangre periférica e infiltran la piel lesionada y no lesionada de estos pacientes, lo cual sugiere que las ILC-3 contribuyen a la inflamación asociada con esta enfermedad. Además, en un paciente con psoriasis se reportó que la mejoría posterior al tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  se asoció con disminución en el número de ILC-3 NCR+.<sup>87,88</sup>

#### Asma y alergias

El asma es una enfermedad crónica que afecta a los pulmones y se caracteriza por engrosamiento en la mucosa respiratoria debido a la inflamación, hipersecreción de moco debido a la hiperplasia de las glándulas submucosas, contracción del músculo liso bronquial y presencia de fibrosis subepitelial, lo que causa dificultad respiratoria e hipoxemia que compromete la vida de estos pacientes.<sup>89</sup>

La inflamación que se encuentra en los pulmones de pacientes con asma está caracterizada por presencia de eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, linfocitos Th2 y niveles elevados de IgE.<sup>90</sup> Recientemente se encontró que el número de NK y de ILC-2 está incrementado en la sangre periférica y en el tejido pulmonar de los pacientes con asma, por lo que existe una correlación directa entre el número de estas células y la gravedad del asma.<sup>91,92</sup>

Las ILC-2 abundan en los pulmones y responden a diversos alérgenos como *Alternaria*, papaína y ácaros.<sup>44,93,94,95,96</sup> Las ILC-2 expresan el receptor CRTH2, cuyo ligando es la prostaglandina D<sub>2</sub> que secretan los mastocitos del tejido pulmonar. La activación del receptor CRTH2 incrementa la respuesta de las ILC-2 a IL-25 e IL-33, lo que se traduce en mayor secreción de IL-5, IL-9 e IL-13 por estas células; esta respuesta es inhibida por la lipoxina A<sub>4</sub>.<sup>45,97,98</sup>

Las ILC-2 pulmonares también expresan de manera constitutiva el receptor CysLT1R, cuyo li-



gando es el leucotrieno D<sub>4</sub>. La activación del receptor CysLT1R induce la producción de quimiocinas que atraen eosinófilos, los cuales perpetúan el daño pulmonar en el asma; se propone que una terapia con antagonistas competitivos de los receptores de leucotrienos podría inhibir la acción de las ILC-2 en pacientes con asma.<sup>44,99</sup> Las ILC-2 están aumentadas en la sangre periférica de pacientes con asma, en comparación con la sangre periférica de donadores sanos. Cuando se buscaron intencionadamente en tejido *post mortem* de individuos previamente sanos, las ILC se encontraron cerca de los mastocitos en los pulmones.<sup>45,100</sup>

En ratones, las ILC-2 que han tenido contacto previo con un alérgeno responden con una producción más rápida de IL-5 e IL-13 ante un nuevo contacto con el alérgeno, en comparación con los linfocitos Th2.<sup>98</sup> Estas ILC-2 con un fenotipo de “memoria” (IL-25R+, similar al que se observa en los linfocitos Th2) no son antígeno-específicas, lo que implica que se pueden activar por varios alérgenos: esto podría explicar por qué algunos pacientes con asma reaccionan ante múltiples alérgenos.<sup>101</sup> La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo del asma; en pacientes con obesidad, el tratamiento farmacológico para el asma es poco eficiente.<sup>102</sup> En ratones obesos (que recibieron una dieta alta en grasa), la hiperreactividad de las vías respiratorias fue dependiente de IL-17, aún en ratones obesos RAG1-/- (que carecen de linfocitos T),<sup>103</sup> lo que sugiere que las ILC-3 podrían participar en el desarrollo de esta hiperreactividad.

#### Otras enfermedades

La sinusitis crónica se caracteriza por obstrucción de la vía aérea, pérdida del olfato y dolor opresivo facial que se presenta durante más de 12 semanas. La sinusitis crónica se ha asociado con defectos en las uniones estrechas del epitelio sinonasal, con defectos mucociliares y deficiencias en la expresión de péptidos antimicrobianos, que impiden la eliminación de microorganismos y, por lo tanto, promueven la inflamación crónica de los senos paranasales. En los pacientes que padecen sinusitis crónica se encuentran pólipos que contienen eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, macrófagos M2 e ILC-2,<sup>104</sup> por lo que se sugiere que las ILC-2 podrían participar en la inflamación asociada con esta enfermedad.

La aterosclerosis es una enfermedad metabólica vascular caracterizada por la lesión de los vasos sanguíneos como consecuencia del depósito de lípidos, que genera inflamación e infiltrado de leucocitos y conlleva a la formación de depósitos de calcio con centros necróticos en la pared arterial. Estas lesiones se favorecen por el IFN $\gamma$ ; en ratones se han observado células NK cerca del tejido necrótico, lo cual se asocia con mayor cantidad de citocinas proinflamatorias y mayor aterogénesis.<sup>105</sup> Recientemente se demostró la presencia de ILC-2 CD25+ productoras de IL-5 en aortas de ratones con hipercolesterolemia; en presencia de IL-2, estas ILC-2 se expanden y limitan la progresión de las lesiones ateroscleróticas.<sup>106</sup>

Además, se ha comprobado que las alarminas liberadas por las células dañadas o necróticas, como IL-33, activan a las ILC-2 en el endotelio vascular, con lo que promueven el cambio de macrófagos M1 (inflamatorios) a un fenotipo M2 (antiinflamatorio) que limita el daño tisular.<sup>76</sup>

El cáncer se asocia con presencia de un ambiente antiinflamatorio en el tejido tumoral; la participación de las ILC en esta patología es controvertida.<sup>107</sup> Algunos reportes indican que las ILC son tumorigénicas, pues favorecen la neoangiogénesis y la metástasis: tanto el IFN $\gamma$  como el TNF $\alpha$  producido por las ILC-1 pueden perpetuar el crecimiento tumoral y la angiogénesis; el bloqueo de esta última citocina ha sido empleado para tratar el cáncer de piel.<sup>107</sup>

Las ILC-2 también promueven la proliferación epitelial en el colangiocarcinoma mediante la producción de IL-13<sup>108</sup> y están presentes en el cáncer de mama, donde promueven la neovascularización y la proliferación celular a través de IL-33.<sup>109</sup> Si bien se ha observado que las ILC-3 promueven el crecimiento del adenoma duodenal y de estómago,<sup>110</sup> también existen reportes de que las ILC participan en la respuesta inmune antitumoral: las células NK y las ILC-1 tienen un efecto citotóxico sobre las células tumorales y previenen la progresión tumoral en el melanoma y en el adenocarcinoma mamario a través de la secreción de IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ ;<sup>107</sup> las ILC-2 atraen eosinófilos que inhiben la progresión del tumor y la metástasis pulmonar y las ILC-3 NCR+ que infiltran el tejido pulmonar en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas producen citocinas proinflamatorias que llevan al rechazo tumoral, por lo que se asocian con un mejor pronóstico.<sup>30,111</sup>

## Conclusiones

El interés en las ILC ha aumentado rápidamente desde las primeras descripciones de estas células en 2008.<sup>19,20</sup> Las ILC tienen una morfología similar a la de los linfocitos de la respuesta inmune adaptativa, pero se distinguen de estos porque las ILC carecen de marcadores de linaje. Las funciones de las ILC dependen del ambiente de citocinas que predomina en el sitio de la infección, y estas funciones corresponden con las respuestas inmunes Th1 (en ILC-1), Th2 (en ILC-2) o Th17 (en ILC-3). La capacidad que tienen las ILC de integrar las señales que reciben de los microorganismos, del epitelio y de otras células del sistema inmune permite que respondan en contra de infecciones por bacterias, parásitos, hongos y virus, y que participen en la homeostasis con la microbiota comensal de las mucosas y la piel.

Las alteraciones en el número o función de las ILC llevan a la pérdida de la homeostasis en los te-

jididos, generalmente en el contexto de enfermedades asociadas con inflamación crónica. La identificación de nuevos mecanismos involucrados en el desarrollo de enfermedades con inflamación crónica es importante para desarrollar métodos de diagnóstico más tempranos y nuevos tratamientos con menos efectos secundarios, que ayuden a controlar estos problemas de salud pública.

## Agradecimientos

Isabel Wong-Baeza e Iris Estrada-García recibieron financiamiento de parte de CONACyT (proyectos números 219661 y 221002, respectivamente) y de la Secretaría de Investigación y Posgrado del Instituto Politécnico Nacional. Tanto Bibiana Patricia Ruiz-Sánchez como David Cruz-Zárte son becarios de CONACyT y de Beca de Estímulo Institucional de Formación de Investigadores del Instituto Politécnico Nacional.

## Referencias

1. Rajamuthiah R, Mylonakis E. Effector triggered immunity. *Virulence*. 2014;5(7):697-702. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/viru.29091>
2. Netea MG, Latz E, Mills KH, O'Neill LA. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. *Nat Immunol*. 2015;16(7):675-679. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3178>
3. Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: Regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol*. 2011;12(5):383-390. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2025>
4. Inaba K, Steinman RM. Protein-specific helper T-lymphocyte formation initiated by dendritic cells. *Science*. 1985;229(4712):475-479. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.3160115>
5. Dumonde DC, Wolstencroft RA, Panayi GS, Matthew M, Morley J, Howson WT. "Lymphokines": Non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation. *Nature*. 1969;224(5214):38-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/224038a0>
6. Rosenau W, Moon HD. Lysis of homologous cells by sensitized lymphocytes in tissue culture. *J Natl Cancer Inst*. 1961;27(2):471-483. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/27.2.471>
7. Nossal GJV, Lederberg J. Antibody production by single cells. *Nature*. 1958;181(4620):1419-1420. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/1811419a0>
8. Jerne NK, Nordin AA. Plaque formation in Agar by single antibody-producing cells. *Science*. 1963;140(3565):405. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.140.3565.405>
9. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001;357(9270):1777-1789. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
10. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):145-149. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3365>
11. Spits H, Di-Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: Regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol*. 2011;12(1):21-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1962>
12. Eberl G. Development and evolution of RORgammat+ cells in a microbe's world. *Immunol Rev*. 2012;245(1):177-188. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01071.x>



13. McKenzie ANJ, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity*. 2014;41(3):366-374. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.09.006>
14. Kiessling R, Klein E, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol*. 1975;5(2):112-117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.1830050208>
15. Kiessling R, Petronyi G, Kärre K, Jondal M, Tracey D, Wigzell H. Killer cells: A functional comparison between natural, immune T-cell and antibody-dependent in vitro systems. *J Exp Med*. 1976;143(4):772-780. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.143.4.772>
16. Finke D. Fate and function of lymphoid tissue inducer cells. *Curr Opin Immunol*. 2005;17(2):144-150. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2005.01.006>
17. Kelly KA, Scollay R. Seeding of neonatal lymph nodes by T cells and identification of a novel population of CD3-CD4+ cells. *Eur J Immunol*. 1992;22(2):329-334. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.1830220207>
18. Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, et al. An essential function for the nuclear receptor RORgamma(t) in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol*. 2004;5(1):64-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1022>
19. Satoh-Takayama N, Vosshenrich CA, Lesjean-Pottier S, Sawa S, Lochner M, Rattis F, et al. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity*. 2008;29(6):958-970. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2008.11.001>
20. Cella M, Fuchs A, Vermi W, Facchetti F, Otero K, Lennerz JK, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature*. 2009;457(7230):722-725. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature07537>
21. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)-Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*. 2010;463(7280):540-544. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08636>
22. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly Maria, Langford TKA, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*. 2010;464(7293):1367-1370. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08900>
23. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, Reinhardt RL, Eislely CJ, Erle DJ, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(25):11489-11494. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1003988107>
24. Klose CS, Flach M, Mohle L, Rogell L, Hoyler T, Ebert K, et al. Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell*. 2014;157(2):340-356. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.030>
25. Serafini N, Vosshenrich CA, Di Santo JP. Transcriptional regulation of innate lymphoid cell fate. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(7):415-428. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3855>
26. Sonnenberg GF. Regulation of intestinal health and disease by innate lymphoid cells. *Int Immunol*. 2014;26(9):501-507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxu052>
27. Krueger PD, Narayanan S, Surette FA, Brown MG, Sung SJ, Hahn YS. Murine liver-resident group 1 innate lymphoid cells regulate optimal priming of anti-viral CD8+ T cells. *J Leukoc Biol*. 2017;101(1):329-338. DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.3A0516-225R>
28. Cortez VS, Robinette ML, Colonna M. Innate lymphoid cells: New insights into function and development. *Curr Opin Immunol*. 2015;32:71-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2015.01.004>
29. Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CG, Doering TA, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol*. 2011;12(11):1045-1054. DOI: <http://dx.doi.org/10.1031/ni.2131>
30. Carrega P, Loiacono F, Di Carlo E, Scaramuccia A, Mora M, Conte R, et al. NCR(+)-ILC-3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures. *Nat Commun*. 2015;6:8280. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms9280>

31. Xu H, Wang X, Lackner AA, Veazey RS. Type 3 innate lymphoid cell depletion is mediated by TLRs in lymphoid tissues of simian immunodeficiency virus-infected macaques. *FASEB J.* 2015;29(12):5072-5080. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.15-276477>
32. Spencer SP, Wilhelm C, Yang Q, Hall JA, Bouladoux N, Boyd A, et al. Adaptation of innate lymphoid cells to a micronutrient deficiency promotes type 2 barrier immunity. *Science.* 2014;343(6169):432-437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1247606>
33. Withers DR. Innate lymphoid cell regulation of adaptive immunity. *Immunology.* 2016;149(2):123-130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12639>
34. Vély F, Barlogis V, Vallentin B, Neven B, Piperoglou C, Ebbo M, et al. Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans. *Nat Immunol.* 2016;17(11):1291-1299. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3553>
35. Diefenbach A. Innate lymphoid cells in the defense against infections. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2013;3(3):143-151. DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/EuJMI.3.2013.3.1>
36. Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, McKenzie AN. Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: A new paradigm in immunology. *Science.* 2015;348(6237):aaa6566. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaa6566>
37. Erick TK, Brossay L. Phenotype and functions of conventional and non-conventional NK cells. *Curr Opin Immunol.* 2016;38:67-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2015.11.007>
38. Montel AH, Bochan MR, Hobbs JA, Lynch DH, Brahmi Z. Fas involvement in cytotoxicity mediated by human NK cells. *Cell Immunol.* 1995;166(2):236-246. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/cimm.1995.9974>
39. Poli A, Michel T, Thérésine M, Andrès E, Hentges F, Zimmer J. CD56bright natural killer (NK) cells: An important NK cell subset. *Immunology.* 2009;126(4):458-465. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03027.x>
40. Spits H, Bernink JH, Lanier L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: Partners in host defense. *Nat Immunol.* 2016;17(7):758-764. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3482>
41. Hoyler T, Klose CS, Souabni A, Turqueti-Neves A, Pfeifer D, Rawlins EL, et al. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity.* 2012;37(4):634-648. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.06.020>
42. Kita H. ILC2s and fungal allergy. *Allergol Int.* 2015;64(3):219-226. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2015.04.004>
43. Juelke K, Romagnani C. Differentiation of human innate lymphoid cells (ILCs). *Curr Opin Immunol.* 2016;38:75-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2015.11.005>
44. Doherty TA, Khorram N, Lund S, Mehta AK, Croft M, Broide DH. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):205-213. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.048>
45. Barnig C, Cernadas M, Dutilleul S, Liu X, Perrella MA, Kazani S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med.* 2013;5(174):174ra126. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3004812>
46. Mjösberg J, Bernink J, Golebski K, Karrich JJ, Peters CP, Blom B, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity.* 2012;37(4):649-659. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.08.015>
47. Klein-Wolterink RG, Serafini N, Van-Nimwegen M, Vosshenrich CA, De-Brujin MJ, Fonseca Pereira D, et al. Essential, dose-dependent role for the transcription factor Gata3 in the development of IL-5+ and IL-13+ type 2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(25):10240-10245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1217158110>
48. Furusawa J, Moro K, Motomura Y, Okamoto K, Zhu J, Takayanagi H, et al. Critical role of p38 and GATA3 in natural helper cell function. *J Immunol.* 2013;191(4):1818-1826. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1300379>
49. Takatori H, Kanno Y, Watford WT, Tato CM, Weiss G, Ivanov II, et al. Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *J Exp Med.* 2009;206(1):35-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20072713>

50. Guo X, Liang Y, Zhang Y, Lasorella A, Kee BL, Fu YX. Innate lymphoid cells control early colonization resistance against Intestinal pathogens through ID2-dependent regulation of the microbiota. *Immunity*. 2015;42(4):731-743. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.012>
51. Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, Ziegler CG, Grunberg S, Sinha R, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature*. 2013;498(7452):113-117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12240>
52. Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, Kelsen JR, McConnell FM, Dubrot J, et al. Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4(+) T cells. *Science*. 2015;348(6238):1031-1035. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaa4812>
53. Farkas AM, Ivanov II. Escaping negative selection: ILC you in the gut. *Immunity*. 2015;43(1):12-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.006>
54. Xu H, Wang X, Liu DX, Moroney-Rasmussen T, Lackner AA, Veazey RS. IL-17-producing innate lymphoid cells are restricted to mucosal tissues and are depleted in SIV-infected macaques. *Mucosal Immunol*. 2012;5(6):658-669. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2012.39>
55. Sanos SL, Bui VL, Mortha A, Oberle K, Heners C, Johner C, et al. RORgammat and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46+ cells. *Nat Immunol*. 2009;10(1):83-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1684>
56. Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cell interactions with microbiota: Implications for intestinal health and disease. *Immunity*. 2012;37(4):601-610. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.003>
57. Mielke LA, Jones SA, Raverdeau M, Higgs R, Stefanska A, Groom JR, et al. Retinoic acid expression associates with enhanced IL-22 production by gammadelta T cells and innate lymphoid cells and attenuation of intestinal inflammation. *J Exp Med*. 2013;210(6):1117-1124. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20121588>
58. Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, Ivanov II, Littman DR, Maloy KJ, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature*. 2010;464(7293):1371-1375. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08949>
59. Van Maele L, Carnoy C, Cayet D, Ivanov S, Porte R, Deruy E, et al. Activation of Type 3 innate lymphoid cells and interleukin 22 secretion in the lungs during streptococcus pneumoniae infection. *J Infect Dis*. 2014;210(3):493-503. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu106>
60. Klose CS, Kiss EA, Schwierzeck V, Ebert K, Hoyler T, D'Hargues Y, et al. A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-RORgammat+ innate lymphoid cells. *Nature*. 2013;494(7436):261-265. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11813>
61. Colonna M. Immunology: An innate regulatory cell. *Nature*. 2013;498(7452):42-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/498042a>
62. Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN. Innate lymphoid cells. How did we miss them. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):75-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3349>
63. Neill DR, McKenzie AN. Nuocytes and beyond: new insights into helminth expulsion. *Trends Parasitol*. 2011;27(5):214-221. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2011.01.001>
64. Maizels RM, Hewitson JP, Smith KA. Susceptibility and immunity to helminth parasites. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):459-466. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2012.06.003>
65. Artis D, Wang ML, Keilbaugh SA, He W, Brenes M, Swain GP, et al. RELMbeta/FIZZ2 is a goblet cell-specific immune-effector molecule in the gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(37):13596-13600. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0404034101>
66. Maizels RM, Withers DR. MHC-II: a mutual support system for ILCs and T cells. *Immunity*. 2014;41(2):174-176. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.07.006>
67. Boyd A, Ribeiro JM, Nutman TB. Human CD117 (cKit)+ innate lymphoid cells have a discrete transcriptional profile at homeostasis and are expanded during filarial infection. *PLoS One*. 2014;9(9):e108649. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108649>
68. Gladiator A, Wangler N, Trautwein-Weidner K, LeibundGut-Landmann S, et al. Cutting edge: IL-17-

- secreting innate lymphoid cells are essential for host defense against fungal infection. *J Immunol.* 2013;190(2):521-525. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1202924>
69. Valero A, Quirce S, Dávila I, Delgado J, Domínguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: different allergens, different symptoms. *Allergy.* 2017;72(9):1306-1316. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13141>
  70. Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med.* 2015;21(7):698-708. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3892>
  71. Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, Kephart GM, McKenzie AN, Kita H. IL-33-responsive lineage-CD25<sup>+</sup> CD44(hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. *J Immunol.* 2012;188(3):1503-1513. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1102832>
  72. Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, Baumgarth N, McKenzie AN, Smith DE, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2011;12(7):631-638. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2045>
  73. Li H, Richert-Spuhler LE, Evans TI, Gillis J, Connole M, Estes JD, et al. Hypercytotoxicity and rapid loss of NKp44<sup>+</sup> innate lymphoid cells during acute SIV infection. *PLoS Pathog.* 2014;10(12):e1004551. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004551>
  74. Mudd JC, Brenchley JM. ILC you later: Early and irreparable loss of innate lymphocytes in HIV infection. *Immunity.* 2016;44(2):216-218. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.022>
  75. Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol.* 2016;17(7):765-774. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3489>
  76. Russell SE, Walsh PT. Sterile inflammation - do innate lymphoid cell subsets play a role. *Front Immunol.* 2012;3:246. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00246>
  77. Cording S, Medvedovic J, Aychek T, Eberl G. Innate lymphoid cells in defense, immunopathology and immunotherapy. *Nat Immunol.* 2016;17(7):755-757. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3448>
  78. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature.* 2015;519(7542):242-246. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature14115>
  79. Flach M, Diefenbach A. Adipose tissue: ILC-2 crank up the heat. *Cell Metab.* 2015;21(2):152-153. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.01.015>
  80. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med.* 2013;210(3):535-549. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20121964>
  81. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut.* 2016;65(2):330-339. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>
  82. Powell N, Lo JW, Biancheri P, Vossenkämper A, Pantazi E, Walker AW, et al. Interleukin 6 increases production of cytokines by colonic innate lymphoid cells in mice and patients with chronic intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2015;149(2):456-467.e15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.017>
  83. Van-Der-Gracht E, Zahner S, Kronenberg M. When insult is added to injury: Cross talk between ILCs and intestinal epithelium in IBD. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9765238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9765238>
  84. Park CO, Noh S, Jin S, Lee NR, Lee YS, Lee H, et al. Insight into newly discovered innate immune modulation in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2013;22(1):6-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/exd.12034>
  85. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2013;210(13):2939-2950. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20130351>
  86. Pantelyushin S, Haak S, Ingold B, Kulig P, Heppner FL, Navarini AA, et al. Rorγ<sup>+</sup> innate lymphocytes and γδ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2252-2256. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI61862>

87. Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):289-301. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3646>
88. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, Perera GK, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC-3 in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(4):984-991. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.477>
89. Vargas-Becerra MH. Fisiopatología del asma. *Neumol Cir Torax.* 2009;68(2):111-115. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2009/nts092e.pdf>
90. Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen immunotherapy and tolerance. *Allergol Int.* 2013;62(4):403-413. DOI: <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0650>
91. Chang YJ, DeKruyff RH, Umetsu DT. The role of type 2 innate lymphoid cells in asthma. *J Leukoc Biol.* 2013;94(5):933-940. DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0313127>
92. Cheng H, Jin C, Wu J, Zhu S, Liu YJ, Chen J. Guards at the gate: Physiological and pathological roles of tissue-resident innate lymphoid cells in the lung. *Protein Cell.* 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13238-017-0379-5>
93. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1211-1221. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906312>
94. Kim HY, Chang YJ, Subramanian S, Lee HH, Albacker LA, Matangkasombut P, et al. Innate lymphoid cells responding to IL-33 mediate airway hyperreactivity independently of adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):216-227. e1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.036>
95. Deckers J, Branco Madeira F, Hammad H. Innate immune cells in asthma. *Trends Immunol.* 2013;34(11):540-547. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2013.08.004>
96. Halim TY, Krauss RH, Sun AC, Takei F. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. *Immunity.* 2012;36(3):451-463. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2011.12.020>
97. Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, Van-Snick J, Tolaini M, Lahl K, et al. An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nat Immunol.* 2011;12(11):1071-1077. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2133>
98. Klein-Wolterink RG, Kleinjan A, Van-Nimwegen M, Bergen I, De-Brujin M, Levani Y, et al. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol.* 2012;42(5):1106-1116. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.201142018>
99. Kim BS, Wojno ED, Artis D. Innate lymphoid cells and allergic inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(6):738-744. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2013.07.013>
100. Holtzman MJ, Byers DE, Alexander-Brett J, Wang X. The role of airway epithelial cells and innate immune cells in chronic respiratory disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(10):686-698. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3739>
101. Martinez-Gonzalez I, Mathä L, Steer CA, Takei F. Immunological memory of group 2 innate lymphoid cells. *Trends Immunol.* 2017;38(6):423-431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.03.005>
102. Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, Wechsler ME. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1328-1334.e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.04.005>
103. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. IL-17 producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med.* 2014;20(1):54-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3423>
104. Hulse KE. Immune mechanisms of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(1):1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-015-0579-0>
105. Zuo J, Shan Z, Zhou L, Yu J, Liu X, Gao Y. Increased CD160 expression on circulating natural killer cells in atherosclerosis. *J Transl Med.* 2015;13:188. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-015-0564-3>

106. Engelbertsen D, Foks AC, Alberts-Grill N, Kuperwaser F, Chen T, Lederer JA, et al. Expansion of CD25+ innate lymphoid cells reduces atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(12):2526-2535. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306048>
107. Mattner J, Wirtz S. Friend or foe? The ambiguous role of innate lymphoid cells in cancer development. *Trends Immunol.* 2017;38(1):29-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2016.10.004>
108. Li J, Razumilava N, Gores GJ, Walters S, Mizuochi T, Mourya R, et al. Biliary repair and carcinogenesis are mediated by IL-33-dependent cholangiocyte proliferation. *J Clin Invest.* 2014;124(7):3241-3251. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI73742>
109. Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, Pantic JM, Milovanovic MZ, Arsenijevic NN, et al. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *Int J Cancer.* 2014;134(7):1669-1682. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28481>
110. Chan IH, Jain R, Tessmer MS, Gorman D, Mangadu R, Sathe M, et al. Interleukin-23 is sufficient to induce rapid de novo gut tumorigenesis, independent of carcinogens, through activation of innate lymphoid cells. *Mucosal Immunol.* 2014;7(4):842-856. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2013.101>
111. Carrega P, Campana S, Bonaccorsi I, Ferlazzo G. The yin and yang of innate lymphoid cells in cancer. *Immunol Lett.* 2016;179:29-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2016.06.003>
112. Gowans JL. The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. *J Physiol.* 1959;146(1):54-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1959.sp006177>
113. Reinherz EL, Kung PC, Breard JM, Goldstein G, Schlossman SF. T cell requirements for generation of helper factor(s) in man: Analysis of the subsets involved. *J Immunol.* 1980;124(4):1883-1887.
114. Nomenclature for clusters of differentiation (CD) of antigens defined on human leukocyte populations. IUIS-WHO Nomenclature Subcommittee. *Bull World Health Organ.* 1984;62(5):809-815. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536217/>
115. Bernard A, Boumsell L. The clusters of differentiation (CD) defined by the First International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens. *Hum Immunol.* 1984;11(1):1-10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0198-8859\(84\)90051-X](http://dx.doi.org/10.1016/0198-8859(84)90051-X)
116. Mosmann TR, Coffman RL. Two types of mouse helper T-cell clone implications for immune regulation. *Immunol Today.* 1987;8(7-8):223-227. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(87\)90171-X](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(87)90171-X)





## The research protocol VI: How to choose the appropriate statistical test. Inferential statistics

### El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. Estadística inferencial

Eric Flores-Ruiz,<sup>1</sup> María Guadalupe Miranda-Navales,<sup>2</sup> Miguel Ángel Villasís-Keever<sup>3</sup>

#### Abstract

The statistical analysis can be divided in two main components: descriptive analysis and inferential analysis. An inference is to elaborate conclusions from the tests performed with the data obtained from a sample of a population. Statistical tests are used in order to establish the probability that a conclusion obtained from a sample is applicable to the population from which it was obtained. However, choosing the appropriate statistical test in general poses a challenge for novice researchers. To choose the statistical test it is necessary to take into account three aspects: the research design, the number of measurements and the scale of measurement of the variables. Statistical tests are divided into two sets, parametric and nonparametric. Parametric tests can only be used if the data show a normal distribution. Choosing the right statistical test will make it easier for readers to understand and apply the results.

**Keywords:** Statistical test; Parametric test; Nonparametric test; Statistical analysis

Este artículo debe citarse como: Flores-Ruiz E, Miranda-Navales MG, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. Estadística inferencial. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):364-370

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Servicio de Infectología Pediátrica. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria. Ciudad de México, México

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

Recibido: 2017-09-12

Aceptado: 2017-09-30



## Resumen

El análisis estadístico se divide en 2 grandes componentes: el análisis descriptivo y el análisis inferencial. Una inferencia es la elaboración de conclusiones a partir de las pruebas que se realizan con los datos obtenidos de una muestra. Las pruebas estadísticas se emplean con la finalidad de establecer la probabilidad de que una conclusión que se obtiene a partir de una muestra sea aplicable a la población de la cual se obtuvo. Sin embargo, la elección de la prueba estadística apropiada, en general, representa un reto para los investigadores principiantes. Para elegir la prueba estadística es necesario tomar en cuenta 3 aspectos: el diseño de la investigación, el número de mediciones y la escala de medición de las variables. Las pruebas estadísticas se dividen en 2 conjuntos: las paramétricas y las no paramétricas. Las pruebas paramétricas solamente se pueden utilizar si los datos muestran una distribución normal. La elección de la prueba estadística adecuada facilitará la comprensión y aplicación de los resultados de cualquier estudio de investigación.

**Palabras clave:** Prueba estadística; Estadística paramétrica; Estadística no paramétrica; Análisis estadístico

## Introducción

El apartado de análisis estadístico es básico en el protocolo de investigación, por lo que siempre debe estar presente. Este apartado se puede dividir en 2 grandes componentes: el análisis descriptivo y el análisis inferencial. Si bien el análisis estadístico sirve al investigador para la comprobación de sus hipótesis, debe ser utilizado de manera apropiada de acuerdo con los objetivos y el diseño del estudio.

El análisis descriptivo ya ha sido revisado en un artículo de esta misma serie<sup>1</sup> y, como se comentó, forma parte de todos los protocolos de investigación. En contraste, el análisis inferencial solamente debe ser usado en los estudios donde se trata de comparar los resultados entre 2 o más grupos, o bien, se quiere establecer los cambios en un mismo grupo (después de una intervención terapéutica o evento).

Una inferencia es la elaboración de conclusiones a partir de las pruebas que se realizan con los datos obtenidos de una muestra de la población. Las pruebas estadísticas se emplean con la finalidad de establecer la probabilidad de que una conclusión obtenida a partir de una muestra sea aplicable a la población de la cual se obtuvo. Sin embargo, la elección de la prueba estadística apropiada representa un reto para los investigadores principiantes.

Existen diferentes pruebas estadísticas dentro del análisis inferencial, por lo que el objetivo de este artículo es de dar a conocer, de manera simplificada, la forma de seleccionar la prueba estadística acorde con los objetivos del estudio.

## Bases para la elección de una prueba estadística

En la Figura 1 se establece una secuencia práctica para elegir la prueba estadística apropiada de acuerdo con cada protocolo de investigación. Los primeros 3 aspectos se describen a continuación.

### Diseño de la investigación

El primer aspecto para la selección de una prueba estadística es el diseño de investigación. En el artículo de esta serie en el que se describen los diferentes diseños de investigación se comenta que cuando solamente existe un grupo y el objetivo de la investigación únicamente es especificar una o más características de dicha población, el tipo de estudio se denomina descriptivo, por lo que, como su nombre lo indica, solo es necesario emplear estadística descriptiva.<sup>2</sup>

Por su parte, los estudios comparativos se llevan a cabo con más de 2 grupos, como ejemplo podemos

mencionar los que tratan de evaluar la utilidad de una intervención, como los ensayos clínicos controlados o aquellos en los que se buscan factores de riesgo (o estudios de causalidad), como el diseño de casos y controles.<sup>2</sup>

Se debe tomar en cuenta que en los estudios comparativos pueden existir 2 o más grupos. Existen protocolos que comparan 2 tratamientos diferentes; en otros se contrastan 3 o más dosis de un mismo fármaco; así, a los pacientes que se les da un tratamiento o una dosis determinada constituyen un grupo diferente o *independiente*.

Por otro lado, también es necesario identificar si en el estudio se trata de determinar los cambios de las variables de resultado, antes y después de una maniobra. Por ejemplo, si en una investigación se desea conocer la modificación de la saturación de oxígeno a un grupo de pacientes con crisis asmática después de administrar un broncodilatador, entonces, el valor previo al tratamiento es el valor basal de la saturación y la medición después de 15 minutos de administrado el broncodilatador consti-

tuirá el valor posterior. En este tipo de diseños, la comparación del valor antes y después se denomina *dependiente* o *relacionada*, lo cual indica que el cambio observado después del tratamiento depende del valor que el grupo tenía de manera basal.

#### Número de mediciones

El segundo aspecto por considerar en la selección de una prueba estadística es el número de mediciones de las variables de resultado. Los investigadores pueden analizar de diferentes formas los cambios de una variable a lo largo de un periodo. Por ejemplo, la respuesta al tratamiento con corticosteroides inhalados después de 4 meses en pacientes con asma se puede efectuar con un análisis del valor inicial previo al tratamiento y el valor final obtenido a los 4 meses, o bien, evaluar el cambio mensual durante los 4 meses. En el primer escenario se efectúa una medición antes y otra después; en el segundo escenario se llevan a cabo 5 evaluaciones, incluida la basal, es decir, existen varias mediciones, las cuales se encuentran relacionadas.

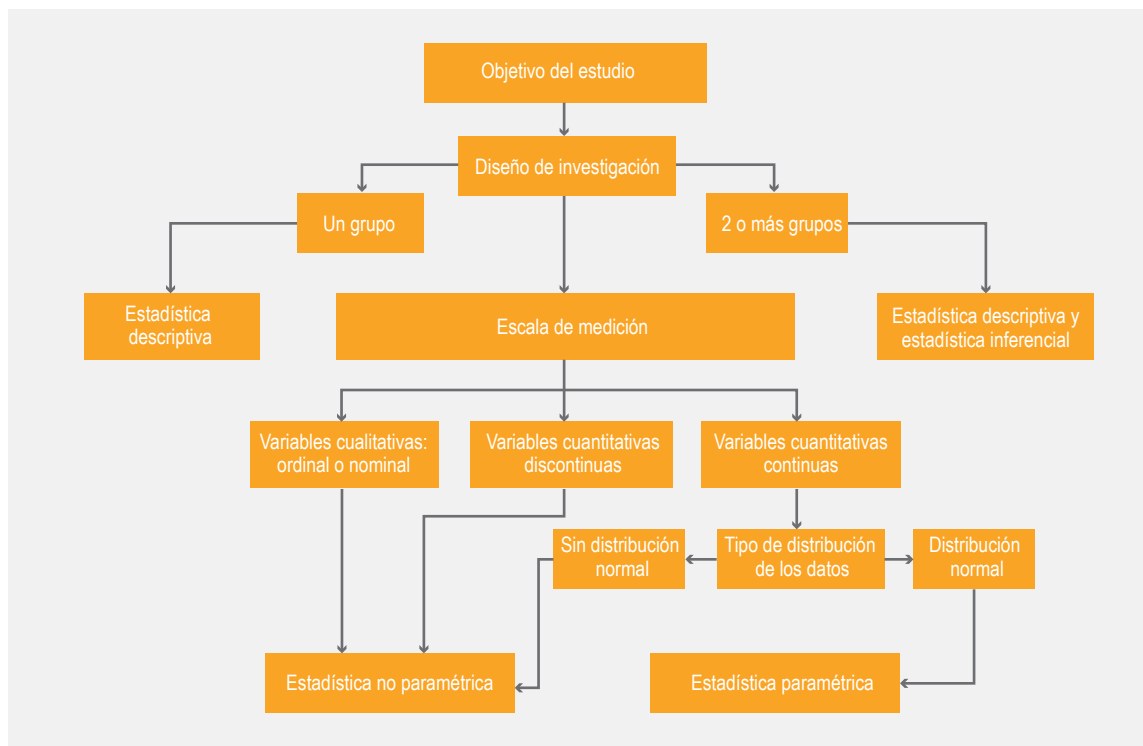


Figura 1. Proceso de selección de una prueba estadística.

### Escala de medición de las variables

El tercer aspecto trascendente cuando se planea un análisis estadístico es la escala de medición de las variables, la cual ya ha sido explicada en otros 2 artículos de esta serie.<sup>1,3</sup> En resumen, es necesario definir la naturaleza de cada uno de los datos o las mediciones que se realizan durante el desarrollo de una investigación; en general se pueden dividir en *cualitativos* o *cuantitativos*. A su vez, las variables cualitativas se clasifican en nominales y ordinales; las *nominales* agrupan las características similares entre sí en las que no hay diferencia entre una y otra, tales como el sexo (masculino/femenino) o el estado civil (soltero/casado/unión libre). Por su parte, las variables cualitativas *ordinales* ya tienen cierta dimensión, como el estadio o gravedad de una enfermedad (leve/moderada/grave).

Por su parte, las variables cuantitativas pueden ser de 2 tipos: *cuantitativas continuas* y *cuantitativas discontinuas* (también conocidas como finitas o de intervalo). Las cuantitativas continuas son 4: peso, longitud, volumen y tiempo (por ejemplo, kilogramos de peso corporal, estatura en centímetros, mililitros de orina y edad de una persona, respectivamente). Las discontinuas con variables numéricas que de alguna manera no se pueden dividir (número de hijos, número de embarazos, etcétera).

### Estadística paramétrica y estadística no paramétrica

Siguiendo la secuencia de la Figura 1 se debe conocer que las diferentes pruebas estadísticas se dividen en 2 grandes conjuntos: las paramétricas y las no paramétricas. Una vez que se definió con claridad los 3 aspectos señalados se deberá establecer a cuál de estos 2 conjuntos pertenece la prueba. Tomando en cuenta la escala de medición de las variables, al conjunto de pruebas estadísticas paramétricas les corresponde las cuantitativas continuas; mientras que para las variables cualitativas (ya sean nominales u ordinales) y las cuantitativas discontinuas se incluyen las pruebas estadísticas no paramétricas.

Además, un requisito indispensable para seleccionar una prueba paramétrica es la distribución de los datos; en este sentido, *solamente* se debe utilizar este tipo de prueba cuando los datos muestran una distribución normal (es decir, semejante a una curva de Gauss). Se debe recordar que para determinar el tipo de distribución existen diferentes pruebas esta-

dísticas, tales como Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk o sesgo y curtosis.<sup>1,4</sup>

Como se observa en el Figura 1, de comprobarse que los datos no siguen una distribución normal, los investigadores deberán elegir una de las pruebas no paramétricas.

### Elección de la prueba estadística

En el Cuadro 1 se resume la manera de selección de las pruebas estadísticas, tomando en cuenta el objetivo, número de grupos y la escala de medición de las variables. Como parte del análisis global de los datos nunca debe omitirse la inclusión del *análisis descriptivo* de los datos, es decir, es necesario que los investigadores resuman cada una de las variables estudiadas en medidas de tendencia central y de dispersión, tomando en cuenta la escala de medición de las variables y su distribución. De esta forma, las variables cualitativas habitualmente se presentan como frecuencia simples y proporciones (o porcentajes). El promedio como medida de tendencia central y la desviación estándar (o desviación típica) como medida de dispersión solo aplica con variables cuantitativas continuas y que tengan distribución normal; en variables cuantitativas discontinuas o continuas que no tienen dispersión normal se deben expresar como mediana y rango intercuartilar (también es correcto el valor mínimo y el valor máximo), respectivamente.<sup>1,4</sup>

### Pruebas estadísticas paramétricas

Las pruebas disponibles para la comparación de grupos son numerosas; a continuación se comentan algunas de las más utilizadas.<sup>5,6,7</sup> Si el investigador quiere comparar 2 grupos con variables cuantitativas continuas y con distribución normal, (dicho de otra forma, comparación de promedios entre 2 grupos), se puede elegir una prueba t (hay diferentes, la más conocida es la denominada t de Student). Tomando en cuenta lo descrito, esta prueba puede utilizarse en 2 escenarios diferentes:

- Muestras relacionadas (un solo grupo antes y después).
- Muestras independientes (comparación de 2 grupos).

A continuación un ejemplo: al evaluar el efecto de inmunoglobulina G sintética en un grupo de pacientes con hipogammaglobulinemia se mide la IgG

**Cuadro 1.** Prueba estadística de acuerdo con los objetivos del estudio y la escala de medición de las variables

Objetivos del estudio	Variables y distribución	Tipo de muestra	Prueba recomendada
Comparar 2 promedios	Cuantitativas, distribución normal	Muestras relacionadas	t de Student
		Muestras independientes	t de Student
	Cuantitativas discontinuas y continuas sin distribución normal	Muestras relacionadas	Wilcoxon
		Muestras independientes	U Mann Whitney
Comparar $\geq 3$ grupos	Cuantitativas, distribución normal	Muestras relacionadas	Análisis de varianza (ANOVA) de 2 vías
		Muestras independientes	ANOVA de una vía
	Cuantitativas discontinuas y continuas sin distribución normal	Muestras relacionadas	Friedman
		Muestras independientes	Kruskal-Wallis
Comparar 2 grupos	Cualitativas nominales y ordinales	Muestras relacionadas	McNemar
		Muestras independientes	Chi-cuadrada*
Comparar $\geq 3$ grupos	Cualitativas nominales y ordinales	Muestras relacionadas	Q de Cochran
		Muestras independientes	Chi cuadrada
Correlación de 2 variables	Cuantitativas, distribución normal	Muestras independientes	Coefficiente de correlación de Pearson
	Cuantitativas discontinuas y continuas sin distribución normal	Muestras independientes	Coefficiente de correlación de Spearman

\*Utilizar prueba exacta de Fisher si algún grupo tiene valor  $< 5$

posterior a la administración de la inmunoglobulina. Para hacer la comparación se toman los promedios del nivel sérico de IgG, primero administrando el compuesto en un grupo comparando contra la inmunoglobulina humana (grupo experimental *versus* grupo control). En el escenario 1, análisis de muestras relacionadas, se utiliza la prueba t para comparar la muestra basal de IgG (antes de la administración de la inmunoglobulina sintética) con la tomada 21 días después. Para el escenario 2, grupos independientes, se comparan los promedios de la IgG sérica en el grupo que recibe la inmunoglobulina sintética y el grupo que recibe inmunoglobulina humana.

Ahora bien, si lo que se desea es comparar más de 3 grupos (comparación de 3 o más promedios) se debe seleccionar una prueba denominada análisis de varianza o ANOVA. De esta última prueba se pueden distinguir al menos 2 variantes: ANOVA de una

vía, cuando se comparan los promedios de 3 o más grupos independientes, y ANOVA de 2 vías, que se emplea cuando se pretende comparar los promedios de muestras relacionadas medidas 3 o más veces. Continuando con el ejemplo: los investigadores pueden ampliar el estudio de los niveles séricos de IgG, es decir, medición basal y a los 21 y 45 días después de la administración de la inmunoglobulina.

### Pruebas estadísticas no paramétricas

#### Variables cuantitativas

Cuando la distribución de datos cuantitativos no sigue una distribución normal también hay diferentes pruebas estadísticas con las que se comparan las medianas. La prueba de Wilcoxon se utiliza para comparar un grupo antes y después, es decir, muestras relacionadas. Para la comparación de grupos independientes se debe emplear U de Mann-Whitney.

En el caso de 3 o más grupos independientes se debe utilizar la prueba de Kruskal-Wallis (la cual es equivalente a ANOVA de una vía). La prueba Friedman es la que se recomienda cuando se comparan 3 o más muestras relacionadas (equivalente a ANOVA de 2 vías).

#### Variables cualitativas

Como se señala en el Cuadro 1 existen pruebas específicas para la comparación de grupos cuando la escala de medición de las variables es cualitativa. Retomando el mismo ejemplo, si tomamos solo a los pacientes que alcancen un nivel sérico de IgG > 400 mg/dL, en 2 grupos independientes se puede comparar el porcentaje de pacientes que alcanzan el nivel establecido de IgG utilizando la prueba de chi cuadrada, pero si las muestras son relacionadas deberá emplearse la prueba de McNemar. En caso de comparar 3 o más grupos independientes también se utiliza chi-cuadrada; en caso de muestras relacionadas, Q de Cochran.

Un punto a destacar cuando se emplean las pruebas de comparación de proporciones es que se deben cumplir ciertas condiciones: cuando el número de datos sea menor a 30 se aplicará la corrección de Yates, mientras que la prueba exacta de Fisher debe ser utilizada en lugar de  $\chi^2$  cuando se comparan 2 grupos independientes si en algunas de las casillas

de la tabla de contingencia se encuentra algún valor menor de 5.

#### Análisis de correlación

Cuando se desea establecer la relación de 2 variables cuantitativas continuas con distribución normal (por ejemplo, dosis de inmunoglobulina administrada con el nivel de IgG sérica) se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson (r de Pearson). Sin embargo, cuando alguna de las 2 variables por correlacionar no siguen una distribución normal, la prueba que corresponde es el coeficiente de correlación de Spearman (rho de Spearman). Esta última es la que se aplica si se trata de analizar variables ordinales (ejemplo, el grado de desnutrición y su correlación con el grado de anemia).

#### Otras pruebas estadísticas

Si bien existen otras pruebas estadísticas, en este artículo hemos descrito las más utilizadas en los estudios de investigación médica publicados.<sup>8</sup> Se recomienda la lectura de otras fuentes si los lectores desean conocer la forma de analizar estudios de causalidad para la identificación de factores de riesgo, con la estimación del riesgo relativo (RR) o razón de momios (OR).<sup>9</sup> O bien, utilizar análisis multivariantes como la regresión logística si en el protocolo de investigación se incluyen variables de confusión.<sup>10</sup>

## Referencias

1. Rendón-Macías ME, Villasís-Keever MÁ, Miranda-Novales MG. Estadística descriptiva. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(4):397-407. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/230>
2. Villasís-Keever MA, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación II: los diseños de estudio para investigación clínica. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(1):80-90. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/163>
3. 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>
4. Gómez-Gómez N, Danglot-Banck C, Vega-Franco L. Cómo seleccionar una prueba estadística (primera de dos partes). *Rev Mex Pediatr.* 2013;80(1):30-34. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2013/sp131g.pdf>
5. Gómez-Gómez N, Danglot-Banck C, Vega-Franco L. Cómo seleccionar una prueba estadística (segunda parte). *Rev Mex Pediatr.* 2013;80(2):81-85. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2013/sp132g.pdf>
6. Shankar S, Singh R. Demystifying statistics: How to choose a statistical test? *Indian J Rheumatol.* 2014;9(2):77-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injr.2014.04.002>
7. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica IV. Pertinencia de la prueba estadística. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49(4):401-405. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745503010>

8. Sato Y, Gosho M, Nagashima K, Takahashi S, Ware JH, Laird NM. Statistical methods in the journal - An update. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1086-1087.
9. Fajardo-Gutiérrez A. Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(1):109-120. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/252>
10. Berea-Baltierra R, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Moreno J, Talavera JO. Investigación clínica XX. Del juicio clínico a la regresión logística múltiple. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52:192-197. Disponible en: [https://www.cmu.org.mx/media/cms\\_page\\_media/57/39-INVESTIGACION-CLINICA-DEL-JUICIO-CLINICO-A-LA-REGRESION.pdf](https://www.cmu.org.mx/media/cms_page_media/57/39-INVESTIGACION-CLINICA-DEL-JUICIO-CLINICO-A-LA-REGRESION.pdf)



## Solar urticaria. Case report and literature review

### Urticaria solar. Reporte de un caso y revisión de la literatura

María Raigosa,<sup>1</sup> Yuliana Toro,<sup>1</sup> Jorge Sánchez<sup>1,2</sup>

#### Abstract

**Background:** Solar urticaria is a rare type of inducible urticaria characterized by wheal and erythema formation shortly after exposure to sunlight or to an artificial light source; its pathophysiology is not yet entirely understood. The treatment of choice, in addition to exposure avoidance, consists in antihistamine administration.

**Clinical case:** This is the case of a 27-year-old woman with no personal history of allergic diseases and with a 2-year history of erythema and wheals in photo-exposed areas associated with sunlight exposure for periods longer than 10 minutes. A provocation test was carried out; she was started on fexofenadine at 4-fold the standard dose (720 mg/day). Six weeks later, a new challenge was carried out without the antihistamine being discontinued; the reaction was less severe, but she continued with erythema for the first 60 minutes post-exposure. After 3 months on high-dose antihistamines, she referred marked improvement in her quality of life and tolerance to brief sunlight exposure (for less than 15 minutes).

**Conclusions:** Solar urticaria is a rare process but with a high impact on the patient. The use of antihistamines partially relieves symptoms and allows better tolerance to lighting expositions.

**Keywords:** Antihistamines; Fotosensibility; Solar urticaria; Foto-test

Este artículo debe citarse como: Raigosa M, Toro Y, Sánchez J. Urticaria solar. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):371-375

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

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

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

Recibido: 2016-07-09

Aceptado: 2016-09-07



## Resumen

**Antecedentes:** La urticaria solar es un tipo infrecuente de urticaria inducible que se manifiesta con erupciones y eritema poco después de la exposición a la luz del sol o de una fuente de luz artificial; su fisiopatología aún no se comprende del todo. El tratamiento de elección, además de evitar la exposición, consiste en la administración de antihistamínicos.

**Caso clínico:** Mujer de 27 años, sin antecedente personal de enfermedades alérgicas, con cuadro clínico de 2 años de evolución consistente en eritema y erupciones en áreas fotoexpuestas asociados con exposición a la luz del sol durante más de 10 minutos. Se realizó prueba de reto. Se decidió continuar con una dosis de fexofenadina 4 veces mayor a la convencional (720 mg/día). Seis semanas después se efectuó nuevo reto sin suspender el antihistamínico; la reacción fue menos severa, pero la paciente continuó con eritema durante los primeros 60 minutos posteriores a la exposición. Después de 3 meses con dosis altas de antihistamínicos, la paciente refirió notable mejoría en su calidad de vida y tolerancia a exposiciones cortas a luz solar (menos de 15 minutos).

**Conclusiones:** La urticaria solar es un proceso raro pero con alto impacto en el paciente. El uso de antihistamínicos alivia parcialmente los síntomas y permite una mejor tolerancia a las exposiciones lumínicas.

**Palabras clave:** Antihistamínicos; Fotosensibilidad; Urticaria solar; Prueba de fotoprovocación

## Introducción

La urticaria se define como una reacción caracterizada por aparición de erupciones evanescentes, eritematosas, pruriginosas y de tamaño variable. Según su duración menor o mayor a 6 semanas se ha clasificado en aguda o crónica.<sup>1</sup> Aproximadamente 20 % de los pacientes con urticaria crónica también presenta urticaria inducida por disparadores exógenos,<sup>2</sup> ya sea físicos (presión, fricción), térmicos (frío, calor) o radiación electromagnética (radiación solar).

El diagnóstico de urticaria inducible se establece por historia clínica y examen físico, no obstante, en numerosas ocasiones es difícil identificar el factor que actúa como desencadenante, por lo que es necesario realizar una exposición controlada al estímulo sospechoso para confirmar la causalidad y establecer medidas de evitación pertinentes.<sup>3</sup>

La urticaria solar es una rara fotodermatosis que ocurre minutos a horas después de la exposición a luz solar o a una fuente de luz artificial;<sup>4</sup> suele remitir antes de 24 horas. Si bien representa menos de 1 % de todas las formas de urticaria,<sup>5</sup> tiene un impacto negativo importante en la calidad de vida y un elevado costo económico,<sup>6</sup> razones por las cuales el diagnóstico y manejo de esta enfermedad deben

ser una prioridad para el médico tratante. A continuación presentamos un reporte de caso y la información derivada de la revisión del tema.

## Caso clínico

Mujer de 27 años, sin antecedente personal de enfermedades alérgicas, con cuadro clínico de 2 años de evolución consistente en eritema y erupciones en áreas fotoexpuestas posteriores a la exposición a la luz del sol durante periodos mayores de 10 minutos. La duración de las manifestaciones solía ser menor de 24 horas; por lo general sin lesiones residuales. La paciente no indicó otros detonantes o síntomas ni antecedentes familiares similares. Antes de la consulta que aquí se refiere, la paciente había recibido varios tratamientos, entre ellos antihistamínicos (10 mg/día de cetirizina y 10 mg/día de loratadina), cloroquina y fototerapia (más de 40 sesiones), sin mejoría de los síntomas.

Para identificar la causa se realizó una prueba de provocación controlada con exposición directa a luz del sol en la espalda por 25 minutos, equivalente aproximadamente a 280 J, y posterior vigilancia durante 2 horas. En el transcurso de la exposición, la paciente presentó eritema y erupciones que persis-

tieron después del retiro de la luz solar (Figura 1). Inmediatamente, la paciente recibió esteroide tópico y loratadina, 10 mg iniciales y 10 mg adicionales a los 30 minutos, con los cuales el eritema y las erupciones desaparecieron a la hora. Debido a la falta de respuesta con dosis convencionales de antihistamínicos y la demostración de una reacción inmediata con la exposición solar, se decidió una dosis de antihistamínico (fexofenadina) 4 veces mayor a la convencional (720 mg/día). Seis semanas después se realizó un nuevo reto sin suspender el antihistamínico. En esa ocasión, la reacción fue menos severa, pero continuó presentándose eritema durante los primeros 60 minutos posteriores a la exposición. Después de 3 meses con dosis altas de antihistamínicos, la paciente refirió notable mejoría en su calidad de vida ya que toleraba exposiciones cortas (menores de 15 minutos) a luz solar, lo que le permitía realizar sus actividades cotidianas. Si la exposición se prolongaba, las erupciones reaparecían, pero con una severidad menor que antes del uso de antihistamínicos a dosis máxima.

## Discusión

La urticaria solar es una patología poco frecuente, pero de alto impacto en la calidad de vida; adicionalmente puede dejar cicatrices con mala resolución y afectar de forma importante las relaciones

del paciente en los ámbitos laboral y social. En la actualidad no existe un tratamiento que permita la remisión completa de la enfermedad, por lo que evitar la radiación solar sigue siendo el manejo principal.

Las erupciones de la urticaria solar se presentan típicamente entre 1 y 15 minutos después de la exposición a la luz ultravioleta o visible. Se han reportado pocos casos de manifestaciones atípicas de urticaria solar como lesiones posteriores a 1 o 3 horas de exposición a la luz, persistencia de estas durante más de 24 horas o angioedema solar.<sup>7</sup> La gravedad de las lesiones está directamente asociada con el tiempo de exposición; si este es prolongado o en una superficie corporal amplia pueden aparecer síntomas sistémicos como mareo, somnolencia, sibilancias, disnea o colapso (anafilaxia).

La urticaria solar se presenta generalmente durante la juventud y es más frecuente en las mujeres. Sin tratamiento, la paciente descrita desarrollaba el cuadro aún con exposiciones menores de 5 minutos, las erupciones eran generalizadas incluso por exposición localizada, lo que indicaba alta severidad del cuadro.

Es importante diferenciar la urticaria solar de otras fotodermatosis como la erupción polimorfa lumínica o la porfiria eritropoyética, lo cual es relativamente fácil ya que las lesiones suelen ser ecematosas. Actualmente, la urticaria solar se clasifica en tipos I y II. El tipo I es causado por un cromóforo anormal



Figura 1. A) Minutos antes de la prueba de exposición solar controlada. B1) Después de 20 minutos de exposición a la luz solar se observó lesión macular notablemente eritematosa en sitios fotoexpuestos. B2) En el dorso de espalda también se formaron erupciones.

presente en la piel de los pacientes y anticuerpos tipo IgE dirigidos contra estos. Cuando se hacen pruebas de transferencia pasiva de suero de pacientes con esta modalidad de urticaria a controles sanos, los resultados son negativos. El tipo II es causado también por anticuerpos tipo IgE, pero contra cromóforos normales, por lo tanto, los resultados son positivos en las pruebas de transferencia pasiva de suero de pacientes con urticaria a controles sanos.<sup>8</sup> Los cromóforos se activan durante la irradiación solar, convirtiéndose en fotoalérgenos que son reconocidos por la IgE. En la paciente no fue posible aclarar el mecanismo fisiopatológico ya que los exámenes necesarios no están disponibles en nuestro centro.

Los pacientes con urticaria solar pueden no identificar correctamente el detonante e indicar erróneamente que la enfermedad se debe a procesos como la exposición al calor o al ejercicio, lo que lleva a restricciones innecesarias. Para confirmar la urticaria solar se debe realizar una prueba de fotoprovocación, la cual no cuenta con guías protocolizadas para su realización. La prueba de fotoprovocación consiste en administrar altas dosis luminosas en forma repetida sobre una superficie cutánea de 20 a 25 cm<sup>2</sup>; puede realizarse con una fuente emisora de rayos UVB (280 a 320 nm), UVA (320 a 400 nm) o una fuente emisora de luz visible (400 a 600 nm), que se reproduce con un proyector de diapositivas o directamente con la luz solar.

En la literatura existen reportes de casos de pacientes con urticaria solar que han tenido resultados negativos en las pruebas de fotoprovocación cuando estas se realizan con espectros independientes de luz,<sup>1</sup> lo cual nos motivó a realizar una prueba directamente con luz solar en nuestra paciente. Lo anterior sugiere que algunos pacientes requieren una combinación de

varios espectros lumínicos para que se desencadenen las lesiones. Adicionalmente, la provocación solar nos permitió hacer el diagnóstico y evaluar la respuesta al tratamiento con un antihistamínico de acuerdo con el tiempo de tolerancia a una nueva exposición solar y la severidad de los síntomas.

Las medidas de evitación y el uso de protectores antisolares permiten un control de la enfermedad, sin embargo, estas medidas implican importantes restricciones y cambios en el estilo de vida que dificultan su continua realización. El uso de antihistamínicos ha sido ampliamente recomendado en pacientes con urticaria, incluyendo la solar; se recomienda aumentar hasta 4 veces la dosis del antihistamínico si la respuesta es insuficiente con una dosis convencional.<sup>9</sup> Aun cuando no se alcanzó un control completo, en nuestra paciente se prolongó la tolerancia a la luz del sol, con mejoría de la calidad de vida y menor limitación en las actividades cotidianas.

El omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, se ha descrito como alternativa terapéutica en pacientes con urticaria crónica resistente al tratamiento con antihistamínicos. En la literatura existen reportes de casos y series de casos con urticaria solar refractaria en los que se registran buenos resultados con este medicamento.<sup>10</sup> Si bien hasta el momento del presente informe la paciente no había recibido omalizumab, consideramos puede ser una opción de acuerdo con la evolución de los síntomas.

En conclusión, un diagnóstico adecuado con las pruebas de fotoprovocación permite realizar una evitación específica del verdadero agente causal de los síntomas en la urticaria. El uso de antihistamínicos en dosis altas ayuda a disminuir la gravedad del cuadro y permite mayor grado tolerancia a la luz solar.

## Referencias

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW *et al.* The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-887. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12313>
2. Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgrad Med*. 2015;127(6):565-570. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2015.1045817>
3. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-1277. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>

4. Nitiyaron R, Wongpraparut C. Hydroa vacciniforme and solar urticaria. *Dermatol Clin.* 2014;32(3):345-353, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2014.03.013>
5. Amaya D, Sánchez A, Sánchez J. Inducible urticaria: Case series and literature review. *Biomedica.* 2016;36(1):10-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2678>
6. Scott CB, Moloney MF. Physical urticaria: A common misdiagnosis. *Nurse Pract.* 1996;21(11):42-46, 9-54 passim; quiz 9-61.
7. Fesq H, Ring J, Abeck D. Management of polymorphous light eruption: Clinical course, pathogenesis, diagnosis and intervention. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(6):399-406.
8. Pérez-Ferriols A, Aguilera J, Aguilera P, De-Argila D, Barnadas MA, de-Cabo X, et al. Determination of minimal erythema dose and anomalous reactions to UVA radiation by skin phototype. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(8):780-788. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.05.001>
9. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawloe F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias-The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016;71(6):780-802. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12884>
10. Baliu-Piqué C, Aguilera-Peiró P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(4):704-706. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13001>



## Neurological manifestations in atypical Kawasaki disease

### Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Kawasaki atípica

Edgar Martínez-Guzmán,<sup>1</sup> Luisa Berenise Gámez-González,<sup>2</sup> Francisco Rivas-Larrauri,<sup>1</sup> Giovanni Sorcia-Ramírez,<sup>1</sup> Marco Yamazaki-Nakashimada<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Kawasaki disease (KD) is a type of systemic vasculitis of unknown etiology. Atypical Kawasaki disease is defined as that where there are signs and symptoms not corresponding to the classical criteria for this nosological entity. Children with atypical Kawasaki disease may present with acute abdominal symptoms, meningeal irritation, pneumonia or renal failure.

**Clinical cases:** We describe 4 children with ages ranging from 2 to 12 years who had atypical Kawasaki disease, with neurological and gastrointestinal symptoms as part of the systemic presentation of the disease. Treatment consisted of immunoglobulin and corticosteroids with good evolution.

**Conclusions:** KD is a systemic vasculitis that can involve many territories. Atypical manifestations can mislead the clinician and delay diagnosis. Pediatricians and sub-specialists should be aware of these neurological manifestations in order to provide adequate and opportune treatment.

**Keywords:** Kawasaki disease; Atypical Kawasaki disease; Pancreatitis gallbladder; Hydrops; Seizures; Ataxia

Este artículo debe citarse como: Martínez-Guzmán E, Gámez-González L, Rivas-Larrauri F, Sorcia-Ramírez G, Yamazaki-Nakashimada M. Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Kawasaki atípica. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):376-380

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Pediatría, Departamento Inmunología. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, Departamento de Alergia e Inmunología. Chihuahua, Chihuahua, México

Correspondencia: Edgar Martínez-Guzmán. dr.edgar.mart78@gmail.com

Recibido: 2016-10-07  
Aceptado: 2016-12-16

## Resumen

**Antecedentes:** La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de etiología desconocida. La modalidad atípica se define como aquella en la cual hay signos y síntomas que no corresponden a los criterios clásicos de esta entidad nosológica. Los niños con enfermedad de Kawasaki atípica pueden presentar síntomas abdominales agudos, irritación meníngea, neumonía o falla renal.

**Casos clínicos:** Describimos 4 niños con edades que oscilaron entre los 2 y 12 años que presentaron enfermedad de Kawasaki atípica, con síntomas neurológicos y gastrointestinales como parte de la presentación sistémica de la enfermedad. El tratamiento se llevó a cabo con corticosteroides e inmunoglobulina, con los cuales los pacientes evolucionaron satisfactoriamente.

**Conclusiones:** La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica que puede involucrar numerosos aspectos. Las manifestaciones atípicas pueden confundir al clínico y retrasar el diagnóstico. Los pediatras y subespecialistas deben estar conscientes de estas manifestaciones neurológicas, con el fin de proporcionar tratamiento adecuado y oportuno.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki; Enfermedad de Kawasaki atípica; Pancreatitis; Hidrops vesicular; Convulsiones; Ataxia

## Introducción

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de etiología desconocida que afecta principalmente a niños menores de 5 años y representa la principal causa de cardiopatía adquirida en esta población. No se han identificado estudios de laboratorio patognomónicos para el diagnóstico hasta el momento y solo contamos con los criterios clínicos establecidos por el Comité Japonés de Investigación en Enfermedad de Kawasaki, de los cuales se deben cumplir 5 de 6; la Asociación Americana de Corazón establece la fiebre como criterio principal más 4 de los 5 criterios restantes.<sup>1</sup> Se consideran con enfermedad de Kawasaki atípica los pacientes en quienes hay manifestaciones clínicas no descritas en los criterios diagnósticos principales.<sup>1</sup>

Las formas atípicas se pueden observar en aproximadamente 20 % de los pacientes y representan un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedad cardíaca.<sup>1</sup> El diagnóstico constituye un dilema clínico. Se ha sugerido que estos pacientes pueden tener un peor pronóstico, incluyendo alta tasa de mortalidad: hasta 41 % en los niños con aneurismas de las arterias coronarias.<sup>2</sup> Los pacientes con una presentación atípica por lo general tienen retraso en el diagnóstico y, consecuentemente, en el tratamiento.<sup>1</sup>

Se ha reportado gran variedad de manifestaciones atípicas<sup>1</sup> en las cuales están involucrados diversos órganos y sistemas, entre ellos el renal, ocular, gastrointestinal y sistema nervioso central. A continuación describimos 4 pacientes con enfermedad de Kawasaki con manifestaciones neurológicas inusuales.

## Caso 1

Paciente masculino de 7 años de edad que evolucionó durante 15 días con fiebre, dolor abdominal, diarrea y vómito, por lo que fue hospitalizado. Durante la exploración física se encontró hiperemia conjuntival bilateral, labios secos y fisurados; a la palpación abdominal se identificó hepatomegalia. El paciente mostraba deambulación anormal con marcha atáxica. Los exámenes de laboratorio mostraron recuento de leucocitos de 9800/mm<sup>3</sup> (5000-14 500) con 90 % de neutrófilos (51 %), recuento de plaquetas de 144 000/mm<sup>3</sup> (150 000-350 000), VSG de 45 mm/hora (4-20 mm/hora), proteína C reactiva de 11.8 mg/L (0-0.5 mg/L), aspartato aminotransferasa de 175 UI/L (15-40 U/L), alanino aminotransferasa de 56 UI/L (10-40 U/L), bilirrubina total de 1.41 (< 1.2 mg/dL; directa, 0.26 mg/dL) y albúmina de 2.2 g/L (3.5-5 g/dL). El análisis del líquido cefa-



lorraquídeo mostró recuento celular normal y proteinorraquia (1.3 g/L). El análisis de la reacción en cadena de la polimerasa para panenterovirus y herpes virus 1 y 2 fue negativo. En la ecografía abdominal se observaron datos de hidrocolecisto.

Se consideró el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki incompleto sustentado en la presencia de fiebre, conjuntivitis, queilitis, elevación de transaminasas e hidrocolecisto. Se prescribió una dosis única de la inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg), aspirina (5 mg/kg/día) y metilprednisolona (15 mg/kg). Durante el tratamiento, la fiebre remitió en un plazo de 48 horas, pero el dolor abdominal persistió, motivo por el cual se realizó ecografía abdominal de control, con la cual se observó distensión de la vesícula biliar con engrosamiento de la pared, perforación de 0.9 mm en la pared inferior de la vesícula biliar y acumulación de líquido retroperitoneal (Figura 1). La tomografía axial computarizada abdominal mostró bilioma fistuloso y la colangiopancreatografía confirmó hidropesía de la vesícula biliar, perforación y fístula biliar con colección intraabdominal. El paciente fue sometido a colecistectomía y tratado con corticosteroides. La evolución clínica fue satisfactoria, con resolución de la ataxia. No hubo evidencia de anomalías ecocardiográficas al ingreso o durante el seguimiento.

### Caso 2

Paciente masculino de 12 años de edad previamente sano quien fue hospitalizado por convulsiones tónico-clónicas, fiebre de 4 días de evolución, lesiones papuloeritematosas generalizadas, fatiga, debilidad y vómito. El examen físico reveló hiperemia conjuntival, erupción papuloeritematosa, edema y eritema en palmas y plantas de los pies. Se administró 2 g/kg de inmunoglobulina intravenosa y aspirina ante el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki. Las pruebas de laboratorio mostraron hemoglobina de 15 mg/dL (13.5-14.5), leucocitos de 15 000/mm<sup>3</sup> (4500-13 500), 90 % de neutrófilos (54 %), 7 % de linfocitos (38 %) y plaquetas de 368 000/mm<sup>3</sup> (150 000-350 000). El análisis del líquido cefalorraquídeo indicó 85 mg/dL de proteína (15-35 mg/dL), 95 mg/dL de glucosa (50-80 mg/dL), 16 células 0-5, 101 UI/L de aspartatoaminotransferasa (15-45 U/L) y 216 UI/L de alaninaaminotransferasa (10-40 U/L). La tomografía axial computarizada cerebral mostró datos de edema y el ecocardiograma fue normal. Con el tratamiento remi-

tieron las crisis convulsivas, con adecuada evolución registrada durante las consultas de control.

### Caso 3

Paciente masculino de 2 años previamente sano que por 4 días presentó fiebre, adinamia e hiporexia. Recibió tratamiento antibiótico empírico. Un día después de iniciada la medicación desarrolló erupciones maculares en tronco y extremidades, por lo que se le administró antihistamínicos debido a posible reacción alérgica a fármacos. El paciente fue ingresado después de una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada.

A la exploración física de ingreso se identificó irritabilidad generalizada, eritema leve de faringe, adenopatía cervical mayor de 1 cm y erupción maculopapular que abarcaba la parte superior del pecho y las extremidades. Se sospechó meningoencefalitis viral. Los hallazgos de laboratorio incluyeron hemoglobina de 11.5 g/dL (12-12.5), leucocitos de 16 070/mm<sup>3</sup> (5000-15 500), neutrófilos de 14 140/mm<sup>3</sup> (1500-8500), plaquetas de 312 000/mm<sup>3</sup>, VSG de 28 mm/hora (4-20 mm/hora), PCR de 1:160 mg/dL (0-0.5 mg/dL), aspartato aminotransferasa de 63 UI/L (20-60 UI/L), alanina aminotransferasa de 27 UI/L (10-40 UI/L). El análisis del líquido cefalorraquídeo indicó parámetros dentro de los valores de referencia. En el electroencefalograma no se apreciaron alteraciones. Los cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo y orina fueron negativos para microorganismos patógenos.



Figura 1. En el ultrasonido se apreció vesícula biliar con salida de líquido (bilis) a la cavidad peritoneal (caso 1).



Dos días después del ingreso al hospital, el paciente desarrolló hiperemia conjuntival bilateral, lengua en fresa, labios secos y fisurados, edema indurado palmar leve y eritema plantar. El paciente también mostraba eritema perineal. Los hallazgos del examen físico orientaron el diagnóstico a enfermedad de Kawasaki, por lo que se inició la administración de inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg) y aspirina (50 mg/kg/día). El paciente mejoró gradualmente durante las próximas 24 horas. Doce días después del diagnóstico, el paciente presentó descamación fina en los dedos de ambas manos. El ecocardiograma fue normal.

#### Caso 4

Paciente masculino de 10 años de edad con historia de parestesias en las extremidades inferiores, convulsiones y habla incoherente. Fue tratado de inicio con fenitoína y diazepam por diagnóstico de epilepsia. Un mes más tarde desarrolló fiebre y lesiones cutáneas en el cuello, cabeza y tronco. Se diagnosticó inicialmente reacción adversa a medicamentos, por lo que se indicó hidrocortisona y difenhidramina. El paciente presentaba fiebre persistente, edema facial, hiperemia conjuntival, queratitis y erupciones generalizadas con descamación. El examen físico reveló eritrodermia generalizada con afectación de la zona perineal, así como descamación de la piel facial, orejas, manos, pies y área periumbilical, con signo de Nikolsky negativo. También se identificó hiperemia conjuntival, queratitis y hepatoesplenomegalia.

Las pruebas de laboratorio indicaron hemoglobina de 11.7 g/dL (13.5), leucocitos de 14.400/mm<sup>3</sup> (4500-13 500), neutrófilos de 45 % (54 %), linfocitos de 37 % (38 %), plaquetas de 139 000/mm<sup>3</sup> (150 000-350 000), aspartato aminotransferasa de 3332 UI/L (10-60 UI/L) y alanino aminotransferasa de 1114 UI/L (10-40 UI/L). Mediante la ecografía abdominal se observó colecistitis alitiásica. El ecocardiograma mostró derrame pericárdico. El paciente también desarrolló dolor abdominal; se diagnosticó pancreatitis aguda documentada en ultrasonido abdominal. Recibió inmunoglobulina intravenosa y esteroides, con los cuales mejoró paulatinamente.

#### Discusión

El diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atípica se basa en manifestaciones clínicas inusuales y no específicas para la enfermedad. Estos datos incluyen

síntomas y signos cardiovasculares, gastrointestinales, articulares, urinarios o síntomas neurológicos.

La afección del sistema nervioso central con meningitis aséptica ocurre en 25 % de los pacientes con enfermedad de Kawasaki, pero las convulsiones y la ataxia no son hallazgos frecuentes. Tres de los 4 pacientes presentaron convulsiones y 1, ataxia. Yun *et al.* reportaron 6 pacientes (5 %) con crisis epilépticas entre 121 con enfermedad de Kawasaki, pero ninguno con ataxia.<sup>3</sup> En un estudio de cohorte de 115 pacientes con enfermedad de Kawasaki, 11 (9.5 %) manifestaron ataxia transitoria, como en nuestro caso.<sup>3,4</sup> La afectación del sistema nervioso central en forma de parálisis del nervio craneal e infarto cerebral se presenta en menos de 1 % de los pacientes. En estudios *post mortem* de 30 niños afectados con enfermedad de Kawasaki, Amano *et al.* encontraron ganglionitis y neuritis de nervio craneal periférico, endoarteritis, periarteritis, coriomeningitis y leptomeningitis, además de atrofia, cambios degenerativos con pérdida de neuronas, gliosis marginal y subependimal, así como degeneración de nódulos gliales alrededor de neuronas.<sup>5</sup>

Mantadakis *et al.* registraron un paciente diagnosticado con síndrome de hipersensibilidad anticonvulsivante que presentó todos los criterios de enfermedad de Kawasaki, además de alteraciones de las arterias coronarias y derrame pericárdico.<sup>6</sup> Por su parte, Chinen *et al.* informaron el caso de un paciente diagnosticado con síndrome de hipersensibilidad anticonvulsivante, por lo que sugirieron el uso de la prueba de la transformación de linfocitos para diferenciar entre los 2 diagnósticos.<sup>7</sup>

En el caso 4 descrito aquí nos inclinamos hacia el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki con base en el cumplimiento de los 5 criterios de enfermedad de Kawasaki: afección perineal, vasculitis ocular, vasculitis cutánea, ausencia de eosinofilia, participación de la vesícula biliar y derrame pericárdico, sin embargo, no podemos descartar por completo síndrome de hipersensibilidad anticonvulsivante.

La hidropesía de la vesícula biliar y la disfunción hepática son hallazgos comunes en los niños con enfermedad de Kawasaki, sin embargo, el hidrocolecisto y la perforación de la vesícula biliar son complicaciones extremadamente raras de una vasculitis sistémica. Curiosamente solo existe un caso de hidrocolecisto en el contexto de la púrpura de Henoch-Schönlein.<sup>8</sup> Hashimoto *et al.* diagnosti-

caron una mujer de 75 años de edad con púrpura de Henoch-Schoenlein que fue tratada con corticosteroides e inmunosupresores y presentó perforación de la vesícula biliar con peritonitis biliar. Histopatológicamente solo mostraba células inflamatorias y reacción granulomatosa con hemorragia en el sitio de la perforación.<sup>9</sup> Colomo Padilla *et al.* publicaron los hallazgos radiológicos de la vesícula biliar de uno de nuestros pacientes (caso 1).<sup>10</sup> Se ha reportado un caso previo de perforación de la vesícula biliar en una niña de 2 años de edad con enfermedad de Kawasaki en quien se utilizó gammagrama con tec-

neccio-99 y ultrasonido para la detección; la cirugía resolvió la complicación.<sup>11</sup>

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica con numerosas aristas. Las manifestaciones atípicas pueden confundir al clínico y retrasar el diagnóstico. Los pediatras y subespecialistas deben tener en cuentas las manifestaciones neurológicas para estar en posibilidad de proporcionar un tratamiento adecuado y oportuno.

### Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Alberto Unzueta.

### Referencias

1. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(5):689-697. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.010>
2. Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: Analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(2):122-126.
3. Yun SH, Yang NR, Park SA. Associated symptoms of Kawasaki disease. *Korean Circ J.* 2011;41(7):394-398. DOI: <http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2011.41.7.394>
4. Alves NR, Magalhães CM, Almeida RF, Santos RC, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: Review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(3):295-300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000300012>
5. Amano S, Hazam F. Neural involvement in Kawasaki disease. *Acta Pathol Jpn.* 1980;30(3):365-373. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1827.1980.tb01331.x>
6. Mantadakis E, Tsalkidis A, Paraskakis E, Papadopoulou-Legbelou K, Varlamis G, Evangelidou A, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome closely mimicking Kawasaki disease. *BMJ Case Rep.* 2009; DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.10.2008.1076>
7. Chinen J, Piecuch S. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome vs Kawasaki disease: A challenging clinical diagnosis with therapeutic implications. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39(2):109-111. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/000992280003900206>
8. McCrindle BW, Wood RA, Nussbaum AR. Henoch-Schönlein syndrome. Unusual manifestations with hydrops of the gallbladder. *Clin Pediatr (Phila).* 1988;27(5):254-256. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/000992288802700509>
9. Hashimoto A, Matsushita R, Iizuka N, Kimura M, Matsui T, Tanaka S, et al. Henoch-Schönlein purpura complicated by perforation of the gallbladder. *Rheumatol Int.* 2009;29(4):441-443. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0727-0>
10. Colomo-Padilla AL, Solórzano-Morales SA, Mora-Tizcareño MA, Sorcia-Ramírez G, Garrido-García LM. Perforación de la vesícula biliar asociada con hidrops vesicular como manifestación atípica de la enfermedad de Kawasaki. Informe de un caso. *An Radiol Mex.* 2015;14(1):123-128.
11. Sty JR, Starshak RJ, Gorenstein L. Gallbladder perforation in a case of Kawasaki disease: Image correlation. *J Clin Ultrasound.* 1983;11(7):381-384. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcu.1870110708>



## Laboratorial alteration preceding staphylococcal infection clinical manifestations after intestinal transplantation

### Alteración laboratorial que precede a las manifestaciones clínicas de infección estafilocócica postrasplante intestinal

Wilma Carvalho Neves-Forte,<sup>1</sup> Alliny Oliveira Carvalho-Galvan,<sup>1</sup> Pedro Salem-Molino,<sup>1</sup> Thais Roque,<sup>1</sup> Tainá Mosca,<sup>1</sup> Wangles Soler<sup>2</sup>

#### Abstract

**Background:** Hospital-acquired infection, often with *Staphylococcus aureus*, is an important complication in intestinal transplant.

**Clinical case:** A 2-year-old girl underwent small bowel transplantation owing to a small bowel volvulus. On the first postoperative day, lymphocyte phenotypes, serum immunoglobulins and chemotactic and phagocytic activity of neutrophils were assessed in peripheral blood. A decrease in the ingestion phase of phagocytosis by neutrophils was identified, in comparison with the results of 20 healthy children. On the second day, the patient had low fever and, on the third, abdominal pain. In view of this, she underwent a laparotomy that revealed purulent ascites due to *Staphylococcus aureus*. Specific treatment resulted in rapid regression of the infectious condition and good evolution of the patient.

**Conclusions:** A decrease in the ingestion stage of phagocytosis by neutrophils preceded staphylococcal purulent ascites clinical manifestations, and immunologic assessment contributed to early diagnosis and treatment of the infection. We believe evaluation of neutrophilic activity is important in patients undergoing intestinal transplantation in order for possible hospital-acquired infections to be early diagnosed.

**Keywords:** Neutrophils; Nosocomial infection; *Staphylococcus aureus*; Intestinal transplant

Este artículo debe citarse como: Carvalho Neves-Forte W, Carvalho-Galvan AO, Salem-Molino P, Roque T, Mosca T, Soler W. Alteración laboratorial que precede a las manifestaciones clínicas de infección estafilocócica postrasplante intestinal. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):381-385

<sup>1</sup>Santa Casa de San Pablo, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Ciencias Patológicas, Disciplina de Inmunología. San Pablo, Brasil

<sup>2</sup>Hermanidad de la Santa Casa de la Misericordia de San Pablo, Grupo de Trasplante. San Pablo, Brasil

Correspondencia: Wilma Carvalho Neves-Forte. wilmanevesforte@yahoo.com.br

Recibido: 2017-03-03  
Aceptado: 2017-06-14

## Resumen

**Antecedentes:** La infección hospitalaria, frecuentemente por *Staphylococcus aureus*, es una complicación importante en los pacientes con trasplante intestinal.

**Caso clínico:** Niña de 2 años de edad sometida a trasplante de intestino delgado debido a vólvulo yeyunal. En el primer día del posoperatorio, en la sangre periférica fueron evaluados fenotipo de linfocitos, inmunoglobulinas séricas, actividad quimiotáctica y fagocitaria de neutrófilos. Se identificó disminución de la etapa de ingestión de fagocitosis neutrofilica, en comparación con los resultados de 20 niños saludables. En el segundo día, la paciente presentó fiebre baja y en el tercero, dolor abdominal. Debido a lo anterior fue sometida a laparotomía que reveló ascitis purulenta por *Staphylococcus aureus*. El tratamiento específico derivó en regresión rápida del cuadro infeccioso y buena evolución.

**Conclusiones:** La disminución de la etapa de ingestión de la fagocitosis neutrofilica precedió a las manifestaciones clínicas de ascitis purulenta estafilocócica; la evaluación inmunológica contribuyó al diagnóstico y tratamiento precoces de la infección. Creemos que es importante la evaluación de la actividad neutrofilica en pacientes sometidos a trasplante intestinal, con la finalidad de diagnosticar tempranamente posibles infecciones hospitalarias.

**Palabras clave:** Neutrófilos; Infección nosocomial; *Staphylococcus aureus*; Trasplante intestinal

## Abreviaturas y siglas

IL-2, interleucina 2

LFA-1, antígeno-1 asociado a la función leucocitaria

LPS, lipopolisacárido bacteriano

NBT, nitroblue tetrazolium

TNF $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa

## Introducción

El trasplante intestinal es la única posibilidad de cura para los pacientes con falencia intestinal que desarrollan complicaciones relacionadas con la nutrición parenteral. Si bien las técnicas quirúrgicas cada día se perfeccionan, la incompatibilidad HLA y las infecciones postrasplante continúan siendo los principales obstáculos. Todos los esfuerzos orientados a disminuir las complicaciones posquirúrgicas pueden beneficiar a las cirugías de trasplante.

Hay varios intentos de reducir el rechazo: continuamente se desarrollan fármacos inmunosupresores y se amplían las medidas preventivas, como las encaminadas a evitar la infección por citomegalovirus y la realización de exámenes pre y posquirúrgicos, conductas que han mejorado la supervivencia de los pacientes.

En cuanto a los procesos infecciosos, la infección nosocomial continúa siendo una complicación importante en pacientes hospitalizados y una de las

principales causas de mortalidad en trasplante intestinal. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella spp* y *Proteus spp* son las bacterias más frecuentes en infecciones postrasplante. La translocación de bacterias del trato gastrointestinal puede ser responsable de algunas de esas infecciones.

Estudios de pacientes con trasplantes de intestino delgado mostraron alta frecuencia de infección hospitalaria (las más comunes fueron en abdomen, seguidas de sangre, orina, pulmón y herida quirúrgica)<sup>1</sup> y revelaron los patógenos resistentes: 100 % de cepas de *Staphylococcus aureus* eran resistentes a meticilina; 36 % de las *Pseudomonas aeruginosa*, a varias drogas; 75 % de *Enterococcus faecium* a vancomicina y 31 % de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* eran productoras de betalactamasas. La resistencia de los patógenos agrava la infección hospitalaria en el paciente con trasplante intestinal.

La búsqueda de los factores que propician estas infecciones, como los estudios sobre posibles alteraciones de la respuesta inmunológica son relevantes si consideramos la frecuencia e impacto de las infecciones hospitalarias en los receptores de trasplante intestinal.

### Caso clínico

Niña caucásica de 2 años de edad y peso de 13 kg, quien recibió trasplante intestinal debido a resección de vólvulo yeyunal. Se efectuó trasplante de intestino delgado separado, manteniendo 6 cm del yeyuno proximal. La paciente fue sometida a inmunosupresión con tacrolimus, basiliximab y metilprednisolona.

En el primer día del posoperatorio, sin que la paciente presentase señal o síntoma de infección, desde la colecta de sangre periférica fueron realizados exámenes *in vitro* para evaluar la respuesta inmunológica: fenotipo de linfocitos, inmunoglobulinas séricas, actividad quimiotáctica y respuesta fagocitaria (ingestión y digestión) de los neutrófilos polimorfonucleares (Cuadro 1).

Los exámenes para linfocitos e inmunoglobulinas fueron realizados por técnicas convencionales. Los resultados de IgG, IgM, IgA y de linfocitos CD3, CD4, CD8 y CD19 se presentaron dentro de los parámetros de referencia para cada grupo de edad (Cuadro 2).<sup>2,3</sup>

La evaluación de la función de neutrófilos fue comparada con los resultados de 20 niñas eutróficas, saludables, no trasplantadas y del mismo grupo de edad, analizadas previo consentimiento informado.<sup>4</sup>

Después de la separación de los neutrófilos por sedimentación espontánea<sup>5</sup> fueron utilizadas cámaras de Boyden y tubos de Leighton para evaluar la actividad quimiotáctica y de la etapa de ingestión de la fagocitosis por neutrófilos.<sup>4,5</sup> Tanto los exámenes de la paciente como los del grupo de control fueron realizados por duplicado.

Para quimiotaxia fueron realizados 3 ensayos: neutrófilos incubados con 75 mμ/mL de lipopolisacárido bacteriano (LPS), neutrófilos incubados con LPS y suero de pacientes saludables (suero homólogo) y neutrófilos incubados con LPS y suero del propio paciente (suero autólogo). Después de incubación por 2 horas a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub> fue determinada la distancia de migración de los 3 ensayos: 54, 72 y 74 μm. Para la etapa de ingestión de la fagocitosis fueron realizados ensayos análogos: neutrófilos, neutrófilos incubados con partículas de zymosan y suero homólogo; neutrófilos, zymosan y suero autólogo. Después de 60 minutos a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub> fue determinado el número de neutrófilos que contenían 3 o más vacuolas fagocíticas, observándose 20, 47 y 50 %, entre un número fijo de 200 neutrófilos.<sup>4,5,6</sup>

La etapa de digestión de la fagocitosis fue determinada por la prueba de nitroblue tetrazolium (NBT): 100 mL de sangre heparinizada fueron incubados sin LPS (NBT espontáneo) y con LPS (NBT estimulado). Después de 30 minutos a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub> fue determinado el número de neutrófilos que redujeron NBT: 9 y 18 % entre un número fijo de 200 neutrófilos. Los resultados también fueron comparados con los de los 20 niños saludables estudiados.<sup>4</sup>

**Cuadro 1.** Quimiotaxia y fagocitosis de neutrófilos en niña de 2 años en el segundo día postrasplante intestinal, comparados con los resultados de 20 niños saludables entre 2 y 5 años de edad

	Actividad quimiotáctica (μm)	Ingestión de la fagocitosis (% entre 200 células)	Nitroblue tetrazolium (% entre 200 células)
Paciente	Control: 54	Control: 20	Espontáneo: 9 Estimulado con LPS: 18
	SH: 72	Zy y SH: 47*	
	SA: 74	Zy y SA: 50*	
Grupo control	Control: 36	Control: 24	Espontáneo: 12 Estimulado con LPS: 17
	SH: 71	Zy y SH: 76*	
	SA: 74	Zy y SA: 70*	

\*Valores con disminución significativa ( $p < 0.05$ ).

SH, suero homólogo; SA, suero autólogo; Zy, zymosan; LPS, lipopolisacárido

Fue observada disminución significativa para la etapa de ingestión de la fagocitosis por neutrófilos de la paciente (Cuadro 1), sin diferencia significativa para los demás exámenes (Cuadros 1 y 2).

Durante el segundo día del operatorio, en la paciente se observó fiebre baja. Al tercer día presentó dolor abdominal y caída del estado general. Por lo anterior se realizó laparotomía que evidenció ascitis purulenta, con cultivo positivo para *Staphylococcus aureus*. Se inició tratamiento para infección estafilocócica, con regresión rápida del cuadro infeccioso y buena evolución de la paciente.

## Discusión

La disminución de la actividad neutrofilica observada en la paciente antecedió a la manifestación clínica de infección estafilocócica y es muy probable que haya propiciado la infección. La etapa de ingestión no mostró diferencia entre el segundo y tercer ensayo, lo que indicó que la paciente presentaba un problema intrínseco de los neutrófilos; si la diferencia hubiese sido entre los 2 ensayos, el problema sería exterior a los neutrófilos, como falta de opsoninas plasmáticas.<sup>4</sup>

Los neutrófilos son las principales células de defensa contra microorganismos catalasa-positivos, como *Staphylococcus aureus* y *Aspergillus fumigatus*.<sup>7</sup> Pacientes con disminución de las funciones de neutrófilos presentan frecuentes infecciones estafilocócicas, en especial abscesos de repetición.

La niña no presentaba historia de consanguinidad o de infecciones de repetición o reacción adversa después de recibir BCG y presentó normalidad

del NBT en la evolución tardía, lo que excluyó enfermedad granulomatosa crónica.

La disminución de la actividad neutrofilica observada en la paciente puede ser consecuente al estrés quirúrgico y a la inmunosupresión necesaria. En cirugías mayores se describe disminución de la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), que disminuye la migración transendotelial de neutrófilos. En cirugías mayores aún se observa aumento de IL-10 plasmática, la cual inhibe la función de fagocitos.<sup>8</sup>

La metilprednisolona reduce la expresión de la molécula de adhesión LFA-1 (antígeno-1 asociado a la función leucocitaria) necesaria para la emigración transendotelial de leucocitos a través del endotelio.<sup>7</sup> Los neutrófilos separados de la sangre periférica de adultos que reciben metilprednisolona endovenosa por 5 días presentan *in vitro* reducción de la etapa de ingestión de *Exserohilum rostratum*, lo que propicia meningitis,<sup>9</sup> semejante a lo observado en el presente estudio. Durante la corticoterapia se registra aspergilosis pulmonar invasiva, que también depende de la perfecta función neutrofilica.

El tacrolimus y la ciclosporina son inhibidores de la calcineurina, que apoca la síntesis de la interleucina 2 (IL-2), necesaria para la proliferación y activación de linfocitos, en especial de los linfocitos T. El anticuerpo monoclonal basiliximab se une al receptor de la IL-2, impidiendo aún más la acción de esa citocina. Los linfocitos T auxiliares tipo 1 (Th1) son sintetizadores de interferón gamma (IFN $\gamma$ ), que aumenta la fagocitosis tanto de neutrófilos como de fagocitos mononucleares. Varios otros inmunosupre-

**Cuadro 2.** Fenotipos de linfocitos e inmunoglobulinas séricas de niña de 2 años en el segundo día postrasplante intestinal, comparados con las curvas de referencia de niños saludables de la misma edad<sup>6,9</sup>

	Fenotipo de linfocitos (células/mm <sup>3</sup> )	IgG, IgM e IgA séricas (mg/dL)
Paciente	CD3+, 1756	IgG, 885
	CD19+, 509	IgM, 17
	CD4+, 1018	IgA, 141
	CD8+, 814	
Curva de normalidad	CD3+, 1498-3816	IgG, 610-1610
	CD19+, 328-1079	IgM, 29-195
	CD4+, 786-2085	IgA, 40-289
	CD8+, 452-1700	

Valores sin diferencias significativas



sores actúan de forma análoga, además de enmascarar las manifestaciones clínicas de la infección.

Tanto la cirugía mayor como los inmunosupresores utilizados pudieron alterar la función neutrofílica en la paciente que se describe en este informe.<sup>8,9,10</sup> El trastorno neutrofílico propició mayor susceptibilidad de la paciente a la infección hospitalaria por *Staphylococcus aureus*, una vez que la defensa contra tal patógeno necesitó la perfecta actividad de fagocitos neutrofílicos.<sup>7</sup>

## Conclusiones

La disminución de la etapa de ingestión de la fagocitosis por neutrófilos precedió la manifestación clínica de la ascitis purulenta por *Staphylococcus aureus* y la evaluación inmunológica auxilió en el diagnóstico precoz de la ascitis purulenta, contribuyendo con la buena evolución. Creemos que la evaluación de la actividad fagocitaria de neutrófilos de la sangre periférica puede ser útil en pacientes en condiciones semejantes.

## Referencias

1. Primeggia J, Matsumoto CS, Fishbein TM, Karacki PS, Fredette TM, Timpone JG. Infection among adult small bowel and multivisceral transplant recipients in the 30-day postoperative period. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(5):441-448. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/tid.12107>
2. Naspitz CK, Solé D, Carneiro-Sampaio MMS, Gonzalez CH. Níveis séricos de IgG, IgM, IgA em crianças brasileiras normais. *J Pediatr*. 1982;52(3):121-126.
3. De-Moraes-Pinto MI, Ono E, Santos-Valente EC, Almeida LC, De-Andrade PR, Saraiva-Dinelli MI, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(8):989-998. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0074-0276140182>
4. Forte WC, Guardian VC, Mantovani PA, Dionigi PC, Menezes MC. Evaluation of phagocytes in atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(6):302-308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2009.06.003>
5. Mosca T, Menezes MC, Silva AV, Stirbulov R, Forte WC. Chemotactic and phagocytic activity of blood neutrophils in allergic asthma. *Immunol Invest*. 2015;44(5):509-520. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08820139.2015.1041606>
6. Menezes MC, Malafrente P, Souza JF, Sens YA, Forte WC. Evaluation of neutrophilic activity in patients submitted to kidney transplantation. *Ren Fail*. 2010;32(4):464-468. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08860221003664272>
7. Neves-Forte WC. *Imunologia do básico ao aplicado*. Tercera edición. Brasil: Atheneu; 2015.
8. Angele MK, Faist E. Clinical review: Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care*. 2002;6(4):298-305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc1514>
9. Simitopoulou M, Walsh TJ, Kyrpitzis D, Petraitis V, Kontoyiannis DP, Perlin DS, Roilides E. Methylprednisolone impairs conidial phagocytosis but does not attenuate hyphal damage by neutrophils against *Exserohilum rostratum*. *Med Mycol*. 2015;53:189-193. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myu034>
10. Simon D, Vassina E, Yousefi S, Kozlowski E, Braathen LR, Simon HU. Reduced dermal infiltration of cytokine-expressing inflammatory cells in atopic dermatitis after short-term topical tacrolimus treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):887-895. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.05.066>





## Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema associated with bronchospasm in a woman with no history of asthma

### Neumomediastino espontáneo y enfisema subcutáneo asociado con broncoespasmo en una mujer sin antecedente de asma

Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido,<sup>1</sup> Martín Bedolla-Barajas<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Spontaneous pneumomediastinum most relevant triggering events are cough, vomiting, nutritional problems, physical activity and use of inhaled drugs. Association of spontaneous pneumomediastinum with non-asthma-related bronchospasm is an infrequent event.

**Clinical case:** This is the case of a 21-year-old woman without personal or family history of asthma, allergic rhinitis or atopy who during late puerperium had 39 °C fever, paroxysmal cough and chest oppression of sudden onset, as well as wheezing and subcutaneous emphysema of the neck; she had no previous nasal symptoms. Chest X-ray revealed free air in the mediastinum and left lateral side of the neck. Possible cause of the condition was attributed to bronchospasm related to airway infection. Treatment was based on bronchodilators, systemic steroids and supplementary oxygen administration. The symptoms subsided after 48 hours.

**Conclusions:** In the clinical case herein presented, spontaneous pneumomediastinum precipitating factor appeared to be paroxysmal cough associated with bronchospasm and, hence, we suggest for this entity to be suspected in patients even if there is no previous history of asthma.

**Keywords:** Mediastinal emphysema; Asthma; Subcutaneous emphysema

Este artículo debe citarse como: Bedolla-Pulido TR, Bedolla-Barajas M. Neumomediastino espontáneo y enfisema subcutáneo asociado con broncoespasmo en una mujer sin antecedente de asma. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):386-389

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

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

Recibido: 2017-03-07

Aceptado: 017-06-21

## Resumen

**Antecedentes:** Los desencadenantes del neumomediastino espontáneo de mayor relevancia son tos, vómito, problemas de alimentación, actividad física y el uso de drogas inhaladas. La asociación de neumomediastino espontáneo con broncoespasmo no relacionado con asma es un suceso inusitado.

**Caso clínico:** Mujer de 21 años de edad sin antecedentes personales ni familiares de asma, rinitis alérgica o atopia, quien durante la etapa del puerperio tardío presentó súbitamente fiebre de 39 °C, disnea, tos paroxística y opresión torácica, así como sibilancias y enfisema subcutáneo en el cuello; no presentó síntomas nasales previos. La radiografía de tórax evidenció aire libre en mediastino y cara lateral izquierda del cuello. La posible causa del cuadro se atribuyó al broncoespasmo relacionado con infección de las vías respiratorias. El tratamiento consistió en la administración de broncodilatadores, esteroides sistémicos, antibióticos y oxígeno suplementario. La sintomatología remitió después de 48 horas.

**Conclusión:** En el caso clínico descrito, al parecer el factor precipitante del neumomediastino espontáneo fue la tos paroxística asociada con el broncoespasmo, de tal forma que sugerimos se sospeche en los pacientes aun cuando no existan antecedentes de asma.

**Palabras clave:** Enfisema mediastínico; Asma; Enfisema subcutáneo

## Abreviaturas y siglas

NME, neumomediastino espontáneo

## Introducción

Descrito por primera vez por Hamman en 1939,<sup>1</sup> el neumomediastino espontáneo (NME) es una entidad clínica poco frecuente que se caracteriza por aire libre en el mediastino sin que medie traumatismo que condicione la entrada del mismo.<sup>2</sup>

La incidencia de este síndrome es de 1:102 000 pacientes admitidos en un hospital.<sup>3</sup> Afecta principalmente a hombres.<sup>4</sup> Entre los factores que predisponen para NME están el tabaquismo, la historia de infección respiratoria reciente, el asma, la hiperreactividad bronquial sin asma y la enfermedad pulmonar intersticial.<sup>3</sup> En cuanto a la estacionalidad, es más prevalente durante el verano.<sup>4</sup>

Los eventos desencadenantes del NME de mayor relevancia son tos, vómito, problemas de alimentación, actividad física y uso de drogas inhaladas.<sup>3,4,5,6</sup> Los síntomas habituales del NME son disnea, dolor torácico, tos, dolor en cuello, disfagia y odinofagia;<sup>3,4,5,6</sup> que habitualmente están acompañados de enfisema subcutáneo en la región torácica,

el cual que puede extenderse hasta la región del cuello.<sup>6</sup> El signo de Hamman, considerado patognomónico, que consiste en ruido sincrónico con los latidos del corazón,<sup>7</sup> se identifica en aproximadamente 6 a 14 % de los pacientes con NME.<sup>3,6</sup>

## Caso clínico

Mujer de 21 años de edad que durante la etapa del puerperio tardío presentó súbitamente fiebre de 39° C, acompañada de disnea súbita, tos paroxística, sibilancias y opresión torácica; no hubo síntomas nasales previos. En su casa, un niño de 8 años de edad tuvo sintomatología similar a la de la paciente. No contaba con antecedentes personales de asma ni familiares de atopia, si bien con exposición a humo de biomasa desde 7 años atrás.

A su ingreso al servicio de urgencias se observó coloración pálida de la piel, con aleteo nasal, retracción supra-external y supraclavicular; en la nariz, la mucosa nasal era de coloración normal y el moco

hialino; en la orofaringe no se apreciaron alteraciones anatómicas; en la cara lateral izquierda del cuello se palparon crépitos subcutáneos.

A la auscultación del tórax se escucharon sibilancias durante la inspiración y la espiración; no se percibieron crepitaciones y el signo de Hamman fue negativo. Una gasometría arterial evidenció una presión de oxígeno de 55 mm Hg, presión de dióxido de carbono de 29 mm Hg y saturación de oxígeno de 88 %; en la biometría hemática se apreció 16.17 mil/ $\mu$ L de leucocitosis a expensas de neutrófilos (89.5 %); al día siguiente, ambos se incrementaron: 17.9 mil/ $\mu$ L y 92.2 %, respectivamente; los niveles séricos de procalcitonina fueron de 0.1 ng/mL.

El electrocardiograma mostró evidencia de arritmia sinusal, sin datos de sobrecarga del ventrículo derecho ni cambios del segmento ST. La prueba de PCR en tiempo real, realizada únicamente contra el virus de la influenza A H1N1, fue negativa. En la radiografía de tórax, en proyección posteroanterior, se observó aire libre en el mediastino (Figura 1), así como en la cara lateral izquierda del cuello (Figura 2). Al día siguiente de su hospitalización se agregó dolor torácico, que se incrementaba en la inspiración.

Durante la estancia hospitalaria la paciente recibió tratamiento con broncodilatadores, esteroides sistémicos, antibióticos y oxígeno suplementario. Después de 48 horas de evolución se resolvió el enfisema subcutáneo y la sintomatología, motivo por

el cual fue dada de alta. Dos meses después, la paciente estaba completamente asintomática.

## Discusión

Se presentó un caso clínico de NME y enfisema subcutáneo en una mujer joven sin antecedentes personales de asma o tabaquismo ni enfermedad pulmonar previa y con broncoespasmo aparentemente asociado con infección del tracto respiratorio.

Han sido descritos diversos factores predisponentes para desarrollar NME. En un estudio realizado en Corea, que analizó la información correspondiente a 91 pacientes, se observó que los factores más frecuentes fueron el tabaquismo activo, la infección respiratoria y el asma.<sup>5</sup> En otro estudio elaborado en Portugal, que incluyó 18 pacientes, se identificaron los mismos factores.<sup>3</sup> En una revisión sistemática que abarcó 600 pacientes con enfermedad pulmonar previa registró que al asma era el principal factor asociado, después la enfermedad intersticial o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; al final, la infección respiratoria.<sup>5</sup> Aparentemente, en nuestro caso el factor predisponente fue la infección del tracto respiratorio acompañada de broncoespasmo, debido a la falta de antecedentes personales de asma y de síntomas compatibles con rinitis alérgica.

La frecuencia de los factores que pueden precipitar un NME difieren entre las diversas series, por ejemplo, un estudio que evaluó 27 series de casos, señaló que el factor precipitante más frecuentemen-



Figura 1. Radiografía de tórax donde se observa imagen radiolúcida en el borde izquierdo del mediastino.

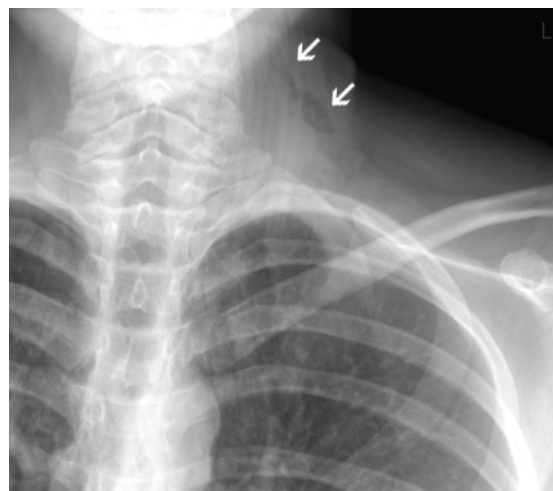


Figura 2. Presencia de aire libre en tejido celular subcutáneo.

te relacionado fue la actividad física, después el consumo de alguna droga inhalada y los episodios de tos; de menor frecuencia fueron la exacerbación del asma, los vómitos y las infecciones de vías respiratorias.<sup>6</sup> En otros 2 estudios, el principal factor desencadenante fueron los episodios de tos.<sup>3,4</sup> Cabe mencionar que en esas mismas investigaciones en 11 a 34 % de los casos no se logró identificar el factor desencadenante.<sup>3,5,6</sup> En la paciente descrita al parecer fue la tos paroxística asociada con broncoespasmo.

En 1944, Macklin y Macklin describieron por primera vez el proceso fisiopatológico que produce el NME: incremento del gradiente de presión alvéolo-intersticial que precipita el escape de aire al intersticio pulmonar, con progresión al mediastino y de ahí a otras regiones.<sup>8</sup> El diagnóstico clínico de

NME requiere alto grado de sospecha y las molestias que principalmente lo acompañan son dolor torácico (hasta en 61 % de los casos), disnea (41 %) y enfisema subcutáneo (40 %); el signo de Hamman puede ser identificado hasta en 14 % de los casos.<sup>6</sup> Habitualmente es suficiente con una radiografía de tórax en proyección posteroanterior para identificar aire libre en mediastino.<sup>4</sup> Las modalidades de tratamiento del NME incluyen observación hospitalaria, oxigenoterapia y analgesia, acompañadas del tratamiento del factor predisponente subyacente.

Si bien el neumomediastino espontáneo es una entidad clínica poco frecuente, debe sospecharse en pacientes con broncoespasmo, incluso sin antecedentes de asma.

## Referencias

1. Hamman L. Spontaneous mediastinal emphysema. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1939;64(1):1-21.
2. Panacek EA, Singer AJ, Sherman BW, Prescott A, Rutherford WF. Spontaneous pneumomediastinum: Clinical and natural history. *Ann Emerg Med.* 1992;21(10):1222-1227. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(05\)81750-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(05)81750-0)
3. Dionísio P, Martins L, Moreira S, Manique A, Macedo R, Caeiro F, et al. Spontaneous pneumomediastinum: Experience in 18 patients during the last 12 years. *J Bras Pneumol.* 2017;43(2):101-105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000052>
4. Kim KS, Jeon HW, Moon Y, Kim YD, Ahn MI, Park JK, et al. Clinical experience of spontaneous pneumomediastinum: diagnosis and treatment. *J Thorac Dis.* 2015;7(10):1817-1824. DOI: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.58>
5. Park SJ, Park JY, Jung J, Park SY. Clinical manifestations of spontaneous pneumomediastinum. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;49(4):287-291. DOI: <http://dx.doi.org/10.5090/kjtcs.2016.49.4.287>
6. Dajer-Fadel WL, Argüero-Sánchez R, Ibarra-Pérez C, Navarro-Reynoso FP. Systematic review of spontaneous pneumomediastinum: A survey of 22 years data. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(8):997-1002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0218492313504091>
7. Baumann MH, Sahn SA. Hamman's sign revisited. *Pneumothorax or pneumomediastinum.* *Chest.* 1992;102(04):1281-1282. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.102.4.1281>
8. Carzolio-Trujillo HA, Navarro-Tovar F, Padilla-Gómez CI, Hernández-Martínez IA, Herrera-Enríquez J. Trauma contuso de tórax con neumomediastino y neumoperitoneo secundario a efecto Macklin. Reporte de un caso. *Cir Cir.* 2016;84(5):409-414. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.055>



## Vitamin D and asthma in clinical practice: the impact on asthma control

## Vitamina D y asma en la práctica clínica: el impacto en el control del asma

Giorgio Ciprandi,<sup>1</sup> Fabio Gallo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Policlinico San Martino. Génova, Italia

<sup>2</sup>Universidad de Génova, Departamento de Ciencias de la Salud. Génova, Italia

Correspondencia: Giorgio Ciprandi. gio.cip@libero.it

Bedolla-Barajas and colleagues examined vitamin D insufficiency and deficiency in 135 Mexican patients with allergic asthma.<sup>1</sup> Vitamin D insufficiency was common in the group: 25.2 % as well as deficiency: 71.1 %. Noteworthy, there was no difference between genders.

There is a growing body of evidence that vitamin D exerts a relevant immunomodulatory effect on immune cells, that may be able to explain the close link between vitamin D and respiratory disorders.<sup>2,3</sup>

On the other hand, the control of asthma is the cornerstone strategy in the management of patients with asthma as stated by the Global Initiative for Asthma (GINA) document.<sup>4</sup> The asthma control evaluation is based on a global assessment of respiratory symptoms, lung function, bronchial inflammation, comorbidity (including obesity, upper airways disorders, gastroesophageal reflux, emotional problems, nocturnal apnea), risk factors, compliance, and adherence to treatments. Unfortunately, the study of Hall and colleagues, even though conducted on a very large population, did not address this

Bedolla-Barajas *et al.*<sup>1</sup> examinaron la insuficiencia y deficiencia de vitamina D en 135 pacientes mexicanos con asma alérgica. En ese grupo fue común la insuficiencia de vitamina D (25.2 %), así como la deficiencia (71.1 %). Vale la pena mencionar que no hubo diferencias entre los sexos.

Existe creciente evidencia de que la vitamina D ejerce un efecto inmunomodulador relevante en las células inmunes, que puede explicar el estrecho vínculo entre la vitamina D y los trastornos respiratorios.<sup>2,3</sup>

Por otro lado, el control del asma es una estrategia fundamental en el manejo de los pacientes con esta enfermedad, como se establece en la Global Initiative for Asthma (GINA).<sup>4</sup> La valoración del control del asma se basa en una evaluación global de los síntomas respiratorios, función pulmonar, inflamación bronquial, comorbilidad (incluyendo obesidad, trastornos de las vías respiratorias superiores, reflujo gastroesofágico, problemas emocionales, apnea nocturna), factores de riesgo, cumplimiento y adherencia a los tratamientos. Desafortunadamente, el estudio de Hall *et al.*,

Este artículo debe citarse como: Giorgio Ciprandi G, Gallo F. Vitamina D y asma en la práctica clínica: el impacto en el control del asma. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):390-393

issue. So, the aim of this study was to identify the impact of vitamin D serum levels on some clinical and functional characteristics in a group of 126 outpatients (85 females, mean age  $56.93 \pm 13.66$  years) with asthma.

The informative factors and the vitamin D were selected for multivariate analysis, that it was performed using the multinomial logit regression and the model selection was done by the Akaike an Information Criterion. Differences, with a p-value less than 0.05, were selected as significant and data were acquired and analyzed in R v3.3.3 software environment.<sup>5</sup>

Table 1A reports clinical and functional data of outpatients. Regarding vitamin D categorization, 16 subjects (12.7 %) had sufficient serum level, 54 (42.86 %) had insufficient serum level, and 56 (44.44 %) had deficient serum level. More in detail, subjects with sufficient vitamin D serum level showed a mean of 38.34 ng/mL (SD = 9.79) ng/mL, while patients classified in insufficient and deficient vitamin D group had a mean value of 24.43 ng/mL (SD = 2.64) and 13.01 ng/mL (SD = 4.29), respectively.

At multivariate analysis, a significant effect of the GINA asthma control grade and the FVC on vitamin D was observed (p-values < 0.05). In particular, the FVC were positively associated with insufficient vitamin D values (OR = 1.04; p-value = 0.04), while having insufficient vitamin D among patients with partially controlled asthma was been about 73 % less likely than that in patients with controlled asthma level (OR = 0.27; p-value = 0.03), as reported in Table 1B.

The present experience, although performed on a limited group of outpatients, underlines the impact of vitamin D insufficiency/deficiency on the asthma control grade and is consistent with studies supporting a pathogenic role of vitamin D in asthma.

aunque se realizó en una población muy grande, no abordó este problema. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue identificar el impacto de los niveles séricos de vitamina D en algunas características clínicas y funcionales de 126 pacientes ambulatorios con asma (85 mujeres, edad media  $56.93 \pm 13.66$  años).

Los factores informativos y la vitamina D fueron seleccionados para el análisis multivariado, que se realizó mediante regresión logística multinomial; la selección del modelo fue realizada por el criterio de información de Akaike. Las diferencias con un valor  $p < 0.05$  se seleccionaron como significativas; los datos se obtuvieron y analizaron en el entorno del software R versión 3.3.3.<sup>5</sup>

En el Cuadro 1A se describen los datos clínicos y funcionales de pacientes ambulatorios. Respecto a la categorización de la vitamina D, 16 sujetos (12.7 %) tenían niveles séricos suficientes, 54 (42.86 %) insuficientes y 56 (44.44 %) deficientes. Más detalladamente: los sujetos con niveles séricos suficientes de vitamina D mostraron una media de 38.34 ng/mL (DE, 9.79), mientras que los pacientes clasificados en los grupos con vitamina D insuficiente y deficiente tuvieron en promedio 24.43 ng/mL (DE, 2.64) y 13.01 ng/mL (DE, 4.29), respectivamente.

En el análisis multivariado se observó una relación significativa entre el grado de control del asma según los parámetros GINA, la capacidad vital forzada (FVC) y los niveles de vitamina D ( $p < 0.05$ ). En particular, la FVC se asoció positivamente con valores insuficientes de vitamina D (OR, 1.04;  $p = 0.04$ ), mientras que la probabilidad de riesgo de presentar insuficiencia de vitamina D en pacientes con asma parcialmente controlada fue 73% menor que en los pacientes con asma controlada (OR, 0.27;  $p = 0.03$ ), como se aprecia en el Cuadro 1B.

La experiencia actual, aunque realizada en un grupo limitado de pacientes ambulatorios, muestra el impacto de la insuficiencia o deficiencia de vitamina D en el control del asma y es consistente con estudios que respaldan el papel patogénico de la vitamina D en el asma.

**Cuadro 1A.** Características demográficas y clínicas de los participantes del estudio

Características	Grupo general	Vitamina D		
		Suficiente ≥ 30 ng/mL	Insuficiente 20-30 ng/mL	Deficiente ≤ 20 ng/mL
<b>Sexo</b>				
Hombres	85 (67.46 %)	10 (11.76 %)	33 (38.82 %)	42 (49.41 %)
Mujeres	41 (32.54 %)	6 (14.63 %)	23 (56.1 %)	12 (29.27 %)
<b>Tabaquismo actual</b>				
No	121 (96.03 %)	15 (12.4 %)	54 (44.63 %)	52 (42.98 %)
Sí	5 (3.97 %)	1 (20 %)	2 (40 %)	2 (40 %)
<b>Tabaquismo en el pasado</b>				
No	88 (69.84 %)	11 (12.5 %)	37 (42.05 %)	40 (45.45 %)
Sí	38 (30.16 %)	5 (13.16 %)	19 (50 %)	14 (36.84 %)
<b>Control del asma (GINA)</b>				
Bien controlado	32 (25.4 %)	6 (18.75 %)	18 (56.25 %)	8 (25 %)
Parcialmente controlado	11 (8.73 %)	1 (9.09 %)	6 (54.55 %)	4 (36.36 %)
No controlado	83 (65.87 %)	9 (10.84 %)	32 (38.55 %)	42 (50.6 %)
<b>Síntoma</b>				
Ninguno	17 (13.49 %)	4 (23.53 %)	8 (47.06 %)	5 (29.41 %)
Bronquial	47 (37.3 %)	4 (8.51 %)	21 (44.68 %)	22 (46.81 %)
Nasal	25 (19.84 %)	3 (12 %)	12 (48 %)	10 (40 %)
Bronquial y nasal	37 (29.37 %)	5 (13.51 %)	15 (40.54 %)	17 (45.95 %)
<b>Inicio temprano</b>				
No	106 (84.13 %)	12 (11.32 %)	45 (42.45 %)	49 (46.23 %)
Sí	20 (15.87 %)	4 (20 %)	11 (55 %)	5 (25 %)
<b>Comorbilidad por rinitis</b>				
No	108 (85.71 %)	13 (12.04 %)	49 (45.37 %)	46 (42.59 %)
Sí	18 (14.29 %)	3 (16.67 %)	7 (38.89 %)	8 (44.44 %)
<b>Edad</b>	56.93 (13.66)	54.47 (13.74)	58.06 (13.57)	56.48 (13.86)
<b>Índice de masa corporal</b>	26.82 (7.13)	26.41 (5.72)	27.62 (9.33)	26.11 (4.38)
<b>FVC</b>	93.73 (19.61)	92.39 (17.03)	90.83 (19.91)	97.14 (19.79)
<b>FEV<sub>1</sub></b>	75.15 (23.23)	75.54 (26.77)	73.68 (22.67)	76.55 (23.06)
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	73.36 (17.69)	74.4 (22.44)	73.87 (15.74)	72.53 (18.37)

Los resultados se expresan como media con desviación estándar o como número de sujetos con porcentaje.  
FVC, capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en el primer segundo



**Cuadro 1B.** Análisis multivariado

Características	Insuficiente versus suficiente		Deficiente versus suficiente	
	OR (95 % CI)	p	RM (IC 95 %)	p
Intercepto	0.09 (0.01-2.69)	0.1640	4.23 (0.19-95.51)	0.3650
FVC	1.04 (1.01-1.07)	0.0430	1 (0.97-1.03)	0.9715
Control del asma (GINA)				
Bien controlada	1		1	
Parcialmente controlada	0.27 (0.08-0.90)	0.0330	0.76 (0.25-2.32)	0.6272
No controlada	2.09 (0.77-5.68)	0.1475	0.88 (0.34-2.29)	0.8005

RM (IC 95 %), razón de momios con un intervalo de confianza de 95%

### Referencias

1. 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;64:178-187. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/255>
2. Hall SC, Fischer KD, Agrawal DK. The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle. *Expert Rev Res Med* 2016;10(2):127-135. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/17476348.2016.1128326>
3. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: An overview of data from the past 5 years. *Clin Ther* 2017;39(5):917-929. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.04.002>
4. Global Initiative for Asthma. GINA guidelines. Global strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>
5. R Foundation for Statistical Computing. [Sitio web]. R: A language and environment for statistical computing. Viena, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017. Disponible en <https://www.R-project.org/>