

Relación entre infección por *Helicobacter pylori*
y urticaria crónica

Adianez Sugrañes-Montalván *et al.*

¿Los ecuatorianos con asma tienen preferencias en el uso de
tecnologías de la información y comunicación? Estudio piloto

Iván Chérrez-Ojeda *et al.*

Evaluación de la capacidad funcional mediante prueba
de marcha de 6 minutos en niños con asma

Sandra Nora González-Díaz *et al.*

Prevalencia de autorreporte de alergia al látex y factores aso-
ciados en trabajadores de la salud

Martín Bedolla-Barajas *et al.*

Sensibilización IgE y las condiciones sociodemográficas como
determinantes en la gravedad del asma

Rodrigo Gaviria *et al.*

Inmunodeficiencia común variable en adultos

Patricia María O'Farrill-Romanillos *et al.*

Los exosomas de las células presentadoras de antígeno y su
papel en la regulación de las respuestas inmunológicas

José Luis Maravillas-Montero *et al.*

Significancia clínica sobre significancia estadística.

Cómo interpretar los intervalos de confianza a 95 %

José Darío Martínez-Ezquerro *et al.*

Dermatitis atópica severa e hiper-IgE

María de la Luz Cid del Prado-Izquierdo *et al.*

Angioedema hereditario por déficit de inhibidor C1: desafíos
diagnósticos y terapéuticos. Reporte de caso

Álvaro José Mayorga *et al.*

Infección diseminada por complejo *M. tuberculosis* en paciente
con deficiencia completa del receptor 1 de interferón- γ

María Cecilia Martínez-Morales *et al.*

Reacción alérgica tardía a amlodipino con positividad de la
prueba de transformación de linfocitos

Olga Patricia Monge-Ortega *et al.*

Fragmentos de memoria inmunológica: entrevista al doctor

Renato Berrón

Mónica Rodríguez-González *et al.*

CMICA

Presidente

Dra. Doris Nereida López Lizárraga

Vicepresidente

Dr. Javier Gómez Vera

Coordinadora del Comité Académico

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

RAM

Directora editorial

Dra. Nora Hilda Segura Méndez
(norasegura@yahoo.com)

Editora ejecutiva

Dra. Luiana Hernández Velázquez
(luiana.hernandez@uabc.edu.mx)

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
Inmunología
Dr. Leopoldo Santos Argumedo
Inmunología

Editores Asociados

Dr. Alfredo Arias Cruz
Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez
Dra. Désirée Larenas Linnemann
Dr. Eleazar Mancilla Hernández
Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez
Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Comité editorial internacional

Argentina

Dr. Martín Bozzola.

Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé.

Associação Brasileira de Alergia
e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto.

Universidade de São Paulo

Chile

Dra. Paula Duarte.

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan.

Asociación Colombiana de Asma Alergia e
Inmunología

Cuba

Dra. Mirta Álvarez Castelló.

Sociedad Cubana de Asma, Alergia e Inmunología
Clínica

Ecuador

John Zambrano Haboud.

Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

España

Dr. Antonio Valero Santiago.

Sociedad Española de Alergia e Inmunología
Clínica

Dra. Monserrat Fernández Rivas.

Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto.

Hospital La Fe

Estados Unidos

Dr. Juan C. Celedón.

Hispanic American Allergy Asthma
& Immunology Association

Comité editorial nacional

Dra. Blanca del Río Navarro

Dra. Blanca María Morfín Maciel

Dra. Laura Berrón Ruiz

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

Dr. Marco Antonio Yamazaki

Dr. Mario Cavazos Galván

Dra. Eunice Giselle López Rocha



Revista Alergia México, año 64, núm. 4, octubre-diciembre 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. 04-2017-110910184100-20, 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 versión electrónica: 2448-9190 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

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

- 396 Relation between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria**
Adianez Sugrañes-Montalván, Eduardo Barreto-Suárez, Elizabeth Nicolau-Pestana, Lidyce Quesada-Leyva
- 403 Does Ecuadorians with asthma has preferences in the use of information and communication technologies? Pilot study**
Iván Chérrez-Ojeda, Karín Plaza, José A. Cano, Juan Carlos Calderón, Annia Chérrez, Alan Baptist, Erick Calero, Rodrigo Hoyos, Patricio Beltrán, Víctor Cruz, Germán Ramón, Daniel Simancas
- 415 Evaluation of functional capacity by 6-minute walk test in children with asthma**
Sandra Nora González-Díaz, Alma Belén Partida-Ortega, Alejandra Macías-Weinmann, Alfredo Arias-Cruz, Gabriela Galindo-Rodríguez, Maricela Hernández-Robles, Jesús Arturo Ibarra-Chávez, Olga Patricia Monge-Ortega, Lissette Ramos-Valencia, Carlos Macouzet-Sánchez
- 430 Self-reported prevalence of latex allergy and associated factors in healthcare workers**
Martín Bedolla-Barajas, María de la Luz Machuca-Rincón, Jaime Morales-Romero, Nicole Macriz-Romero, Ileana María Madrigal-Beas, Martín Robles-Figueroa, Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Tania González-Mendoza
- 439 IgE sensitization and sociodemographic conditions as determinant factors in asthma severity**
Rodrigo Gaviria, Jaime Ocampo, Julián Londoño, Víctor Calvo, Ricardo Cardona, Jorge Sánchez

Review articles

- 452 Common immunodeficiency variable in adults**
Patricia María O'Farrill-Romanillos, Diana Andrea Herrera-Sánchez, Cecilia Hernández-Fernández, Eunice Giselle López-Rocha

Immunology

- 463 Regulation of immune responses by exosomes derived from antigen presenting cells**
José Luis Maravillas-Montero, Ismael Martínez-Cortés

Research methodology

- 477 Clinical significance vs statistical significance. How to interpret the confidence interval at 95 %**
José Darío Martínez-Ezquerro, Alberto Riojas-Garza, Mario Enrique Rendón-Macias

Clinical reports

- 487 Severe atopic dermatitis and hiper-IgE**
María de la Luz Cid del Prado-Izquierdo, Osvaldo Zarco-Cid del Prado, Ángel Visoso-Salgado
- 493 Hereditary angioedema by C1 inhibitor-deficit: Diagnostic and therapeutic challenges. Case report**
Álvaro José Mayorga, Gerardo José Ayestas-Moreno
- 499 Disseminated infection by *M. tuberculosis* complex in patient with IFN- γ receptor 1 complete deficiency**
María Cecilia Martínez-Morales, Carolina Deswarte, Jessica Castañeda-Casimiro, Jacinta Bustamante, Lizabeth Blancas-Galicia, Selma Scheffler-Mendoza
- 505 Delayed allergic reaction to amlodipine with a positive lymphocyte transformation test**
Olga Patricia Monge-Ortega, Javier Domínguez-Ortega, Miguel González-Muñoz, Rosario Cabañas, Magdalena Lluch-Bernal, Ana Fianor, Luz Yadira Bravo-Gallego, Santiago Quirce

Biographical sketch

- 509 Fragments of immunological memory: An interview with Dr. Berró**
Mónica Rodríguez-González, Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, Edna Venegas-Montoya, Selma Cecilia Scheffler-Mendoza

Contenido

Artículos originales

- 396 Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica**
Adianez Sugrañes-Montalván, Eduardo Barreto-Suárez, Elizabeth Nicolau-Pestana, Lidyce Quesada-Leyva
- 403 ¿Los ecuatorianos con asma tienen preferencias en el uso de tecnologías de la información y comunicación? Estudio piloto**
Iván Chérrez-Ojeda, Karín Plaza, José A. Cano, Juan Carlos Calderón, Annia Chérrez, Alan Baptist, Erick Calero, Rodrigo Hoyos, Patricio Beltrán, Víctor Cruz, Germán Ramón, Daniel Simancas
- 415 Evaluación de la capacidad funcional mediante prueba de marcha de 6 minutos en niños con asma**
Sandra Nora González-Díaz, Alma Belén Partida-Ortega, Alejandra Macías-Weinmann, Alfredo Arias-Cruz, Gabriela Galindo-Rodríguez, Maricela Hernández-Robles, Jesús Arturo Ibarra-Chávez, Olga Patricia Monge-Ortega, Lissette Ramos-Valencia, Carlos Macouzet-Sánchez
- 430 Prevalencia de autorreporte de alergia al látex y factores asociados en trabajadores de la salud**
Martín Bedolla-Barajas, María de la Luz Machuca-Rincón, Jaime Morales-Romero, Nicole Macriz-Romero, Ileana María Madrigal-Beas, Martín Robles-Figueroa, Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Tania González-Mendoza
- 439 Sensibilización IgE y las condiciones sociodemográficas como determinantes en la gravedad del asma**
Rodrigo Gaviria, Jaime Ocampo, Julián Londoño, Víctor Calvo, Ricardo Cardona, Jorge Sánchez

Artículos de revisión

- 452 Inmunodeficiencia común variable en adultos**
Patricia María O'Farrill-Romanillos, Diana Andrea Herrera-Sánchez, Cecilia Hernández-Fernández, Eunice Giselle López-Rocha

Inmunología

- 463 Los exosomas de las células presentadoras de antígeno y su papel en la regulación de las respuestas inmunológicas**
José Luis Maravillas-Montero, Ismael Martínez-Cortés

Metodología de la investigación

- 477 Significancia clínica sobre significancia estadística. Cómo interpretar los intervalos de confianza a 95 %**
José Darío Martínez-Ezquerro, Alberto Riojas-Garza, Mario Enrique Rendón-Macias

Casos clínicos

- 487 Dermatitis atópica severa e hiper-IgE**
María de la Luz Cid del Prado-Izquierdo, Osvaldo Zarco-Cid del Prado, Ángel Visoso-Salgado
- 493 Angioedema hereditario por déficit de inhibidor C1: desafíos diagnósticos y terapéuticos. Reporte de caso**
Álvaro José Mayorga, Gerardo José Ayestas-Moreno
- 499 Infección diseminada por complejo *M. tuberculosis* en paciente con deficiencia completa del receptor 1 de interferón- γ**
María Cecilia Martínez-Morales, Carolina Deswarte, Jessica Castañeda-Casimiro, Jacinta Bustamante, Lizabeth Blancas-Galicia, Selma Scheffler-Mendoza
- 505 Reacción alérgica tardía a amlodipino con positividad de la prueba de transformación de linfocitos**
Olga Patricia Monge-Ortega, Javier Domínguez-Ortega, Miguel González-Muñoz, Rosario Cabañas, Magdalena Lluch-Bernal, Ana Fianor, Luz Yadira Bravo-Gallego, Santiago Quirce

Semblanza

- 509 Fragmentos de memoria inmunológica: entrevista al doctor Renato Berró**
Mónica Rodríguez-González, Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, Edna Venegas-Montoya, Selma Cecilia Scheffler-Mendoza



Relation between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria

Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica

Adianez Sagrañes-Montalván,¹ Eduardo Barreto-Suárez,² Elizabeth Nicolau-Pestana,³ Lidycé Quesada-Leyva³

Abstract

Background: Chronic spontaneous urticaria is a frequent disease that affects the quality of life of patients. *Helicobacter pylori* infection has increased in the world, linking current studies with a link between both entities.

Objective: To determine the relationship between chronic urticaria and *Helicobacter pylori* infection.

Methods: An observational cohort study was conducted with the objective of demonstrating the relationship between chronic urticaria and *Helicobacter pylori* infection in the allergology clinic of the Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech" in the province of Camagüey, Cuba, in the period from January 2015 to December of 2016. A universe composed of 93 patients with spontaneous chronic urticaria and the sample by the 43 who met the criteria and formed the case and control group were the 35 apparently healthy patients who gave informed consent for the study.

Results: 76.6 % of the women had urticaria and the mean age was 36.10 years. The serological study was positive in 100 % of the cases.

Conclusions: In the present study, the relationship between chronic urticaria and *Helicobacter pylori* infection was demonstrated. Apparently, the eradicating treatment for *Helicobacter pylori* was effective as the patients had no symptoms after treatment. Specific immunoglobulin G and urease test together constitute a suitable diagnostic module for the diagnosis of *Helicobacter pylori* conditions.

Keywords: Spontaneous chronic urticaria; *Helicobacter pylori*

Este artículo debe citarse como: Sagrañes-Montalván A, Barreto-Suárez E, Nicolau-Pestana E, Quesada-Leyva L. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):396-402

¹Hospital Pediátrico "Dr. Eduardo Agramonte Piña". Camagüey, Cuba

²Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey, Cuba

³Universidad de Ciencias Médicas, Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Camagüey, Cuba

Correspondencia: Adianez Sagrañes-Montalván.
cacho.cmw@infomed.sld.cu

Recibido: 2017-05-29

Aceptado: 2017-07-17

Resumen

Antecedentes: La urticaria crónica espontánea es una enfermedad frecuente que afecta la calidad de vida de los pacientes. La infección por *Helicobacter pylori* ha aumentado en el mundo; estudios actuales vinculan ambas entidades.

Objetivo: determinar la relación entre urticaria crónica e infección por *Helicobacter pylori*.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de cohorte en la consulta de alergología del Hospital "Manuel Ascunce Domenech" de la provincia de Camagüey, entre enero de 2015 y diciembre de 2016. El grupo de estudio estuvo integrado por 93 pacientes con urticaria crónica espontánea; la muestra quedó conformada por 43 individuos que reunieron los criterios de inclusión. El grupo control fueron 35 pacientes aparentemente sanos que dieron su consentimiento informado para el estudio.

Resultados: 76.6 % de las mujeres padecía urticaria y la media de edad fue de 36.10 años. El estudio serológico fue positivo para *Helicobacter pylori* en todos los casos. Aparentemente, el tratamiento erradicador fue efectivo, pues los pacientes después no presentaron síntomas.

Conclusiones: en la investigación se demostró relación entre urticaria crónica e infección por *Helicobacter pylori*. La inmunoglobulina G específica y la prueba de ureasa en conjunto constituyen un módulo diagnóstico adecuado para el diagnóstico de afecciones por *Helicobacter pylori*.

Palabras clave: Urticaria crónica espontánea; *Helicobacter pylori*

Abreviaturas y siglas

H, *Helicobacter pylori*

IgA, inmunoglobulina A

IgE, inmunoglobulina E

IgG, inmunoglobulina G

PAF, factor de activación plaquetaria

UCI, urticaria crónica idiopática

Antecedentes

La urticaria es una enfermedad muy común que puede afectar a 20 % de la población en algún momento de su vida. Se caracteriza por episodios de erupciones pruriginosas eritematosas; se considera crónica cuando aparece más de una vez por semana por más de seis semanas. Aproximadamente en 40 % de las ocasiones se acompaña de angioedema. De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de Alergia, 20 % de los casos de urticaria crónica es inducido por agentes químicos o físicos, mientras que 80 % es espontáneo; en 30 % de esta proporción la etiología se relaciona con fenómenos autoinmunes y en el resto no está definida (idiopática).¹

Las etiologías relacionadas con esta enfermedad son numerosas: enfermedades autoinmunes (tiroiditis), fármacos (betalactámicos y antiinflamatorios no esteroideos), eventos alérgicos secundarios a ingestión de alimentos o contacto con látex, así como infecciones (parasitarias y virales).^{1,2}

Tanto en la anamnesis como en el examen clínico, el especialista debe investigar y tratar el factor causal ya que puede producir reacciones anafilactoides por liberación directa de mediadores. La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) coloniza la mucosa gástrica, en numerosas ocasiones con pocas manifestaciones clínicas o pocos síntomas digestivos que el paciente no relaciona con los cutáneos. Por este motivo podemos pensar que la colonización por esta bacteria puede estar relacionada con la urticaria crónica idiopática (UCI), pues 50 % de la población mundial se encuentra infectada por esta bacteria que induce inflamación gástrica, incluso en ausencia de síntomas digestivos.^{3,4}

Recientemente se describió la posible relación entre urticaria crónica e infección por *H. pylori*, que también se ha relacionado con rosácea, síndrome de Sweet y púrpura de Henoch-Schönlein.⁵

En este sentido, aunque solo en algunos casos se ha demostrado la relación causa-efecto, al parecer

H. pylori es el agente causal indirecto de autoanticuerpos por un mecanismo de “mimetismo” molecular. De 40 a 60 % de la población padece esta enfermedad, sin embargo, es más frecuente en países en desarrollo pues las condiciones sanitarias deficientes influyen notablemente en las vías de transmisión.^{5,6}

Se han realizado diversas especulaciones en cuanto a otros posibles mecanismos involucrados. Una teoría es que la estimulación inmunológica derivada de una infección crónica es la responsable a través de la liberación de mediadores, del incremento inespecífico de la sensibilidad de los vasos cutáneos a agentes que incrementan la permeabilidad vascular. De hecho, se ha observado incremento de la producción de interleucina 8 (IL-8), factor de activación plaquetaria (PAF) y leucotrienos B4 y C4 en la mucosa gástrica de los pacientes afectados, mediadores que poseen claros efectos sobre la piel. Otra posibilidad es que los pacientes con urticaria desarrollen inmunoglobulina E (IgE) específica frente a *H. pylori*, explicación patogénica que requiere confirmación.^{7,8}

Numerosos grupos de investigación han enfocado sus estudios en el desarrollo de técnicas diagnósticas cada vez más eficaces para detectar *H. pylori*. Las técnicas se pueden dividir en dos grupos: invasivas (prueba rápida de la ureasa, tinciones histológicas, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa) y no invasivas (prueba del aliento, serología y detección de antígenos en heces fecales). Las técnicas invasivas son muy útiles porque permiten detectar directamente la bacteria y, por lo tanto, son altamente específicas, pero su sensibilidad está muchas veces comprometida por la heterogénea distribución de la bacteria en el estómago, lo que deriva en resultados falsos negativos. Por otra parte, las técnicas no invasivas poseen buena sensibilidad, pero en ocasiones la especificidad resulta comprometida y se obtienen resultados falsos positivos.

La urticaria crónica es una enfermedad cuya incidencia y prevalencia ha aumentado en los últimos años en Camagüey, Cuba; el diagnóstico certero de su etiología es de vital importancia para incentivar el manejo correcto de esta entidad.

Objetivos

General

Demostrar la relación entre urticaria crónica e infección por *H. pylori* en la consulta de alergología del

Hospital Manuel “Ascunce Domenech”, Camagüey, Cuba.

Específicos

- Describir variables demográficas.
- Determinar IgG específica a *Helicobacter pylori*.
- Relacionar IgG específica y prueba de ureasa.
- Determinar la evolución clínica de la urticaria crónica después del tratamiento erradicador de *H. pylori*.

Método

Se realizó estudio observacional de cohorte de enero de 2015 a diciembre de 2016. El universo de estudio estuvo conformado por 93 pacientes con urticaria crónica espontánea que acudieron a la consulta de alergología del Hospital Manuel “Ascunce Domenech”; se seleccionó una muestra no probabilística, no aleatoria, de aquellos que reunieron los criterios de inclusión. El grupo control estuvo constituido por 35 personas sin síntomas de urticaria, aparentemente sanas, seleccionadas al azar.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Sin diagnóstico etiológico.

Criterios de exclusión

- Portador de enfermedades que contraindican la realización de endoscopia.
- Gestantes.
- Portador de enfermedad psiquiátrica.
- Haber recibido tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*.

A todos se les realizaron estudios en busca de posible etiología: hemoquímica, exudado vaginal, exudado faríngeo, cituria, minicultivo y examen de heces fecales. Las variables en estudio fueron edad, sexo, cuantificación de la IgG específica para *H. pylori*, prueba de ureasa y evolución clínica.

Se relacionó el valor diagnóstico de la prueba de ureasa y la cuantificación de IgG específica.

Durante el estudio se procedió a la realización de endoscopia del tracto digestivo superior a los casos, previa sedación, con el panendoscopio GIF-

IT-30® (Olympus). Previamente a la exploración, el endoscopio y las pinzas para realizar biopsias se desinfectaron mediante una solución de glutaraldehído a 2 % durante 20 minutos. Se realizó el diagnóstico endoscópico y se tomaron dos muestras de biopsias del antro gástrico, una para examen histológico y otra para prueba de ureasa.

La evolución de la enfermedad se realizó teniendo en cuenta la puntuación de actividad de la urticaria (Cuadro 1), de acuerdo con lo establecido en las guías de urticaria mexicanas,⁹ donde se suman las erupciones más el prurito de cada día para un total de 42 puntos. La puntuación disminuye si el paciente mejora, sin cambios se mantiene el mismo rango y aumenta si empeora.

Análisis estadístico

Se analizaron frecuencias absolutas y relativas de edad y sexo, así como estadígrafos de tendencia central de las demás variables. Se realizó además una comparación no paramétrica (prueba U Mann-Whitney) entre la IgG para *H. pylori* y la prueba de ureasa entre el grupo control y los casos. Se trabajó con el programa SPSS versión 23.

Resultados

De los pacientes estudiados, 76.7 % fue del sexo femenino (33 pacientes); los grupos etarios que predominaron fueron los comprendidos entre los 36 y 40 años y entre los 41 y 45 años, con nueve pacientes en

ambos. La edad mínima fue de 18 años y la máxima de 53 años; la media fue de 36.10 años (Figura 1).

En el Cuadro 2 se aprecia que todos los pacientes con urticaria crónica resultaron positivos a IgG a *H. pylori*, mientras que en los controles solo siete (21.2 %) y más de la mitad de la muestra fue negativa (78.8 %). En el grupo de casos, todos los resultados de la IgG coincidieron con los de la prueba de ureasa (Cuadro 3); en el grupo control solo se encontró un caso positivo para ureasa y uno negativo para IgG específica. La prueba no paramétrica reflejó diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles para ambas variables.

Como se observa en la Figura 2, los pacientes se mantuvieron asintomáticos después del tratamiento erradicador, siete mejoraron con una disminución significativa de las manifestaciones cutáneas y el prurito y solo cuatro no evolucionaron satisfactoriamente.

Discusión

La urticaria constituye un importante problema de salud mundial con cifras que van en aumento. En el presente estudio se evidenció que la media de edad de los individuos con urticaria fue de 36.10 años, que se relaciona con los resultados de investigaciones nacionales internacionales. En Cuba, Sauqué *et al.*⁶ reportaron que la urticaria crónica era más frecuente entre los 31 y 41 años en el sexo femenino. Mogica-Mogica *et al.*² y Cuevas AMT *et al.*,¹⁰ en México,

Cuadro 1. Puntuación de la urticaria de acuerdo con la evolución

Puntuación	Ronchas					Prurito		
0	No					No		
Leve	Leve (< 20 ronchas/24 horas)					Leve (presente pero no molesta)		
Moderada	Moderada (20-50 ronchas/24 horas)					Moderada (molesta, pero no interfiere en la actividad normal y sueño)		
Grave	Intensa (> 50 ronchas en 24 horas o ronchas que confluyen)					Intensa (prurito que interfiere en el sueño y la actividad normal)		
	Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Total
Ronchas								
Prurito								

Se suman las ronchas más el prurito y la puntuación total es mayor de 42 puntos

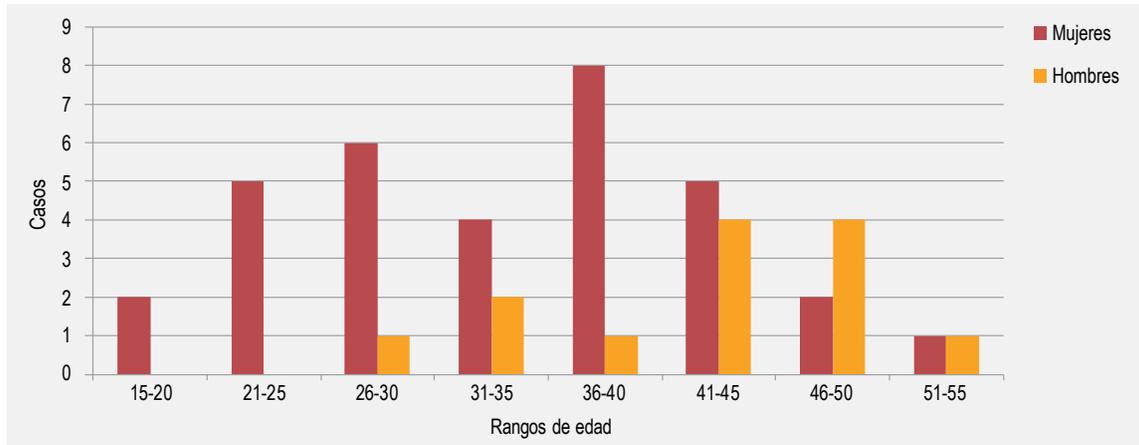


Figura 1. Distribución del grupo de casos (con urticaria crónica y positivos para *H. pylori*), según edad y sexo.

coincidieron con un promedio de 34 y 37.8 años, respectivamente.

Todos los pacientes en la investigación presentaron serología positiva, Marcano-Lozada MJ *et al.*,¹¹ en Venezuela, reportaron que 100 % de su muestra fue positiva a *H. pylori*; no así Cuevas AMT *et al.*,¹⁰ quienes identificaron que 60 % de los pacientes con urticaria crónica resultó positivo, pero igual es importante considerar el incremento de la infección por *H. pylori* en los pacientes que sufren urticaria crónica.^{12,13}

La infección por *H. pylori* induce una respuesta local y sistémica, en la primera se involucra la inmunoglobulina A (IgA) y en la segunda la IgG. Esta información ha permitido el desarrollo de métodos serológicos para la detección de esta bacteria, como el inmunoanálisis, del cual el método de ELISA es el más sensible y utilizado con este fin.

En la investigación se pudo evidenciar que todos los pacientes con IgG específica para *H. pylori* presentaron prueba de ureasa positiva, la cual per-

mite determinar la presencia de la bacteria en una muestra de biopsia gástrica, así como las colonias de la bacteria cuando se lleva a cabo el cultivo de la misma. El descubrimiento de que *H. pylori* es prácticamente la única bacteria capaz de catalizar la conversión de urea en amonio en el tubo digestivo permitió sentar las bases de la prueba de ureasa.^{14,15}

El que la mitad de las pruebas en los controles fueran negativas permitió correlacionar urticaria e infección por *H. pylori*, asociación avalada por investigaciones en las cuales se vincula como agente de manifestaciones extradigestivas.¹⁶

Otro dato que apoya esta hipótesis es el comportamiento de la enfermedad después del tratamiento erradicador contra la infección por *H. pylori*; la mayoría de los pacientes evolucionaron a asintomáticos. Investigadores como Marcano-Lozada MJ *et al.*¹¹ reportaron significativa mejoría clínica de los pacientes después del tratamiento. Resultados similares mostraron Vázquez RM *et al.* en España.^{16,17,18,19}

Se necesitan más estudios acerca del tema, pero la evidencia avala que en los pacientes con urticaria crónica, incluso con ausencia de síntomas digestivos, debe considerarse la posibilidad de la infección y la indicación de exámenes que ayuden al diagnóstico certero de la enfermedad y a la mejoría clínica de los pacientes.

Conclusiones

En el presente trabajo se demostró relación entre urticaria crónica e infección por *H. pylori*.

Cuadro 2. Relación de pacientes con urticaria crónica y de la IgG para *H. pylori*

IgG específica	Casos		Control	
	n	%	n	%
Positivo	46	100	7	21.2
Negativo	—	—	26	78.8

Cuadro 3. Relación de los resultados de la IgG para *H. pylori* y la prueba de ureasa en los casos y controles

	IgG		Prueba de ureasa	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Casos	46	—	46	—
Controles	6	29	7	28
Total	52	29	53	28

U Mann-Whitney $p < 0.0001$

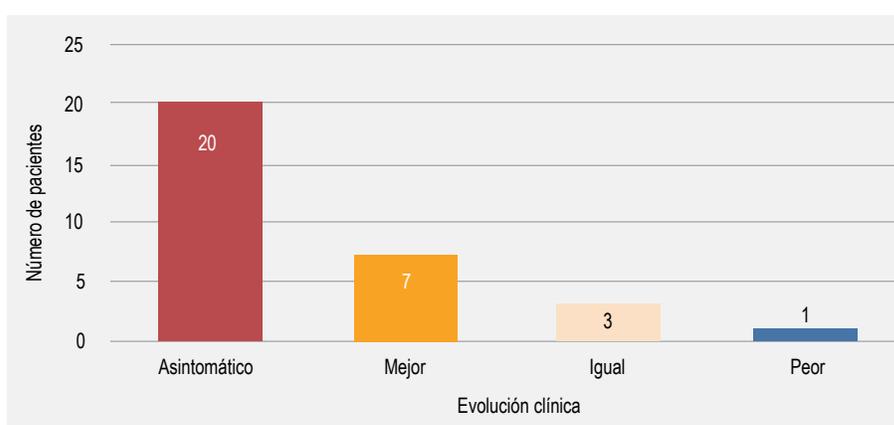


Figura 2. Evaluación clínica de la urticaria después del tratamiento erradicador.

Aparentemente, el tratamiento erradicador de *H. pylori* fue efectivo pues los pacientes no presentaron síntomas después del tratamiento.

La IgG específica y la prueba de ureasa en conjunto constituyen un módulo diagnóstico adecuado para el diagnóstico de afecciones por *H. pylori*.

Referencias

- Saini SS. Urticaria and angioedema. En: Adkinson FN, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al. Middleton's Allergy. Principles and practice. EUA: Elsevier; 2014.
- Mogica-Mogica JD, Gómez-López VM. Asociación entre *Helicobacter pylori* y urticaria crónica de origen alérgico y no alérgico. Rev Alerg Mex. 2013;60(4):161-163. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=b88ed40b-f369-4e9b-b961-7423a73bcb2d%40sessionmgr112&vid=0&hid=1247423a73bcb2d%40sessionmgr112&vid=0&hid=124>
- Chehter L, Rodríguez L, Faria CM. Recorrência da infecção por *H. pylori* na Unifesp. Gastroenterol Endosc Dig. 2005;24(3):121-130.
- Vázquez-Nava F, Almeida-Arvizu VM, Sánchez-Nuncio HR, Villanueva-Carreto MA, Guidos-Fogelbach GA. Prevalencia y factores desencadenantes potenciales de urticaria crónica y angioedema en un área urbana del noreste de México. Rev Alerg Mex. 2004;51(5):181-188.
- Tan HJ, Goh K. Extragastrintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: facts or myth? A critical review. J Dig Dis. 2012;13(7):342-349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-2980.2012.00599.x>
- Santiesteban-Sauqué X, Romero-Ochoa G, Téllez-Céspedes N, Moreno-Castillo A, Santos-Piñón Y. Urticaria crónica asociada a *Helicobacter pylori*. MEDISAN. 2010;14(1):36-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000100007

7. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Proc.* 2014;35(4):295-302. DOI: <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2014.35.3764>
8. Bruscky DM, Da-Rocha LA, Costa AJ. Recurrence of chronic urticaria caused by reinfection by *Helicobacter pylori*. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(2):272-275. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822013000200021>
9. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Rosas-Sumano AB. Guía Mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Rev Alerg Mex.* 2014;61 Supl 2:S117-S193. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/49/66>
10. Cuevas AMT, López GAI, Paz MD, Galindo GJA, Papaqui TS, Garza YMA, et al. Frecuencia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con urticaria crónica del Hospital Universitario de Puebla. *Rev Alerg Mex.* 2006;53(5):174-178.
11. Marcano-Lozada MJ, Urrestaraza MI, Serrano-Marín N. Erradicación de infección por *Helicobacter pylori* asociada a mejoría clínica de la urticaria crónica idiopática. Resultados preliminares. *Rev Panam Infectol.* 2010;12(3):22-27. Disponible en: http://www.revistaapi.com/wp-content/uploads/2014/03/API_03_10_D.pdf
12. Atta AM, Rodrigues MZA, Sousa CP, Medeiros M., Sousa-Atta MLB. Autoantibody production in chronic idiopathic urticaria is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(1):13-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2004000100002>
13. Campanati A, Gesuita R, Giannoni M, Piraccini F, Sandroni L, Offidani A, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and *Helicobacter pylori* infection in chronic spontaneous urticaria: A prospective analysis. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(2):161-164. DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1373>
14. Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol.* 2014;20(6):1438-1449. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i6.1438>
15. Gutiérrez AJ, Bayona MA. Análisis topológico del interactoma de *Helicobacter pylori* revela proteínas topológicamente esenciales: identificación de blancos terapéuticos. *Rev Col Gastroenterol.* 2014;29(1):36-45. Disponible en: <http://www.gastrocol.com/file/Revista/v29n1a06.pdf>
16. Vázquez-Romero M, Bermejo-San-José F, Boixeda-De-Miquel D, De-Argila-De-Prados CM, López-Serrano P, Boixeda-De-Miquel P, et al. Urticaria crónica e infección por *Helicobacter pylori*. *Med Clin.* 2004;122(15):573-575. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_14_1_10/san07110.htm
17. Ben Mahmoud L, Ghazzi H, Hakim A, Sahnoun Z, Zeghal K. *Helicobacter pylori* associated with chronic urticaria. *J Infect Dev Ctries.* 2011;12(8):596-598. DOI: <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.1363>
18. Magen E, Schlesinger M, Hadari I. Chronic urticaria can be triggered by eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2012;18(1):83-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12010>
19. Persechino S, Annibale B, Caperchi C, Persechino F, Narcisi A, Corleto V, et al. Chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter pylori*: A specific pattern of gastritis and urticaria remission after *Helicobacter pylori* eradication. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(3):765-770. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/039463201202500324>



Does Ecuadorians with asthma has preferences in the use of information and communication technologies? Pilot study

¿Los ecuatorianos con asma tienen preferencias en el uso de tecnologías de la información y comunicación? Estudio piloto

Iván Chérrez-Ojeda,^{1,2} Karin Plaza,^{1,2} José A. Cano,^{1,2} Juan Carlos Calderón,^{1,2} Annia Chérrez,^{1,6} Alan Baptist,³ Erick Calero,^{1,2} Rodrigo Hoyos,⁴ Patricio Beltrán,⁵ Víctor Cruz,⁷ Germán Ramón,⁸ Daniel Simancas⁹

Abstract

Background: Inadequate communication between asthmatic patients and their physicians may interfere directly with asthma control. In the last years, the use of information and communication technologies (ICTs) it has increased in Latin-America. This technology seems to be a good tool to improve communication and management of the asthmatic patient.

Objective: We evaluated the frequency and preference patterns of communication and information technologies in Ecuadorian patients with bronchial asthma.

Methods: We conducted a pilot cross-sectional study to identify the frequency and preferences of ICT in patients with asthma. The Spanish version of the Michigan questionnaire was used. Age and educational level were categorized into 3 groups. We used logistic regression between these groups regarding the frequency of use, interest in seeking and receiving information related to their asthma for the age and educational level of the patients.

Results: A total of 222 patients participated in our study. The mean age was 45.6 years (SD 17.4), the most common sex was female with 89.25 %. Almost all patients had a cell phone (87.5 %) and internet access (62.7 %). The three ICTs most likely to be used to search for or receive information about their illness were WhatsApp, Facebook and email (p <0.05).

Conclusion: Information and communication technologies improve the care of asthmatic patients. In our pilot study email and text messages are the most preferred ICT among patients however WhatsApp and Facebook may be appropriate for certain ages especially young asthmatic. Knowledge of preferences can help the development of ICT in a personalized way and improve the outcomes in patients with asthma.

Keywords: Asthma; Social media; Information and communication technologies; Internet

Este artículo debe citarse como: Chérrez-Ojeda I, Plaza K, Cano JA, Calderón JC, Chérrez A, Baptist A, Calero E, Hoyos R, Beltrán P, Cruz V, Ramón G, Simancas D. ¿Los ecuatorianos con asma tienen preferencias en el uso de tecnologías de la información y comunicación? Estudio piloto. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):403-414

¹Respiralab, Research Group. Guayaquil, Ecuador.

²Universidad Espíritu Santo. Samborondón, Guayas, Ecuador

³Universidad de Michigan, Departamento de Medicina Interna. Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos

⁴Hospital de los Valles. Quito, Ecuador

⁵Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Hospital Portoviejo, Departamento de Neumología. Portoviejo, Manabí, Ecuador

⁶Universidad de Heidelberg, Escuela de Medicina. Heidelberg, Baden-Wurtemberg, Alemania

⁷Ministerio de Salud Pública, Hospital Neumológico "Dr. Alfredo J. Valenzuela". Guayas, Guayaquil, Ecuador

⁸Hospital Italiano Regional del Sur, Sección Alergia. Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Antecedentes: La comunicación inadecuada entre los pacientes y sus médicos puede interferir directamente con el control del asma. En los últimos años, el uso de tecnologías de la información y comunicación se ha incrementado en Latinoamérica y parece ser un recurso útil para mejorar la comunicación, adherencia y control del paciente con asma.

Objetivo: evaluar la frecuencia y patrones de preferencia de las tecnologías de comunicación e información en pacientes ecuatorianos con asma bronquial.

Métodos: estudio transversal en el que se utilizó la versión en español del cuestionario Michigan. La edad y el nivel educacional fueron categorizados en tres grupos. Se utilizó regresión logística entre los grupos respecto a la frecuencia de uso e interés en buscar y recibir información relacionada con el asma, según la edad y nivel educativo.

Resultados: en nuestro estudio participaron 222 pacientes. La edad media fue de 45.6 ± 17.4 años y el sexo más común fue el femenino, con 89.25 %. Casi todos los pacientes tenían teléfono celular (87.5 %) y acceso a internet (62.7 %). Las tres tecnologías de la información y comunicación con mayor probabilidad de ser usadas con fines de buscar o recibir información acerca de la enfermedad fueron WhatsApp, Facebook y correo electrónico ($p < 0.05$).

Conclusión: el correo electrónico y los mensajes de texto fueron preferidos por los pacientes, sin embargo, WhatsApp y Facebook pueden ser apropiados para ciertos grupos, especialmente para los jóvenes. La selección de TIC adecuadas para la comunicación médico-paciente podría mejorar la adherencia y el control de los pacientes con asma.

Palabras clave: Asma; Medios sociales de comunicación; Tecnologías de información y comunicación; Internet

⁹Universidad Tecnológica Equinoccial, Facultad de Ciencias de la Salud "Eugenio Espejo", Centro de Investigación en Salud Pública y Epidemiología Clínica. Quito, Ecuador

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

Recibido: 2017-05-06
Aceptado: 2017-07-16

Abreviaturas y siglas

TIC, tecnologías de la información y comunicación

Antecedentes

El asma en una enfermedad crónica que afecta aproximadamente a 4.3 % de la población mundial.¹ Asimismo, es una enfermedad que amenaza potencialmente la vida del paciente, con una tasa de mortalidad de 1 por cada 250 casos en el mundo.² Entre los pacientes que la padecen, la prevalencia control parcial o no controlada es de 93 % en Latinoamérica.³ Entre los factores que contribuyen al no control del asma se encuentran la falta de adherencia al tratamiento, el mal uso de los inhaladores y la mala comunicación médico-paciente.⁴ Por ejemplo, solo 38 % de pacientes con asma informa el uso

diario de su medicación de control.⁵ Por otro lado, las diferencias en las estrategias de comunicación entre médico y paciente también contribuyen.⁶ Por lo anterior, se necesitan nuevas estrategias para mejorar estos factores y lograr una buena comunicación entre los proveedores de salud y los pacientes con asma.

En los últimos 5 años se ha observado un incremento exponencial en el número de usuarios de dispositivos móviles. Más de 2 billones de personas alrededor del mundo usan el internet como fuente principal para la búsqueda de información relacionada con la salud.⁷ Las tecnologías de información y comunicación (TIC) son las que se emplean para

comunicar, manipular y almacenar datos por medios electrónicos; incluyen correo electrónico, mensajes de texto, video chat y redes sociales, así como todos los diferentes dispositivos que realizan una amplia gama de funciones de comunicación e información.⁸

En la actualidad, resulta de gran interés la posibilidad de lograr una buena comunicación médico-paciente mediante las TIC.⁹ Algunos estudios sugieren que pueden tener un efecto positivo en el manejo del asma, debido a que facilitan la comunicación médico-paciente y ayudan al paciente a aprender más sobre los cuidados de su enfermedad en el día a día.¹⁰ Sin embargo, para ese propósito es necesario conocer las tendencias de los pacientes: algunos eligen usar el correo electrónico y otros prefieren los mensajes de texto, si bien Facebook parece el medio social más apropiado para los más jóvenes.¹¹

El objetivo de este estudio piloto fue evaluar la frecuencia y patrones de preferencia de las TIC en pacientes ecuatorianos con asma bronquial. Con los resultados se planea realizar un estudio para conocer la realidad latinoamericana. Los hallazgos podrían ayudar a mejorar el control personalizado de los pacientes con asma, la adherencia terapéutica y la relación médico-paciente.

Métodos

El presente estudio es observacional, de corte transversal, en el cual pacientes con asma respondieron de manera anónima un cuestionario que evaluaba la frecuencia de uso de TIC. Los pacientes procedían de instituciones públicas y privadas de las ciudades de Guayaquil, Quito y Portoviejo, Ecuador.

Población

Se incluyeron pacientes con edad > 12 años y diagnóstico de asma bronquial de por lo menos un año de duración. Se excluyeron los pacientes que padecían alguna enfermedad psiquiátrica, trastornos para comprender el cuestionario o trastornos de la visión que les impidieran leerlo.

Procedimientos

Los pacientes seleccionados fueron entrevistados usando el cuestionario de la Universidad de Michigan adaptado al español.¹¹ Mediante 18 reactivos, con este cuestionario se evalúa información demográfica, uso de celulares y redes sociales, interés en el uso de dispositivos electrónicos y

redes sociales para recibir información acerca del asma bronquial.

Se utilizó un método riguroso para traducir y adaptar el cuestionario al castellano: investigadores tradujeron las preguntas al español, luego esta versión fue traducida nuevamente al inglés por un tercer investigador, quien no conocía el cuestionario en su idioma original; cada reactivo fue evaluado por 30 individuos bilingües, no pertenecientes al estudio, quienes lo calificaron en una escala del 1 al 7, siendo 7 la peor calificación para cada pregunta. Los reactivos con puntuación > 3 fueron revisados, corregidos y volvieron a pasar por el mismo procedimiento.¹²

Se recolectó información demográfica de los pacientes como edad, sexo, raza, etnia e información sobre la medicación que utilizaban, duración de la enfermedad y nivel educativo. La escala para la cuantificación del uso de redes sociales (SMS, Facebook, Twitter, MySpace, correo electrónico, LinkedIn, YouTube, Skype) e internet constaba de las siguientes opciones: diariamente, al menos una vez por semana, al menos una vez por mes, menos de una vez por mes o nunca.

A los participantes también se les pidió que cuantificaran el interés en recibir y preguntar información acerca de los factores que intervienen con el control de la enfermedad mediante dispositivos electrónicos y redes sociales. El nivel de interés se midió con una escala cualitativa ordinal (alto, algo de interés, bajo y no interés).

En nuestro estudio se incorporó una nueva pregunta en el cuestionario, con la que se evaluó la frecuencia del uso de WhatsApp, debido a que esta aplicación fue lanzada en el 2013 y no está incluida en el estudio de Baptist *et al.*¹¹ Se preguntó a los participantes si estaban interesados en recibir información o preguntar a su médico sobre su enfermedad usando esta aplicación. La respuesta obtenida en esta pregunta era de carácter dicotómico (sí o no).

Antes de recibir y realizar el cuestionario, los pacientes fueron informados acerca del propósito de este estudio y su papel en el mismo. Las encuestas fueron entregadas en la sala de espera antes o durante la consulta médica. Los pacientes podían responder el cuestionario solos o con la ayuda del personal de salud, previamente capacitado para esa tarea.

Análisis estadístico

Las respuestas para cada red social fueron dicotomizadas en al menos una vez por semana y menos de

una vez por semana. La edad fue categorizada en tres grupos: 12-18 años (jóvenes), 19-40 años (adultos jóvenes) y mayores de 40 años (adultos). Además, el nivel educacional fue categorizado en educación primaria, secundaria y terciaria o de cuarto nivel. La variable “años con asma” fue dicotomizado en ≤ 5 años y > 5 años.

La prueba de chi cuadrada fue empleada para evaluar la asociación entre acceso a internet, poseer un teléfono celular o teléfono inteligente, edad y nivel educativo. La misma prueba estadística fue usada para evaluar la asociación entre edad, nivel educacional, sexo, tiempo de diagnóstico de asma y uso de al menos una vez a la semana de cada red social. Se empleó un análisis similar para determinar la asociación entre las categorías de edad, nivel educacional, sexo, años con asma y alto o algo de interés en recibir o preguntar información a través de cada tipo de red social.

Finalmente, fue efectuado análisis de regresión cruda para el uso e interés en comunicarse a través de las redes sociales. Asimismo, el análisis de regresión fue ajustado para edad y nivel educativo. Las categorías de referencias para la regresión fue edad > 40 años y nivel educativo de ninguno/primaria. Todos los datos fueron analizados con el software SPSS® versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Se utilizó un valor de $p < 0.05$ para establecer la significación estadística en todos los análisis.

Resultados

En total fueron recolectadas 222 encuestas. La media de edad fue de 45.6 ± 17.4 años y la mayoría de los participantes fue del sexo femenino (89.2 %) (Cuadro 1). La mayoría de los pacientes indicó tener teléfono celular (87.5 %) y en menor proporción, acceso a internet (62.7 %). Solo 46.1 % de los participantes reportó tener un teléfono inteligente (Cuadro 2). En el análisis entre los grupos de edad, en los pacientes > 40 años se observó la frecuencia más baja de acceso a internet (47.5 %) ($p = 0.002$), así como de teléfonos inteligentes (33.3 %) ($p = 0.001$) (Cuadro 2).

Uso de TIC al menos una vez por semana

En general, los SMS (mensajes de texto) fueron el medio electrónico más comúnmente utilizado (64.6 %), seguido de internet (40.8 %) y Facebook (39.6 %).

Los pacientes adultos reportaron las frecuencias más bajas de uso de Facebook, correo electrónico e internet ($p < 0.001$). La frecuencia de uso de YouTube y Twitter en los adultos osciló en alrededor de 10 % ($p < 0.01$). En contraste, el SMS fue el medio más usado por los adultos con asma ($p < 0.001$) (Cuadro 3) (Figura 1).

Los pacientes de sexo masculino reportaron un mayor uso de Facebook, YouTube e Internet (83.3, 43.8 y 72.2 %), ($p < 0.05$) (Cuadro 4). Los pacientes con alto nivel educativo reportaron con mayor frecuencia el uso de redes sociales ($p < 0.01$) (Cuadro 3).

Búsqueda de información relacionada con la enfermedad a través de TIC

Internet fue la fuente preferida para obtener información relacionada con la enfermedad (33.2 %). Los pacientes jóvenes y adultos jóvenes reportaron con mayor frecuencia el Internet como red preferida de búsqueda de información ($p < 0.001$). En los adultos jóvenes, YouTube y el correo electrónico fueron mayormente reportados como medios de búsqueda de información ($p = 0.005$) (Cuadro 3).

Interés en recibir información sobre el asma a través de TIC

La mayoría de los pacientes indicó alto interés en recibir información a través de SMS (84.8 %), WhatsApp (39.4 %) y correo electrónico (33.0 %), sobre todo los jóvenes y adultos jóvenes (Cuadro 3).

Interés en preguntar al médico información sobre el asma a través de TIC

Los pacientes jóvenes y adultos jóvenes presentaron mayor interés en preguntar información sobre su enfermedad a través de Facebook y WhatsApp. En el grupo de los adultos jóvenes, el correo electrónico también obtuvo una frecuencia alta de interés (Cuadro 3).

Sexo

Los pacientes del sexo masculino mostraron mayor uso de Facebook, YouTube e internet (83.3, 43.8 y 72.2 %) ($p < 0.05$). Estos pacientes también reportaron un alto interés en recibir y preguntar información por medio del correo electrónico ($p < 0.05$) y WhatsApp ($p < 0.01$) (Cuadro 4).

Nivel de educación

Los pacientes con título universitario o de cuarto nivel de educación reportaron con mayor frecuencia acceso a internet y teléfonos inteligentes ($p = 0.001$) (Cuadro 2), así como mayor uso de casi todas las redes sociales, con excepción de LinkedIn ($p < 0.01$) (Cuadro 3).

En cuanto al interés de recibir y buscar información relacionada con la enfermedad, los pacientes con alto nivel educacional prefirieron casi todas las redes sociales y medios electrónicos ($p < 0.05$), con excepción de LinkedIn y SMS.

Análisis de regresión logística

En los análisis de regresión ajustados para la edad (Cuadro 5), los adultos jóvenes con asma tuvieron casi cuatro veces más probabilidad de usar al menos una vez por semana SMS y Twitter, en comparación con los otros grupos de edad. Facebook, YouTube, correo electrónico e internet fueron más empleados por pacientes más jóvenes (OR, 10.6, 11.9 y 13.6, respectivamente).

Los pacientes de edad adulta tendieron a buscar información relacionada con la enfermedad con mayor probabilidad que los pacientes jóvenes (OR, 3.7), mientras que los adultos jóvenes tuvieron mayor probabilidad de estar interesados en recibir o preguntar información por correo electrónico (OR, 4.3 y 4.8, respectivamente).

En el ajuste para el nivel educacional, WhatsApp fue la TIC en la que se observó mayor interés y probabilidad de uso (OR 9.8 and 8.5, respectivamente) ($p < 0.05$), excepto en el grupo con baja escolaridad (Cuadro 6).

Discusión

Para mejorar el monitoreo y control de las enfermedades crónicas, diferentes estudios se han enfocado en instrumentos basados en TIC. Se ha reportado que 43.4 % de los latinoamericanos está conectado a internet;¹³ en nuestra investigación se observó un porcentaje mayor (60 %). Además, más encuestados con mayor educación señalaron acceso a internet. Si bien en Latinoamérica se ha registrado un aumento en el uso de teléfonos inteligentes,¹⁴ en nuestro estudio menos de la mitad de los pacientes indicó tener un teléfono inteligente. Esta diferencia pone de manifiesto que probablemente el empleo de estrategias a través de estos dispositivos no sea adecuado en Ecuador.¹⁴

Cuadro 1. Datos demográficos de participantes

	Media \pm DE	
Edad	45.6 \pm 17.4	
Años con asma	17.0 \pm 14.9	
	n	%
Sexo		
Masculino	24	10.8
Femenino	198	89.2
Nivel de educación		
Ninguno	7	3.2
Primaria	54	24.4
Secundaria	97	43.9
Universidad	61	27.6
Posgrado	2	0.9
Grupo étnico		
Caucásico	20	9.2
Indígena	3	1.4
Mestizo	187	85.8
Negro	7	3.2
Otro	1	0.5
Celular	105	87.5
Internet	74	62.7

En términos generales, el mensaje de texto es la TIC más utilizada. Un metaanálisis concluyó que los mensajes de texto podrían aumentar al doble la adherencia a la medicación.¹⁵ Además, un estudio previo encontró que el correo electrónico y los mensajes de texto son los medios electrónicos más populares a través de los cuales los pacientes con asma desean recibir información y preguntar sobre su enfermedad a los médicos.¹¹ En nuestro estudio identificamos resultados similares, ya que el mensaje de texto fue el más empleado, seguido del correo electrónico. Aun cuando sobresalió el interés por recibir y preguntar información relacionada con el asma por medio de WhatsApp, los resultados no se pueden comparar directamente con los obtenidos en los otros recursos pues se empleó una escala de respuesta diferente (sí o no).

Cuadro 2. Uso, búsqueda de información, interés en recibir información y preguntar al médico sobre asma a través de TIC, según grupos etarios

	≤ 18 años (%)	> 18 a ≤ 40 años (%)	> 40 años (%)	p (chi cuadrada)	Total (%)
Usar por lo menos una vez a la semana:					
SMS	69.2	82.9	53.0	0	64.6
Facebook	84.6	66.7	18.9	0	39.6
Twitter	25.0	34.3	2.9	0.003	19.2
YouTube	50.0	40.3	8.7	0	22.5
Correo electrónico	66.7	52.4	14.4	0	30.6
Internet	83.3	57.8	27.0	0	40.8
LinkedIn	12.5	12.5	2.9	0.294‡	8.1
Skype	12.5	28.6	5.7	0.035	16.7
Buscar información sobre asma con:					
Internet	46.2	50.7	21.7	0	33.2
Facebook	8.3	8.8	4.6	0.369‡	6.2
Twitter	0	0	2.8	0.631‡	1.7
YouTube	9.1	21.7	5.4	0.005	11.0
Correo electrónico	0	9.1	4.8	0.517‡	6.0
Estar altamente interesado en recibir información acerca de su enfermedad usando:					
SMS	75.0	87.7	84.2	0.51	84.8
Facebook	45.5	51.7	13.0	0	28.4
Twitter	18.2	16.7	1.0	0.000‡	7.5
LinkedIn	16.7	7.1	3.4	0.297‡	6.3
Correo electrónico	25.0	53.8	21.3	0	33.0
WhatsApp*	69.2	68.3	18.6	0	39.4
Estar altamente interesado en preguntar información acerca de su enfermedad usando:					
SMS	75.0	89.4	83.3	0.337	84.9
Facebook	45.5	50.0	13.1	0	27.7
Twitter	9.1	17.0	1.0	0.001‡	6.9
LinkedIn	16.7	3.7	3.7	0.446‡	5.0
Correo electrónico	25.0	57.8	22.2	0	34.8
WhatsApp*	58.3	65.0	19.8	0	38.2

Las diferencias en los valores entre los tres grupos etarios son significativas con nivel de significación de 0.05.

‡No se calculó chi cuadrada por el reducido tamaño de la muestra

‡Valor p exacto de Fisher.

*La pregunta para la categoría WhatsApp fue dicotomizada como Sí/No.

Cuadro 3. Características de usuarios frecuentes de TIC (≥ 1 /semana) que mostraron mucho/algo de interés en recibir información y preguntar al médico acerca de asma

Variable	Interés en recibir información según tipo de TIC		Interés en preguntar al médico por TIC	
	RM	IC 95 %	RM	IC 95 %
SMS (n = 199)				
Edad†				
< 18 años	0.6	0.1-2.3	0.6	0.1-2.4
18-40 años	1.3	0.5-3.3	1.7	0.7-4.2
Nivel educativo‡				
Secundaria	2.6	1.03-6.4	2.6	1.1-6.4
Nivel superior/cuarto nivel	2.7	0.9-7.9	5.0	1.5-16.3
Uso semanal de SMS*	3.4	1.5-7.9	5.2	2.2-12.3
Facebook (n = 188)				
Edad				
< 18 años	5.6	1.5-20.9	5.5	1.5-20.7
18-40 años	7.2	3.3-15.6	6.6	3.0-14.5
Nivel educativo				
Secundaria	3.5	1.2-10.2	2.9	1.0-8.3
Nivel superior/cuarto nivel	8.3	2.8-24.5	8.6	2.9-25.6
Uso semanal de Facebook	29.3	11.5-74.6	26.0	10.2-66.1
Correo electrónico (n = 187)				
Edad				
< 18 años	1.2	0.3-4.9	1.2	0.3-4.6
18-40 años	4.3	2.2-8.4	4.8	2.4-9.4
Nivel educativo				
Secundaria	5.0	1.6-15.5	3.5	1.2-10.1
Nivel superior/cuarto nivel	19.4	6.1-61.7	16.7	5.7-49.1
Uso semanal de correo electrónico	21.5	9.4-49.1	23.2	10.0-53.9

Las regresiones fueron ajustadas para las variables edad y nivel educativo. Los análisis de regresión para uso semanal de TIC fueron elaborados por separado y no ajustados. Todos los valores mostrados son significativos a nivel de significancia de 0.05. RM, razón de momios; IC, intervalo de confianza.

†La categoría de referencia de edad es > 40 años.

‡La categoría de referencia del nivel educativo es ninguno/primaria.

*La categoría de referencia de uso de TIC es "menos que semanal".

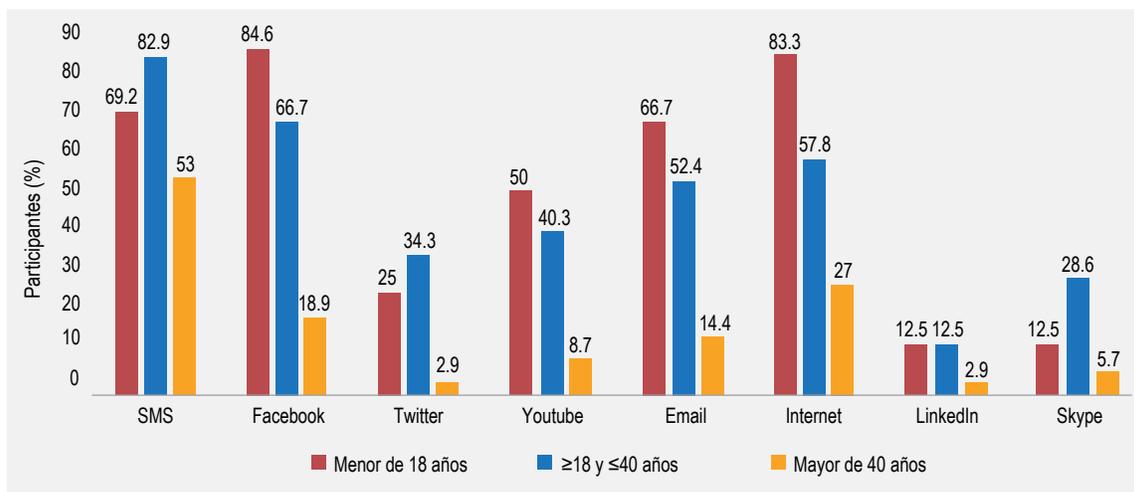


Figura 1. Uso de al menos una vez por semana de cualquier tecnología de información y comunicación.

Nuestros hallazgos sugieren que tanto el mensaje de texto y el correo electrónico son las herramientas preferidas para recibir y preguntar al médico sobre el asma bronquial, independientemente de la edad. Existen algunas razones prácticas para el uso frecuente de mensajes de texto: es más barato que un mensaje de voz, el mensaje puede ser enviado y recibido, aun cuando la persona tenga apagado su celular.¹⁶ Por otro lado, si el personal de

salud desea enviar alguna información, esta puede ser mejor comunicada, debido a la privacidad que ofrece este recurso.¹⁷

Los pacientes jóvenes con asma han mostrado más interés en recibir información y preguntar a su médico utilizando medios sociales como Facebook.¹⁸ Por otro lado, se ha reportado que los hispanos creen que los proveedores de salud deberían usar Facebook y Twitter para compartir informa-

Cuadro 4. Características de usuarios de WhatsApp que mostraron mucho/algo de interés en recibir por ese medio información y preguntar al médico acerca del asma

Variable	Interés en recibir información por WhatsApp		Interés en preguntar al médico por WhatsApp	
	RM	IC 95 %	RM	IC 95 %
Edad†				
< 18 años	9.8	2.7-35.3	5.7	1.6-19.7
18-40 años	9.4	4.5-19.7	7.5	3.6-15.5
Nivel educativo‡				
Secundaria	2.3	0.9-5.6	1.9	0.8-4.7
Nivel superior/cuarto nivel	9.8	3.8-25.2	8.5	3.3-22.0

Las regresiones fueron ajustadas para las variables edad y nivel educativo. Todos los valores mostrados son significativos a nivel de significación de $\alpha = .05$. RM, razón de momios; IC, intervalo de confianza.

†La categoría de referencia de edad es > 40 años.

‡La categoría de referencia del nivel educativo es ninguno/primaria.

Cuadro 5. Características de usuarios frecuentes de TIC (≥ 1 vez/semana) que mostraron mucho/algo de interés en recibir información y preguntar al médico acerca de asma

Variable	Interés en recibir información según tipo de TIC		Interés en preguntar al médico por TIC	
	RM	IC 95 %	RM	IC 95 %
SMS (n = 199)				
Edad†				
< 18 años	0.6	0.1-2.3	0.6	0.1-2.4
18-40 años	1.3	0.5-3.3	1.7	0.7-4.2
Nivel educativo‡				
Secundaria	2.6	1.03-6.4	2.6	1.1-6.4
Nivel superior/cuarto nivel	2.7	0.9-7.9	5.0	1.5-16.3
Uso semanal de SMS*	3.4	1.5-7.9	5.2	2.2-12.3
Facebook (n=188)				
Edad				
< 18 años	5.6	1.5-20.9	5.5	1.5-20.7
18-40 años	7.2	3.3-15.6	6.6	3.0-14.5
Nivel educativo				
Secundaria	3.5	IC 95 %	2.9	1.0-8.3
Nivel superior/cuarto nivel	8.3	2.8-24.5	8.6	2.9-25.6
Uso semanal de Facebook	29.3	11.5-74.6	26.0	10.2-66.1
Correo electrónico (n=187)				
Edad				
< 18 años	1.2	0.3-4.9	1.2	0.3-4.6
18-40 años	4.3	2.2-8.4	4.8	2.4-9.4
Nivel educativo				
Secundaria	5.0	1.6-15.5	3.5	1.2-10.1
Nivel superior/cuarto nivel	19.4	6.1-61.7	16.7	5.7-49.1
Uso semanal de e-mail	21.5	9.4-49.1	23.2	10.0-53.9

Las regresiones fueron ajustadas para las variables edad y nivel educativo. Los análisis de regresión para uso semanal de TIC fueron elaborados por separado (no ajustados). Todos los valores son significativos a nivel de significación de 0.05. RM, razón de momios; IC, intervalo de confianza.

†La categoría de referencia de la edad es > 40 años.

‡La categoría de referencia del nivel educativo es ninguno/primaria.

*La categoría de referencia del uso de TIC es "menos que semanal".

ción sobre salud,¹⁹ por lo tanto, estas TIC son apropiadas para el desarrollo en Ecuador de estrategias para mejorar el automanejo del asma bronquial.

WhatsApp es una TIC que permite intercambiar textos, imágenes, videos y mensajes de audio. En Latinoamérica, dos tercios de los usuarios de internet ocupan su tiempo “whatsapiando”, en contraste con las personas que viven en Norteamérica, donde es poco conocido y usado.²⁰

Nuestros resultados sugieren que WhatsApp es una herramienta apropiada para recibir y preguntar al médico sobre el asma bronquial, en especial los jóvenes están más dispuestos a usar la aplicación, así como los de mayor nivel educativo. Una de las explicaciones para el amplio uso de esta TIC podría ser la disponibilidad de paquetes de servicios de telefonía móvil donde tanto WhatsApp como Facebook pueden ser usados en forma ilimitada sin costo alguno.

En nuestros hallazgos resalta el mayor uso de TIC por parte de los pacientes masculinos, aun cuando en nuestro estudio la mayoría de los participantes fue del sexo femenino, en contraste con hallazgos previos donde las mujeres fueron las que más emplearon las TIC.¹¹

Los resultados obtenidos en este estudio piloto pueden tener implicaciones para el desarrollo de futuras intervenciones en pacientes con asma bron-

quial basadas en las TIC. A partir de ellos se infiere que ciertos medios sociales pueden ser de mejor utilidad que otros en los jóvenes con asma.

Las nuevas tecnologías pueden hacer llegar información a pacientes que viven en zonas urbanas o rurales de difícil acceso y a los pacientes con asma mal controlada. Estas tecnologías podrían lograr un avance e incremento de los cuidados de la enfermedad. Mediante las TIC, muchas estrategias de manejo de asma podrían personalizarse mediante herramientas interactivas con un contenido rico en gráficos, basada en los datos individuales de los participantes. Además, se podrían enviar videos sobre el uso correcto de los inhaladores, lo cual contribuiría en mejorar su utilización y disminuir uno de los factores de mal control del asma. Los medios electrónicos también podrían involucrar a profesionales de la salud para mejorar la educación de los pacientes con asma.

Sin embargo, aún falta analizar cómo nuestros resultados puedan tener una utilidad práctica en la vida real. Primero será necesario desarrollar, en conjunto con los ingenieros de software, una aplicación personalizada y amigable adecuada a las necesidades del paciente. Por otro lado, se debe replicar el estudio en otros países de Latinoamérica para comparar las coincidencias y diferencias en el comportamiento de los pacientes con asma.

Cuadro 6. Características de usuarios de WhatsApp que mostraron mucho/algo de interés en recibir información y preguntar al médico acerca de asma a través de esta TIC

Variable	Interés en recibir información por WhatsApp		Interés en preguntar al médico por WhatsApp	
	RM	IC 95 %	RM	IC 95 %
Edad†				
< 18 años	9.8	2.7-35.3	5.7	1.6-19.7
18-40 años	9.4	4.5-19.7	7.5	3.6-15.5
Nivel educativo‡				
Secundaria	2.3	0.9-5.6	1.9	0.8-4.7
Nivel superior/cuarto nivel	9.8	3.8-25.2	8.5	3.3-22.0

Las regresiones fueron ajustadas para las variables edad y nivel educativo. Todos los valores mostrados son significativos con el nivel de significación de 0.05. RM, razón de momios; IC, intervalo de confianza.

†La categoría de referencia de la edad es > 40 años.

‡La categoría de referencia del nivel educativo es Ninguno/primaria.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primero, es un estudio de corte transversal y la relación causa-efecto no puede ser demostrada; se requieren ensayos clínicos aleatorizados para hacerlo. Por otro lado, el cuestionario Michigan no ha sido validado y los resultados podrían tener conclusiones inexactas y sesgadas. Además, no conocemos si los pacientes usan las TIC con mayor frecuencia durante las crisis asmáticas, cuando tienen comorbilidades o para automedicarse, preguntas que deberán contestarse en futuras investigaciones.

Una fortaleza de nuestro estudio es el tamaño de la muestra, grande a pesar de tratarse de un estudio piloto. En esta investigación participaron pacientes de uno y otro sexo, con diferentes edades, nivel de educación y lugar de residencia.

Con los resultados se pueden desarrollar plataformas personalizadas accesibles a los pacientes con asma, que pueden ser difundidas en los sitios web de las sociedades de alergia o neumología, con lo que se lograría que los pacientes cuenten con información respaldada científicamente.

Son necesarias futuras investigaciones para probar si la aplicación de las TIC logra mejorar la adherencia al tratamiento, el automanejo del asma y la calidad de vida, así como la disminución de las exacerbaciones, de las visitas a las salas de emergencias y las consultas médicas. Estos resultados podrán in-

ducir a las organizaciones gubernamentales a implementar estrategias nacionales para ayudar a mejorar la atención en Ecuador de los pacientes con asma.

Finalmente, podemos decir que WhatsApp es una alternativa de comunicación muy interesante, altamente sugerida por los participantes de este estudio, especialmente por los jóvenes.

Conclusión

En nuestro estudio piloto se demostró que los mensajes de texto y el correo electrónico pueden ser utilizados por pacientes de todas las edades, sin embargo, los otros medios sociales, como Facebook y WhatsApp, serían útiles en los pacientes jóvenes. Esta información puede servir para desarrollar estrategias personalizadas de TIC conforme a los requerimientos de cada paciente. Serán necesarias futuras investigaciones para examinar los beneficios reales de las TIC.

El uso generalizado de las redes sociales abre nuevas posibilidades para la relación médico-paciente y la comunicación en ambas direcciones.

Agradecimientos

Al programa MECOR, en especial a Sonia Buist y Ana Menezes. Del mismo modo, nuestro agradecimiento a las doctoras Linda Vera y Gabriela Martinetti, así como a todos los miembros de Respiralab, por su apoyo para realizar este estudio.

Referencias

1. Croisant S. Epidemiology of Asthma: Prevalence and burden of disease. En: Brasier AR, editor. Heterogeneity in asthma. EUA: Springer; 2014.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-478. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>
3. Gold LS, Montealegre F, Allen-Ramey FC, Jardim J, Smith N, Sansores R, et al. Level of asthma control and healthcare utilization in Latin America. *Allergy*. 2013;68(11):1463-1466. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12237>.
4. Bender BG, Bender SE. Patient-identified barriers to asthma treatment adherence: responses to interviews, focus groups, and questionnaires. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(1):107-130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2004.09.005>
5. Nathan RA, Thompson PJ, Price D, Fabbri LM, Salvi S, González-Díaz S, et al. Taking aim at asthma around the world: global results of the asthma insight and management survey in the Asia-Pacific region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):734.e5-742.e5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.04.013>
6. Chérrez-Ojeda I, Calderón JC, Mori J, Colombaro D, Braido F, Soria E, et al. Patient-physician relationship in the management of asthma: Multicentric approach in Latin America. *J Asthma*. 2016;53(7):751-760. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2016.1145691>

7. Jiménez-Pernett J, García-Gutiérrez JF, Martín-Jiménez JL, Bermúdez-Tamayo C. Tendencias en el uso de Internet como fuente de información sobre salud. *UOC Papers*. 2007(4):44-50. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=79000411>
8. Perron BE, Taylor HO, Glass JE, Margerum-Leys J. Information and communication technologies in social work. *Adv Soc Work*. 2010;11(2):67-81.
9. Buse DC, Lipton RB. Facilitating communication with patients for improved migraine outcomes. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(3):230-236.
10. Lombardi C, Passalacqua G, Canonica GW. The WEB-based Asthma Control: an intriguing connection or a dangerous hazard? *Asthma Res Pract*. 2015;1(1):15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40733-015-0017-z>
11. Baptist AP, Thompson M, Grossman KS, Mohammed L, Sy A, Sanders GM. Social media, text messaging, and email-preferences of asthma patients between 12 and 40 years old. *J Asthma*. 2011;48(8):824-830. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.608460>
12. Sperber AD. Translation and validation of study instruments for cross-cultural research. *Gastroenterology*. 2004;126 Suppl 1:S124-S128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2003.10.016>
13. Naciones Unidas/CEPAL. [Sitio web]. Estado de la banda ancha en América Latina y el Caribe 2016. Serie Documentos de Proyectos núm. 710; 2016. Disponible en: <http://repositorio.cepal.org/handle/11362/40528>
14. Pew Research Center. [Sitio web]. Smith A. U. S. smartphone use in 2015. [Actualizado 2015 Abr 1]. <http://www.pewinternet.org/2015/04/01/us-smartphone-use-in-2015/>
15. Thakkar J, Kurup R, Laba TL, Santo K, Thiagalingam A, Rodgers A, et al. Mobile telephone text messaging for medication adherence in chronic disease: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(3):340-349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7667>
16. Kaplan WA. Can the ubiquitous power of mobile phones be used to improve health outcomes in developing countries? *Global Health*. 2006;2(1):9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8603-2-9>
17. Chretien KC, Kind T. Social media and clinical care: Ethical, professional, and social implications. 2013;127(13):1413-1421. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128017>
18. Chou W-YS, Hunt YM, Beckjord EB, Moser RP, Hesse BW. Social media use in the United States: Implications for health communication. *J Med Internet Res*. 2009;11(4):e48. DOI: <http://dx.doi.org/10.2196/jmir.1249>
19. Hanson CL, West J, Thackeray R, Barnes MD, Downey J. Understanding and predicting social media use among community health center patients: A cross-sectional survey. *J Med Internet Res*. 2014;16(11):e270. DOI: <http://dx.doi.org/10.2196/jmir.3373>
20. GlobalWebIndex. [Sitio web]. Young K. WhatsApp usage highest in LatAm. GlobalWebIndex. The trends to watch in 2017. Reino Unido: GlobalWebIndex; 2016. <https://blog.globalwebindex.net/chart-of-the-day/whatsapp-usage-highest-in-latam/>



Evaluation of functional capacity by 6-minute walk test in children with asthma

Evaluación de la capacidad funcional mediante prueba de marcha de 6 minutos en niños con asma

Sandra Nora González-Díaz,¹ Alma Belén Partida-Ortega,² Alejandra Macías-Weinmann,¹ Alfredo Arias-Cruz,¹ Gabriela Galindo-Rodríguez,¹ Maricela Hernández-Robles,¹ Jesús Arturo Ibarra-Chávez,² Olga Patricia Monge-Ortega,² Lissette Ramos-Valencia,² Carlos Macouzet-Sánchez²

Abstract

Background: Asthma patients show lower exercise tolerance.

Objective: Assessment of functional capacity in children with asthma.

Methods: Girls and boys from 6 to 17 years old were included in two groups: asthmatic patients and healthy subjects. PSPQ was applied and vital signs, peak expiratory flow and Modified Borg Dyspnea Scale were measured at the beginning and the end of 6MWD.

Results: Participants included 58 subjects, including 32 asthmatic patients, and 55.2 % male subjects. Mean age: 10.6 years \pm 3.1. Asthmatic group: mean distance covered in meters 456.04 \pm 54.05, meters covered by gender 456.31 \pm 48.73 male and 455.74 \pm 61.29 female ($p = 0.28$). Control group: the mean was 468.28 \pm 54.52 meters, meters covered by gender 465.98 \pm 58.04 male, 471.44 \pm 51.95 female ($p = 0.35$). The difference between asthmatic group and control group was 12.24 meters in favor of control group ($p = 0.378$). There was no association between body mass index (BMI) and distance covered ($p = 0.53$), but a Pearson correlation $p = -0.445$. In the male gender, CF was positively associated with self-perception in CAF variables: physical condition, physical attractiveness, strength ($p = 0.04$) and physical self-concept in general ($p = 0.02$).

Conclusions: There was no significant difference in the distance covered between the two groups. The main impact factor was the body mass index with an inverse relation to the distance. Males had better physical self-perception, which is positively associated with CF.

Keywords: 6 minutes' walk test; Functional capacity; Physical self-perception questionnaire

Este artículo debe citarse como: González-Díaz SN, Partida-Ortega AB, Macías-Weinmann A, Arias-Cruz A, Galindo-Rodríguez G, Hernández-Robles M, et al. Evaluación de la capacidad funcional mediante prueba de marcha de 6 minutos en niños con asma. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):415-429

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica. Monterrey, Nuevo León, México

²Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey, Nuevo León, México

Correspondencia: almabelenpartidaortega@yahoo.com.mx

Recibido: 2016-09-03

Aceptado: 2017-11-03

Resumen

Antecedentes: los pacientes con asma muestran menor tolerancia al ejercicio.

Objetivo: evaluar la capacidad funcional en niños con asma.

Métodos: se incluyeron pacientes con asma de 6 a 17 años y un grupo control sano. Se registraron signos vitales, flujometría, escala de disnea y fatiga de Borg antes y después de prueba de marcha de seis minutos; se aplicó el Cuestionario de Auto percepción Física.

Resultados: participaron 58 sujetos, 32 con asma, 55.2 % del sexo masculino. La edad fue de 10.6 años \pm 3.1 años. En el grupo con asma, la distancia media recorrida fue de 456.04 \pm 54.05 m; en los hombres de 456.31 \pm 48.73 m y en las mujeres de 455.74 \pm 61.29 m ($p = 0.28$). En el grupo control, la distancia media fue de 468.28 \pm 54.52 m; en niños de 465.98 \pm 58.04 m y en las niñas de 471.44 \pm 51.95 m ($p = 0.35$). La diferencia entre los grupos con asma y control fue de 12.24 m, a favor del control ($p = 0.378$). No hubo asociación entre el índice de masa corporal y la distancia recorrida ($p = 0.53$). En el sexo masculino, la capacidad funcional se asoció positivamente con la condición física, atractivo físico, fuerza ($p = 0.04$) y autoconcepto físico en general ($p = 0.02$) del Cuestionario.

Conclusiones: no hubo diferencia significativa entre los grupos en la distancia recorrida. El principal factor de impacto fue el índice de masa corporal, con una relación inversa a la distancia recorrida. El sexo masculino tuvo mejor auto percepción física, asociada positivamente con la capacidad funcional.

Palabras clave: Prueba de marcha de seis minutos; Capacidad funcional; Cuestionario de auto percepción física

Abreviaturas y siglas

A, atractivo físico

ACT, test de control de asma

AFG, autoconcepto físico general

AG, autoconcepto general

ATS, Sociedad Americana del Tórax

CAF, cuestionario de auto percepción física

CF, capacidad funcional

CoF, condición física

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

F, fuerza

FC, frecuencia cardiaca

FEM, flujo espiratorio máximo

HF, habilidad física

IMC, índice de masa corporal

Imp, latidos por minuto

SatO₂, saturación arterial de oxígeno

TAM, tensión arterial media

TM6M, test de marcha de seis minutos

Antecedentes

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. La etiología del asma es compleja y multifactorial,¹ involucra la interacción entre factores genéticos y estímulos ambientales.² La definición de la enfermedad se dificulta debido a que no existe un instrumento individual para identificar el asma.³ La evidencia indica que el ejercicio aeróbico mejora la condición aeróbica en niños y adolescentes con asma.⁴

La obesidad desencadena un círculo vicioso y junto con el proceso de la enfermedad provoca intolerancia al ejercicio,⁵ que resulta en incremento de la prevalencia de obesidad.⁶

La limitación en las pruebas aeróbicas aumenta el riesgo de desarrollar obesidad en niños con peso normal, al igual que existe una asociación potencial con la instauración de factores de riesgo cardiovascular,⁷ ya que los precursores para las enfermedades cardiovasculares en etapas avanzadas de la vida tienen origen en la niñez y adolescencia.⁸

La capacidad funcional describe la capacidad fisiológica que sustenta la ejecución de tareas físicas que demandan intervención del sistema cardiorrespiratorio.⁹

La prueba de marcha de seis minutos (TM6M) es la prueba simple de ejercicio más utilizada; es una prueba funcional submáxima que se utiliza para re-

flejar y evaluar la capacidad física. La TM6M es útil, económica y fácil de aplicar en niños.¹⁰

La reproducibilidad de la TM6M (variación de 8 %) parece ser mejor que la reproducibilidad del volumen espiratorio forzado en el primer segundo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹¹

Falta experiencia clínica documentada sobre la aplicación de estas pruebas en individuos con asma.¹² Pedrolongo *et al.* encontraron resultados consistentes con los de otros estudios que mostraban que la sensación de disnea es uno de los principales factores que limita la actividad física en pacientes con asma.¹³

La fuerza muscular y la resistencia periférica disminuyen en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, lo que parece contribuir a la intolerancia al ejercicio,¹⁴ además del mal asesoramiento médico o influencia de la familia.¹⁵ Por lo tanto, la actividad física puede ser útil en el tratamiento del asma, al mejorar los síntomas del asma, la función pulmonar y la salud mental.¹⁶ En niños con asma el entrenamiento aeróbico debe ser personalizado.¹⁷

Prueba de marcha de seis minutos

Esta prueba mide la distancia que un paciente puede caminar de manera rápida en una superficie plana y dura en un periodo de seis minutos. Ya que la mayoría de las actividades de la vida diaria se realiza a niveles submáximos de esfuerzo, el TM6M puede reflejar mejor el nivel de ejercicio funcional para las actividades físicas diarias. En 2002, la Sociedad Americana del Tórax (ATS) publicó una recomendación oficial que establece las pautas para su aplicación.²

Estandarizar se refiere de manera específica a determinar los valores normales esperados en metros recorridos durante la TM6M. En adultos existen varias ecuaciones de referencia para calcular los valores de normalidad del TM6M, los cuales pueden tener una variabilidad de hasta 30 %. En la actualidad, algunas de las ecuaciones más utilizadas son las propuestas por Enright, Troosters y Gibbons. En Chile, Escobar *et al.* propusieron valores esperados de distancia caminada en población pediátrica.¹⁸ A partir del estudio de 294 niños entre seis y 14 años se obtuvieron valores según sexo, edad y talla. En China, Li *et al.* estandarizaron valores en niños sanos

y consideraron la talla como el factor determinante para establecer la distancia caminada esperada.¹⁹

El estudio más reciente en población mexicana de pacientes pediátricos sanos podría tomarse como referencia, sin embargo, es el propósito de este estudio hacer notar la diferencia entre un grupo de individuos sanos y los pacientes con asma.²⁰

Cuestionario de Autoconcepto Físico

El autoconcepto físico general se entiende como la opinión y las sensaciones positivas (felicidad, satisfacción, orgullo y confianza) en el aspecto físico.

La práctica frecuente de cualquier actividad física se relaciona con puntuaciones altas en el Cuestionario de Autoconcepto Físico General.²¹ Este cuestionario se encuentra para uso libre, se compone de cuatro primeras subescalas, que de forma específica exploran las dimensiones del autoconcepto físico. Se distinguen seis factores, cuatro de ellos representan dimensiones del autoconcepto físico: habilidad física (HF), condición física (CoF), atractivo físico (AF) y fuerza (F), y dos medidas complementarias: autoconcepto físico general (AFG) y autoconcepto general (AG). Se contesta mediante una escala del 1 al 5, donde 1 es un grado de desacuerdo alto con lo que dicta el reactivo y 5 muy de acuerdo.²¹

La gravedad del asma no es una característica estática y puede modificarse a lo largo de meses o años.²² Las personas con asma pueden mostrar una menor tolerancia al ejercicio debido al empeoramiento de los síntomas del asma durante el ejercicio o por la falta de condición física. En niños y adolescentes, la actividad física es parte importante de un estilo de vida saludable y rutina diaria y se considera un componente fundamental en el tratamiento general del asma.²³

Existen diversos factores que limitan el rendimiento físico en jóvenes con asma, como la obstrucción basal del tracto respiratorio y la resistencia al flujo aéreo, además de la mala condición física o mala información que altera la percepción de los beneficios de la actividad física.²⁴

El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad funcional mediante la prueba de la marcha de seis minutos en pacientes pediátricos con asma y compararlos con sujetos pediátricos sin asma; además de comparar esta capacidad funcional con el nivel y control del asma, la limitación del flujo aéreo, el índice de masa corporal (IMC) y el autoconcepto físico.

Métodos

Se trata de un estudio descriptivo, comparativo, observacional y transversal.

Población de estudio

Pacientes de uno u otro sexo, de 6 a 17 años que acudieron al Centro Regional de Alergia e Inmunoología Clínica del Hospital Universitario de Monterrey, Nuevo León, México, con diagnóstico de asma controlada o parcialmente controlada según los criterios e GINA 2016, y un grupo control del mismo rango de edad de sujetos sin asma que acompañaban a los pacientes o acudían a la Consulta Externa de Pediatría a control de niño sano.

Recolección de datos

- *Medidas antropométricas.* En cada niño se midió peso y talla, mediante báscula con estadímetro fijo marca Torino®. Se realizó la medición de talla sin calzado, en posición de bipedestación, los brazos al lado del cuerpo; la posición de la cabeza en plano horizontal de Frankfort, con cabeza, hombros, escapulas, glúteos y talones en contacto con la pared de la báscula. El peso se obtuvo con el niño vestido solo con una bata, en posición bípeda en el centro de la plataforma de la báscula, con ambos brazos a los costados del cuerpo y la cabeza en plano horizontal, con la mirada hacia el frente.
- *Índice de masa corporal.* Se calculó el IMC (peso en kg/talla en m²). Se definió obesidad como IMC \geq percentil 95 para edad y sexo, y eutrofia entre percentil 10 y 84. Se usaron como referencia las curvas de crecimiento del Centro de Control de Enfermedades del año 2010.
- *Protocolo de medición de la TM6M.* El paciente debía ir en compañía del examinador, quien previamente informó las características de la prueba. En condiciones basales se tomaron los signos vitales (frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno en reposo) y se registró el grado de disnea y de fatiga de las extremidades inferiores, según la escala de Borg modificada. Antes de comenzar la caminata, se recordó al paciente la idea de recorrer la mayor distancia posible en seis minutos.

Una vez situados en uno de los extremos del trayecto, se dio la señal verbal de empezar a caminar

(1, 2, 3, comience) y se inició el cronometraje. El incentivo verbal durante la prueba se realizó cada minuto, utilizando solo las frases siguientes y evitando estímulos gestuales:

- Primer minuto: “lo está haciendo muy bien, faltan 5 minutos para finalizar”.
- Segundo minuto: “perfecto, continúe así, faltan 4 minutos”.
- Tercer minuto: “está en la mitad del tiempo de la prueba, lo está haciendo muy bien”.
- Cuarto minuto: “perfecto, continúe así, faltan 2 minutos”.
- Quinto minuto: “lo está haciendo muy bien, falta 1 minuto para acabar la prueba”.
- Quince segundos antes de terminar la prueba se recuerda al paciente que se deberá detener con la indicación de “pare”.
- Sexto minuto: “pare, la prueba ha finalizado”.

Cada minuto se registra el pulso y la saturación de oxígeno, único momento en que el examinador podrá situarse junto al paciente. Deberá prestarse especial atención en no interferir la marcha durante la obtención de estas variables. La prueba continúa mientras el paciente presente una $\text{SatO}_2 \geq 85\%$ y se encuentre asintomático, siempre bajo el criterio del examinador.

Una vez que el paciente se detuvo, el examinador se acercará para registrar, lo antes posible, los datos finales de la prueba: SatO_2 , pulso, grado de disnea y fatiga de extremidades inferiores según la escala de Borg modificada.

Se registró el número de vueltas completas realizadas y la distancia recorrida en el último tramo hasta el punto donde se detuvo. Se contabilizará el número total de metros recorridos. Si por alguna razón el paciente se detiene durante la prueba, el examinador deberá asistirlo. No se suspenderá el cronometraje mientras el paciente haga la pausa y deberán registrarse el número, el tiempo total de la parada y las razones de las pausas realizadas. En caso de que el paciente o el examinador decidan suspender la prueba, se registrará la razón, el tiempo transcurrido desde el inicio de la marcha y la distancia recorrida hasta ese momento.

Sensación subjetiva de esfuerzo por Escala de Borg modificada

La Escala de Borg es una escala visual análoga estandarizada y validada en español, que permite eva-

luar de forma gráfica la percepción subjetiva de la dificultad respiratoria o del esfuerzo físico ejercido, la cual está constituida en un rango de 0 a 10.

La escala determina la intensidad de la disnea y el cansancio de los miembros inferiores, tiene agregado al número una expresión escrita que ayuda a categorizar la sensación de la disnea del sujeto al que se le realiza la prueba: 0 = sin disnea; 0.5 = muy muy leve; 1 = muy leve; 2 = leve; 3 = moderada; 4 = algo grave; 5, 6 = grave; 7, 8 y 9 = muy grave; 10 = máxima. En cuanto a la fatiga: 0 = nada de cansado; 1 y 2 = un poco cansado; 3, 4 y 5 = me voy cansando; 5 y 6 cansado; 7 y 8 = muy cansado; 9 y 10 = muy, muy cansado. El resultado se registra y se codifica. El intervalo entre los rangos de la escala aumenta de manera progresiva, el número 10 manifiesta la mayor percepción de la disnea (del esfuerzo). La escala de Borg está validada para usarse en niños.

Encuesta de autopercepción física

Se distinguen seis factores, cuatro de ellos representan dimensiones del autoconcepto físico como habilidad física (HF), condición física (CoF), atractivo físico (AF) y fuerza (F), y dos medidas complementarias: autoconcepto físico general (AFG) y autoconcepto general (AG). Se contesta mediante una escala del 1 al 5, donde 1 es un grado de desacuerdo alto con lo que indica el reactivo y 5 muy de acuerdo. Esta escala se diseñó para individuos a partir de los 12 años.

Tamaño de la muestra

Utilizando una fórmula para prueba de hipótesis y diferencia de dos proporciones, con un valor $Z\alpha$ de 1.96 con nivel de significación de 95 % para dos co-

las y un valor $Z\beta$ de 0.84 con una potencia de 80 %, esperando una diferencia de 30 % entre los grupos, se obtuvo una muestra de 29 participantes por grupo.

Análisis estadístico

Los datos se recolectaron por medio de la hoja de recolección de datos del TM6M. La captura de datos se realizó en el programa Excel y el análisis estadístico se hizo con el programa automatizado SPSS versión 23.0.

- Variables cualitativas: frecuencias y porcentajes
- Variables cuantitativas: se analizó la distribución (paramétrica contra no paramétrica), mediante la revisión de la asimetría y curtosis. De acuerdo con esto, según correspondiera con medias (y desviación estándar) o medianas (y rangos intercuartílicos).

Resultados

Participaron 58 niños, de los cuales 55.2 % fueron niños y 44.8 % niñas. Se incluyeron 32 pacientes en el grupo con asma y 26 sujetos sanos en el grupo control. La media de la edad fue de 10.6 años \pm 3.1, peso 43.6 kg \pm 16.1 y talla 1.46 m \pm 15 cm.

En cuanto al índice de masa corporal (IMC), valorado en percentiles de acuerdo con la propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el grupo de estudio encontramos 42 sujetos con peso normal o eutróficos (72 %), 14 sujetos con obesidad (24 %) y 2 con sobrepeso (3.4 %).

La distribución de acuerdo con el IMC en los 32 sujetos del sexo masculino fue la siguiente: 24 (75 %) eutróficos, siete (21.9 %) con obesidad y uno (3.1 %) con sobrepeso. Entre las 26 niñas encontramos 18 (69.2 %) eutróficas, siete (26.9 %) con obesidad y una (3.8 %) con sobrepeso (Figura 1).

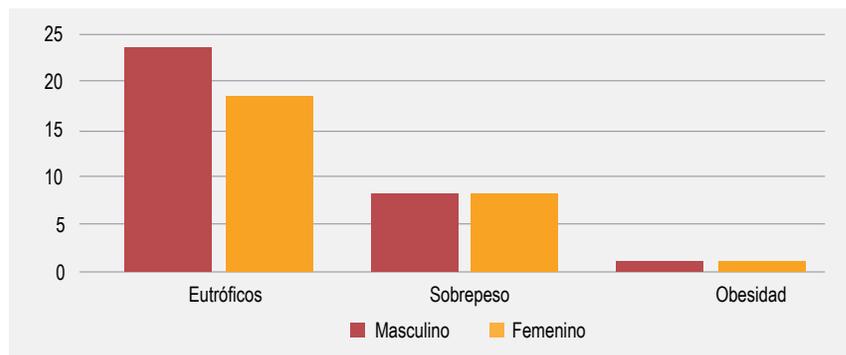


Figura 1. Índice de masa corporal de acuerdo con el sexo.

En cuanto al IMC y el diagnóstico de asma según la clasificación de la OMS, para el grupo con asma del sexo masculino se encontró que 14 (82.4 %) eran eutróficos, tres (17.6 %) con obesidad y ninguno con sobrepeso; del mismo sexo y sin diagnóstico de asma se encontró que 10 (66.7 %) eran eutróficos, cuatro (26.7 %) con obesidad y uno (6.7 %) con sobrepeso.

En el grupo de asma y sexo femenino, 10 (66.7 %) se consideraron eutróficas, cinco pacientes (33.3 %) con obesidad, ninguna con sobrepeso. En el grupo control y del mismo sexo se encontraron ocho (72.7 %) eutróficas, dos (18.2 %) con obesidad y una (9.1 %) con sobrepeso (Cuadro 1).

Evaluación del grupo de pacientes pediátricos con asma y el grupo control

Del sexo masculino participaron 17 pacientes con asma y 15 sujetos en el grupo control, que representaron 53.1 y 46.9 %, respectivamente. Del sexo femenino se reclutaron 15 pacientes con asma y 11 del grupo control, que representaron 57.7 y 42.3 %, respectivamente.

A los 32 pacientes con asma se les realizó la prueba de control de asma (ACT); sus resultados fueron los siguientes: 23 pacientes (71.8 %) controlados y nueve (28.1 %) parcialmente controlados (Figura 2).

De los 32 pacientes con asma, 17 (53.1 %) estaban en tratamiento con corticosteroide inhalado con dosis baja a media según los rangos para la edad y el resto (46.8 %) no tenía tratamiento con esteroide inhalado al momento de la evaluación.

Prueba de marcha de seis minutos

La media de la frecuencia cardiaca (FC) previa a la realización de la prueba fue 92 latidos por minuto (lpm) \pm 15 (93 \pm 13 en niños y 91 \pm 17 en niñas) y la tensión arterial media (TAM) fue de 74.8 \pm 6.7 mm Hg (73.8 \pm 6.5 en niños y 76 \pm 6.8 en niñas).

La media de la FC posterior a la realización de la prueba fue de 116 \pm 16 lpm (114.6 \pm 13.7 en niños y 118 \pm 18.6 en el femenino) y la TAM fue 76.8 \pm 7.5 mm Hg (76 \pm 7.7 en niños y 77.6 \pm 7.3 en el femenino). Ninguno de los pacientes superó su FC máxima calculada.

Cuadro 1. Estado nutricional por grupo de estudio y SEXO

Sexo	Frecuencia	IMC OMS	n	%
Masculino	Asma	Eutrófico	14	82.4
		Sobrepeso	0	0
		Obesidad	3	17.6
		Total	17	100.0
	No asma	Eutrófico	10	66.7
		Obesidad	4	26.7
		Sobrepeso	1	6.7
		Total	15	100.0
Femenino	Asma	Eutrófico	10	66.7
		Obesidad	5	33.3
		Total	15	100.0
	No asma	Eutrófico	8	72.7
		Obesidad	2	18.2
		Sobrepeso	1	9.1
		Total	11	100.0

Se obtuvieron los siguientes valores antes de la prueba de marcha: SatO₂ 97.6 ± 1.4 % (97.7 ± 1.2 en niños y 97.5 ± 1.7 en niñas). Después de la prueba de marcha se encontraron los siguientes valores: SatO₂ 97.3 ± 1.8 % (97.5 ± 1.5 en niños y 97.1 ± 2.1 en el femenino).

Cambios en el flujo espiratorio máximo (FEM)
Se obtuvieron los siguientes valores antes de la prueba de marcha: FEM 83 ± 12.55 % (82.6 ± 14.5 en niños y 83.6 ± 9.7 en niñas).

Después de la prueba de marcha se encontraron los siguientes valores: FEM 85.6 % ± 11.3 (85.5 ± 12 en niños y 77.6 ± 7.3 en niñas).

En cuanto al FEM antes y después de la prueba, se encontró que el FEM posterior a la marcha tuvo un ligero incremento, lo que se representa con una correlación de Pearson de 0.000, estadísticamente significativa (Figura 3).

Se comparó el cambio del FEM y la SatO₂ antes y después de la prueba mediante la t de Student para muestras relacionadas, donde se obtuvo una p = 0.012 para el FEM, sin significación clínica y una p = 0.278 para la SatO₂; ambas obtuvieron una correlación de Pearson de 0.816 (Cuadro 2).

Capacidad funcional con el TM6M

La distancia recorrida en metros fue 461.5 ± 54.1 para el grupo en general (460.8 ± 52.6 en niños y 462.3 ± 57 en niñas). Se describe la distancia recorrida en metros de acuerdo con el sexo y el grupo de edad.

Distancia en metros recorridos (capacidad funcional) de acuerdo con diagnóstico y sexo

De acuerdo con el diagnóstico, el grupo con asma recorrió una distancia media de 456.04 ± 54.05 m; para el grupo control (sujetos sanos) la media fue 468.28 ± 54.52 m. La diferencia entre el grupo con asma y el grupo control (sujetos sanos) fue de 12.24 m, a favor del grupo control, con una χ^2 p = 0.378, sin significación estadística.

De acuerdo con el grupo de diagnóstico y su sexo se obtuvo lo siguiente: para el masculino, el grupo con asma tuvo una distancia media de 456.31 ± 48.729 m recorridos, para el grupo control la media fue de 465.98 ± 58.036 m, con una χ^2 p = 0.396. Las niñas con asma obtuvieron una media de 455.74 ± 61.288 m recorridos y las niñas control 471.43 ± 51.953 m, con una χ^2 p = 0.466.

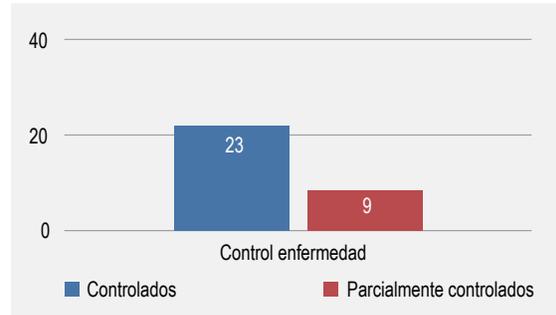


Figura 2. Control del asma.

Al comparar la distancia recorrida entre ambos sexos con diagnóstico de asma se encontró una χ^2 p = 0.280. Al comparar la distancia recorrida entre ambos sexos del grupo control se encontró una χ^2 p = 0.346 (Cuadros 3 y 4 y Figura 4).

Distancia en metros recorridos de acuerdo con el control de la enfermedad y el sexo

De acuerdo con el control de la enfermedad, se obtuvo lo siguiente para los niños: se identificaron 13 como controlados con una distancia de 445.72 ± 41.304 m recorridos, los cuatro pacientes parcialmente controlados tuvieron una media de metros recorridos de 490.75 ± 61.419 y los 15 pacientes del grupo control 465.98 ± 58.036 m. En las niñas se identificaron 10 controladas con una distancia media de 470.31 ± 50.759 m recorridos, en las parcialmente controla-

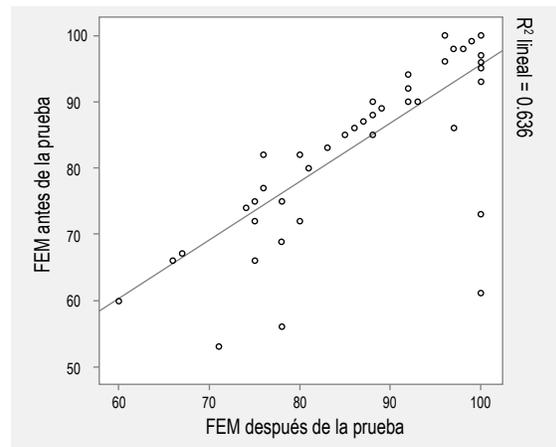


Figura 3. FEM antes y después de la prueba

Cuadro 2. Datos generales de TM6M

Variable	Total	Masculino	Femenino
FC pre (lpm)	92 ± 15	93 ± 13	91 ± 17
FC post (lpm)	116 ± 16	114.6 ± 13.7	118 ± 18.6
TAM pre (mm Hg)	74.8 ± 6.7	73.8 ± 6.5	76 ± 6.8
TAM pos (mm Hg)	76.8 ± 7.5	76 ± 7.7	77.6 ± 7.3
SatO ₂ pre (%)	97.6 ± 1.4	97.7 ± 1.2	97.5 ± 1.7
SatO ₂ pos (%)	97.3 ± 1.8	97.5 ± 1.5	97.1 ± 2.1
FEM pre (%)	83 ± 12.5	82.6 ± 14.5	83.6 ± 9.7
FEM pos (%)	85.6 ± 11.3	85.5 ± 12	77.6 ± 7.3
Disnea Borg pre	0.034 ± 0.2626	0 ± 0	0.077 ± 0.3922
Disnea Borg pos	1.043 ± 1.6391	0.92 ± 1.4375	1.192 ± 1.8766
Fatiga Borg pre	0.28 ± 1.240	0.34 ± 1.428	0.19 ± 0.981
Fatiga Borg pos	1.72 ± 2.441	1.53 ± 2.170	1.96 ± 2.764
Metros recorridos TM6M	461.5 ± 54.1	460.8 ± 52.6	462.3 ± 57

** pre, previo a la prueba de marcha de seis minutos; pos, posterior a la prueba de marcha de seis minutos; FC, frecuencia cardiaca; lpm, latidos por minuto; TAM, tensión arterial media (mm Hg); SatO₂, saturación del oxígeno, FEM, flujometría; TM6M, prueba de marcha de seis minutos

das se encontraron cinco con una distancia de 426.6 ± 75.877 m recorridos y para el grupo control de 471.43 ± 51.953 m (Figura 5).

Capacidad funcional y FEM

Respecto a la correlación de la capacidad funcional con el FEM, después de la prueba se obtuvo una de χ^2 p = 0.955.

Capacidad funcional y diagnóstico de asma.

Respecto a la correlación de la capacidad funcional de los pacientes con o sin diagnóstico de asma se obtuvo una prueba exacta de Fisher de p = 0.230.

Al correlacionar la capacidad funcional con el control del asma se obtuvo una χ^2 de p = 0.374, sin significación estadística.

Rangos de capacidad funcional de acuerdo con los valores de Geiger *et al.* e IMC

De acuerdo con los valores reportados por Geiger *et al.* se establecieron los rangos de bajo, normal y elevado para la capacidad funcional, 34 sujetos

(58.6 %) tuvieron un rango bajo, 24 sujetos (41.4 %) tuvieron un rango normal y ningún sujeto estuvo en el rango elevado.

En la correlación de los rangos de la capacidad funcional con el IMC se obtuvo una χ^2 de p = 0.531, pero con una correlación de Pearson de p = -0.445. (Cuadro 5 y Figura 6)

Escala de disnea de Borg

Se evaluó la escala de disnea de Borg previo al TM6M: se encontraron 57 (98.3 %) pacientes sin disnea y uno con disnea leve (1.7 %), sin significación estadística. Con la misma escala de disnea de Borg posterior al TM6M se encontraron 30 pacientes sin disnea (51.7 %), uno con disnea muy muy leve (1.7 %), 11 (19 %) con muy leve, 10 (17.2 %) con leve, dos (3.4 %) con moderada, uno (1.7 %) con algo grave, 2 (3.4 %) con grave y uno (1.7 %) con muy grave; sin necesidad de oxígeno suplementario en ningún caso. En 100 % de los pacientes hubo mejoría de la sensación de disnea con reposo por 5 minutos; no se evidenció descenso en la saturación de oxígeno < 90 %.

Cuadro 3. Metros recorridos TM6M

Edad	No.	Total			Masculinos			Femeninos		
		Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo
6	3	457.000	435.0	540.0	498.500	457.0	540.0	435.000	435.0	435.0
7	5	510.000	375.0	565.0	499.000	499.0	499.0	514.150	375.0	565.0
8	10	448.000	383.0	514.0	450.000	383.0	514.0	408.000	405.0	480.0
9	8	486.000	357.0	525.0	486.000	365.7	525.0	439.500	357.0	522.0
10	6	434.000	360.0	525.0	449.5	360.0	525.0	412.500	390.0	435.0
11	4	423.900	406.0	495.0	458.400	421.8	495.0	416.000	406.0	426.0
12	6	471.500	406.0	540.0	463.000	406.0	540.0	480.000	450.0	487.0
13	5	450.000	423.0	585.0	466.000	450.0	585.0	430.500	423.0	438.0
14	2	501.850	450.0	553.7	ns	ns	ns	501.850	450.0	553.7
15	4	471.150	395.0	555.0	450.000	450.0	450.0	484.400	457.5	555.0
16	2	486.500	450.0	523.0	450.000	450.00	523.0	523.000	523.0	523.0
17	3	450.000	403.0	487.5	426.500	403.0	450.0	487.500	487.5	487.5

ns, no se incluyeron sujetos en ese grupo

Escala de disnea de Borg y CF

Respecto a la comparación de la capacidad funcional con la disnea después de la prueba se obtuvo una $\chi^2 p = 0.181$, sin significación estadística.

Escala de disnea de Borg y FEM

Al comparar la sensación de disnea después de la prueba y el FEM no se encontró significación estadística, con una χ^2 de $p = 0.467$.

Escala de disnea de Borg y SatO₂

Al comparar la sensación de disnea después de la prueba y la SatO₂ no se encontró significación estadística, con una χ^2 de $p = 0.989$.

Escala de fatiga de Borg

Se aplicó la escala de fatiga de Borg a todos los sujetos del estudio antes del TM6M: 53 sujetos (91.4 %) se evaluaron como nada cansados, tres (5.2 %) como un poco cansados, uno (1.7 %) como cansado y uno (1.7 %) como muy cansado. Poste-

rior al TM6M se encontró que 28 sujetos (48.3 %) no presentaron cansancio, siete (12.1 %) un poco cansados, 11 (19 %) un poco cansados, dos (3.4 %) expresaron que se iban cansando, siete (12 %) cansados, dos (3.4 %) muy cansados y uno (1.7 %) muy cansado.

Escala de fatiga de Borg y CF

Respecto a la comparación de la capacidad funcional con la fatiga después de la prueba se obtuvo una $\chi^2 p = 0.353$, sin significación estadística.

Escala de fatiga de Borg y FEM

Respecto a la comparación del flujo espiratorio máximo con la fatiga después de la prueba se obtuvo una $\chi^2 p = 0.798$, sin significación estadística.

Escala de fatiga de Borg y SatO₂

Respecto a la comparación de la saturación arterial de oxígeno con la fatiga después de la prueba se obtuvo una $\chi^2 p = 0.884$, sin significación estadística.

Cuadro 4. Metros recorridos en distintos estudios

Edad (años)	Sexo	Escobar <i>et al.</i> (Chile, 2001) (media ± DE)	Gatica <i>et al.</i> (Chile, 2001) (media ± DE)	Geiger <i>et al.</i> (Austria, 2006) (media ± DE)	Pacheco <i>et al.</i> (Ciudad de México, 2013) (media ± DE)	Nuestro estudio (México, Monterrey, 2016) (media ± DE)
6-8	Femenino	652.8 ± 62.1	561.9 ± 40.3	578.3 ± 69.2	492.57 ± 66.8	452.69 ± 82.3
	Masculino	650.1 ± 63.9	588.9 ± 52	584.0 ± 56.1	474.6 ± 67.2	481.762 ± 62.8
9-11	Femenino	722.9 ± 55	599.0 ± 46.4	655.8 ± 56.7	523.8 ± 58.4	384.3 ± 68.6
	Masculino	722.4 ± 62.8	613.7 ± 52.6	667.3 ± 61.6	367.9 ± 68.6	301.48 ± 56.7
12-14	Femenino	737.2 ± 57.1	634.4 ± 40	657.6 ± 50.8	526.16 ± 47.16	468.22 ± 52.6
	Masculino	809.9 ± 77	660.1 ± 51.1	701.1 ± 74.7	461.89 ± 65.89	455 ± 57.1
15-17	Femenino			727.6 ± 61.2		503.2 ± 47.3
	Masculino			660.9 ± 49.5		445.79 ± 50.4

Cuestionario de autopercepción física (CAF)

El cuestionario de autopercepción física se aplicó a todos los sujetos, pero solo se tomó en cuenta en los mayores de 12 años, ya que no se encuentra aún validado para individuos de menor edad.

Al analizar la capacidad funcional con el CAF con cada una de las variables que evalúa, se obtuvo en todas ellas una concordancia kappa < 0.5.

- Al comparar la capacidad funcional con la variable habilidad deportiva (HD) se obtuvo una χ^2 de $p = 0.723$ ($p = 0.044$ en niños, $p = 0.136$ en niñas).

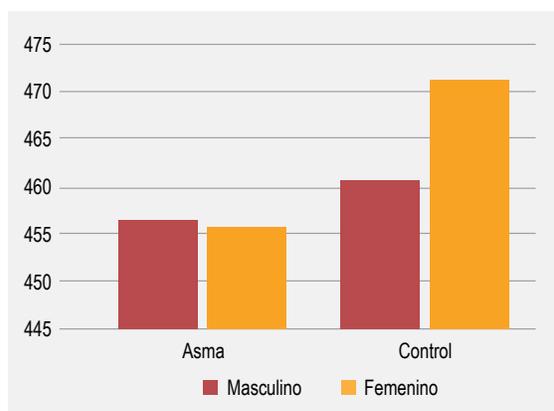


Figura 4. Metros recorridos. Grupo con asma versus control.

- Al comparar capacidad funcional con la variable condición física (CoF) se obtuvo una χ^2 de $p = 0.683$ ($p = 0.044$ en niños, $p = 0.569$ en niñas).
- Al comparar capacidad funcional con la variable atractivo físico (AF) se obtuvo una χ^2 de $p = 0.354$ ($p = 0.044$ en niños, $p = 0.525$ en niñas).
- Al comparar la capacidad funcional con la variable fuerza (F) se obtuvo una χ^2 de $p = 0.326$ ($p = 0.282$ en niños, $p = 0.432$ en niñas).
- Al comparar capacidad funcional con la variable autoconcepto físico general (AFG) se obtuvo una χ^2 de $p = 0.549$ ($p = 0.172$ en niños, $p = 0.238$ en niñas).
- Al comparar capacidad funcional con la variable autoconcepto general (AG) se obtuvo una χ^2 de $p = 0.114$ ($p = 0.018$ en niños, $p = 0.699$ en niñas).

Discusión

Los individuos con asma tienden a tener menor tolerancia al ejercicio en comparación con los sujetos saludables, debido a condiciones limitantes como la disminución en la práctica de la actividad física regular, por diversos factores como obstrucción de la vía aérea, broncoespasmo inducido por ejercicio y aumento de la sensación de disnea, así como factores psicosociales, familiares y escolares, que determinan la interrupción de la actividad física y conducen a un estilo de vida sedentario.²⁵

Las principales utilidades de la prueba de marcha de seis minutos es medir la respuesta a intervenciones médicas en pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca grave y valorar el estado funcional de los pacientes; también sirve como predictor de morbilidad y mortalidad, en especial en enfermedades cardiorrespiratorias.²⁶

Es indispensable estandarizar este método en población mexicana sana, para tener parámetros de referencia fiables que puedan aplicarse desde la edad pediátrica.

Debido a las diferencias importantes entre la distancia recorrida entre hombres y mujeres de algunas otras poblaciones, se realizaron ecuaciones predictivas de la distancia que debería caminarsse de acuerdo con el grupo etario y el sexo. Existen las ecuaciones de Priesnitz (Brasil), Geiger (Austria) y Li (China), así como las de Escobar y Gatica (Chile), donde se evaluaron cohortes más grandes de pacientes sanos. Debido al tamaño de la muestra, en nuestro estudio nos referimos a la capacidad funcional como la distancia total recorrida (metros recorridos) y comparamos nuestros resultados con otras poblaciones reportadas en la literatura y no con ecuaciones predictivas de distancia.

En Chile, Escobar *et al.* propusieron valores esperados para la distancia total caminada en población pediátrica. Se estudiaron 294 niños entre seis y 14 años y se obtuvieron valores según el sexo, la edad y la talla. En China, Li *et al.* estandarizaron

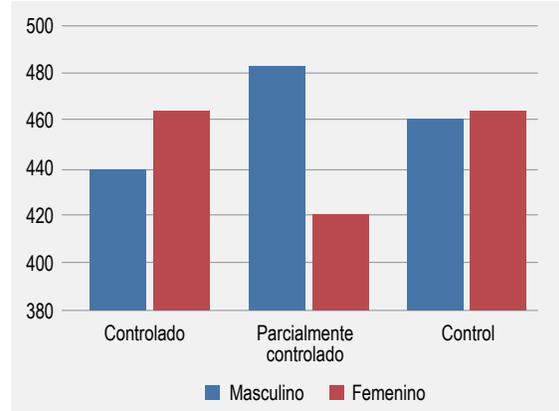


Figura 5. Metros recorridos en el grupo en control del asma *versus* grupo control.

valores en niños sanos, considerando la talla como factor determinante para establecer la distancia caminada esperada.¹⁹ Sin embargo, no fue posible comparar nuestros resultados con los suyos ya que no fueron semejantes en cuanto a la altura y la distancia recorrida; los valores más bajos fueron en nuestra población.

En Austria, Geiger *et al.* con una muestra de estudio de 208 niños y 248 niñas de tres a 18 años concluyeron que el TM6M es un método sencillo y de bajo costo para evaluar la capacidad funcional al ejercicio en niños, incluso de corta edad, y que po-

Cuadro 5. Rango de capacidad funcional *versus* IMC

			Capacidad funcional/rango*		Total
			Bajo	Normal	
Rangos de IMC	Eutrófico	Recuento	23	19	42
		% dentro de rangos	54.8	45.2	100.0
	Obesidad	Recuento	10	4	14
		% dentro de rangos	71.4	28.6	100.0
	Sobrepeso	Recuento	1	1	2
		% dentro de rangos	50.0	50.0	100.0
Total	Recuento	34	24	58	
	% dentro de rangos	58.6	41.4	100.0	

* Rangos obtenidos al compararlos con los valores de Geiger *et al.*

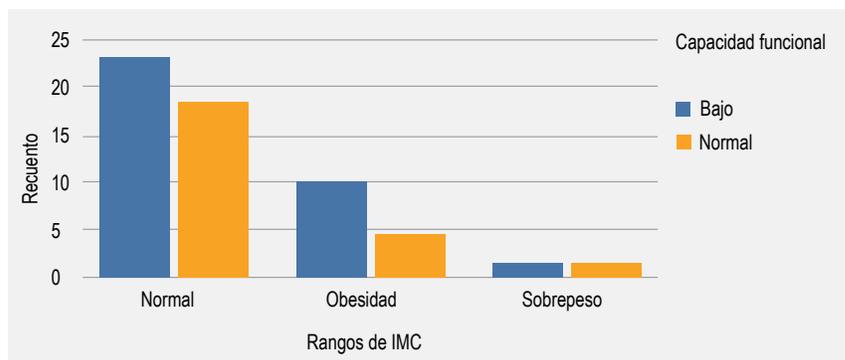


Figura 6. Rango de la capacidad funcional comparado con los valores de Geiger *et al.* versus IMC.

dría ser de valor cuando se realizan investigaciones comparables con otras poblaciones.

El estudio más reciente en población mexicana de pacientes pediátricos sanos es el de Pacheco *et al.*, el cual incluyó 166 pacientes entre 6 y 12 años, en el que se encontró que se necesita una población mayor para realizar la asociación de la distancia recorrida según la talla y poder, para equipararla con otros trabajos. Es el único estudio con las características somatométricas de nuestra población,²⁰ pero con la limitante de que su grupo de estudio no incluyó el mismo rango de edad que nosotros, por lo que se decidió comparar con el grupo de Geiger *et al.*, similar en edad al nuestro, por lo que se establecieron rangos de referencia bajo, normal o elevado para la capacidad funcional medida en metros recorridos.

Fue un hallazgo interesante que nuestros resultados fueran comparables con los reportados por Geiger *et al.*, en Austria, debido a que nuestras características antropométricas difieren. Al buscar un factor común, encontramos que la altitud pudiera ser una variable que modifica los resultados de la distancia recorrida. En una altitud elevada cualquier incremento de la ventilación producido por el bajo contenido de oxígeno en el aire respirado inducirá disminución de la presión de CO₂, lo que origina alcalosis y se opone a la ventilación.²⁷

Por tanto, analizamos la altitud de cada lugar reportado y encontramos que la ciudad de Dornbirn (Austria) tiene una altitud de 437 metros sobre el nivel del mar y nuestra ciudad, Monterrey, tiene una altura de 540 metros. Las altitudes en otros estudios fueron las siguientes: Hong Kong, 554 m (Li *et al.*); Santiago de Chile, 520 m (Gatica *et al.*); Macul, Chile, 636 m (Escobar *et al.*); Ciudad de Mexico,

2250 m (Pachecho *et al.*). Debido a estos resultados contradictorios no podemos concluir que la altitud deba tomarse en cuenta como variable proporcional al rendimiento aeróbico.

Cabe señalar que se encontró un sesgo en la realización de esta prueba, ya que pese al esfuerzo del examinador por corregir la técnica del FEM, se detectó mala técnica en por lo menos 29 de los 58 pacientes, lo que representa 50 % de la población. Pese a esto, no hubo valores menores a 65 %, lo que indica que no había obstrucción del flujo espiratorio medido mediante flujometría en los participantes.

En cuanto a la flujometría antes y después del T6M6, se observó una correlación estadísticamente significativa en el FEM posterior a la prueba, aunque sin significación clínica; podría considerarse como un resultado paradójico debido a que se esperaba un descenso debido a la actividad física y la posibilidad de obstrucción en la vía aérea, sobre todo en los pacientes con asma. Creemos que esto pudiera ser por la liberación de catecolaminas por la actividad física, que se sabe pueden incrementar la frecuencia y la contractilidad cardíaca, así como inducir broncodilatación, y que pudiera traducirse en mejoría del esfuerzo espiratorio. Otra variable que se considera que pudo incrementar el resultado del FEM posprueba es un posible cambio en la motivación del paciente al concluir el estudio y sentirse satisfecho consigo mismo.

No se documentó limitación del flujo aéreo y no se encontró correlación estadísticamente significativa para las variables de capacidad funcional y limitación del flujo aéreo medido por flujometría; sería recomendable en estudios posteriores incluir la espirometría o la medición del óxido nítrico exhalado como parte de la evaluación.

Al analizar los resultados de la escala de disnea y fatiga de Borg, se encontró un incremento de ambos parámetros después del TM6M, como era de esperarse; pero no encontramos significación estadística al compararlos con la CF, el FEM y la SatO₂.

La falta de participación en la actividad física sistemática en niños y adolescentes con asma se relaciona también a un aumento de la obesidad en esta población, lo cual se asocia con mayor riesgo de pobre control de la enfermedad,²⁸ ya que el aumento de peso puede causar exacerbación de los síntomas y, por tanto, disminuir la tolerancia a la actividad física. Sin embargo, se demostró que en individuos clínicamente estables, los niveles de actividad física parecen ser el factor determinante para que individuos con asma y sanos logren similitud en su intensidad en el ejercicio.²⁹

En este estudio se demostró que a mayor IMC menos metros recorridos en la prueba de caminata, de forma independiente del diagnóstico de asma. En aquellos con diagnóstico de asma no influyó el nivel de control de la enfermedad, por lo que el IMC fue la variable de mayor importancia con afectación directa en el desempeño de la prueba de marcha.

Al comparar la capacidad física con el cuestionario de autoconcepto físico, se encontró significación estadística en los varones respecto a la habilidad deportiva, la condición física, el atractivo físico y el autoconcepto general. En la mayoría de los sujetos con una capacidad física adecuada se encontró normalidad en su autopercepción física, tal como lo describió Goñi en la reproducción inicial del cuestionario. Una aportación adicional de este estudio es la sugerencia de aplicación y reproducibilidad del cuestionario de Goñi *et al.* para los menores de 12 años, en quienes aún no se encuentra validado.

Nosotros concluimos que son necesarios estudios con cohortes mayores para esta prueba funcional, de manera inicial en población sana y poste-

riormente en pacientes con asma, que nos permitan calcular con exactitud las ecuaciones de predicción de distancia para cada sexo y grupo etario, y así establecer rangos y percentiles de normalidad.

Aún con estas limitantes, se puede concluir que los metros recorridos por nuestros pacientes se afectaron principalmente por dos factores: la talla y el IMC, de mayor relevancia, con una relación inversa a la distancia recorrida. Otro factor podría ser la altitud, si consideramos los resultados de Pacheco en la Ciudad de México, pero son necesarios más estudios para formular conclusiones definitivas.

Otra aportación importante de nuestro estudio es la valoración de la autopercepción física, independiente de la capacidad funcional del individuo y del diagnóstico o no de asma. En este trabajo se observó que para el sexo masculino se obtuvo una correlación positiva en la autopercepción de los pacientes y el desempeño en la prueba de caminata, lo que orienta a pensar que el ambiente psicosocial, familiar y escolar desempeña un papel clave en el tratamiento del asma.

Este trabajo refuerza la idea de que se requieren mayores estrategias que impacten de manera positiva en el desarrollo pleno de la actividad física, que permitiría mejorar la capacidad pulmonar de los pacientes con asma bien controlados, así como la modificación de una de las variables más importantes en el estudio: la obesidad, como uno de los principales problemas de salud en el mundo, en especial en la población pediátrica mexicana.

Agradecimientos

A nuestras familias, por siempre estar a nuestro lado y no dejar que olvidemos quiénes somos y hacia dónde vamos. A las personas que han formado parte de nuestra formación académica y aquellas que además nos ayudaron en nuestro crecimiento personal. A los pacientes, porque son la pieza fundamental de nuestra profesión.

Referencias

1. Li AM, Yin J, Yu C, Tsang T, So H, Wong E, et al. The six-minute walk test in healthy children: Reliability and validity. *Eur Respir J.* 2005;25(6):1057-1060. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00134904>
2. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>

3. Eder W, Ege MJ, Von-Mutius E. The asthma epidemic. *N Eng J Med.* 2006;355(21):2226-2235. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra054308>
4. Gandhi PK, Kensik KM, Thompson LA, DeWalt DA, Revicki DA, Shenkman EA, et al. Exploring factors influencing asthma control and asthma-specific health-related quality of life among children. *Respir Res.* 2013;14(1):26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-26>
5. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: Public-health crisis, common sense cure. *Lancet.* 2002;360(9331):473-482. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09678-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09678-2)
6. Lobstein T, Baur L, Uauy R, International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: A crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5 Supp 1:4-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00133.x>
7. Fanelli A, Cabral AL, Neder JA, Martins MA, Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(9):1474-1480. DOI: <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e3180d099ad>
8. Pianosi PT, Davis HS. Determinants of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):e225-e229.
9. Kenney L, Wilmore J, Costill D. *Physiology of sport and exercise.* Quinta edición. EUA: Human Kinetics; 2012.
10. Luna-Padrón E, Domínguez-Flores F, Rodríguez-Pérez A, Gómez-Hernández J. Estandarización de la prueba de caminata de 6 minutos en sujetos mexicanos sanos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2000;13(4):205-210. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2000/in004d.pdf>
11. Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *A Cochrane Systematic Review. Eur J Respir Phys.* 2007;43(4):475-485.
12. Marchiori-Battilani V, Junho-Sologuren M, Gastaldi A. Crianças com asma leve caminham menor distância que crianças não asmáticas, no mesmo periodo de tempo. *Rev Bras Educ Fis Esp.* 2004;18(1):117-124. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-55092004000100009>
13. Pedrolongo-Basso R, Jamami M, Gonçalves-Labadessa I, Gatti-Regueiro E, Pessoa BV, Oliveira AD, et al. Relationship between exercise capacity and quality of life in adolescents with asthma. *J Bras Pneumol.* 2013;39(2):121-127. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000200002>
14. Villa F, Castro AP, Pastorino AC, Santarém JM, Martins MA, Jacob CM, et al. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. *Arch Dis Child.* 2011;96(6):554-559. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2011.212431>
15. Chandratilleke M, Carson K, Picot J, Brinn M, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. See comment in PubMed Commons below *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30(9):CD001116. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001116.pub4>
16. Avallone K, McLeish A. Asthma and aerobic exercise: A review of the empirical literature. See comment in PubMed Commons below *J Asthma.* 2013;50(2):109-116. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2012.759963>
17. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest.* 2001;119(1):256-270. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.1.256>
18. Bartels B, De-Groot J, Terwee CB. The six-minute walk test in chronic pediatric conditions: a systematic review of measurement properties. *Phys Ther.* 2013;93(4):529-541. DOI: <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20120210>
19. Zenteno D, Puppo H, González R, Kogan R. Test de marcha de seis minutos en pediatría. *Neumol Pediatr.* 2007;2:109-114. Disponible en: http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/128500/142984_C11_TM6minPediatría.pdf
20. Pacheco-Ríos N, Espitia-Hernández G, Sánchez-Ortiz A. Caminata de 6 minutos en una población pediátrica de 6 a 12 años de edad derechohabiente del Hospital 1º de Octubre. *Neumol Cir Torax.* 2013;72(2):147-153.

21. Goñi-Grandmontagne A, Rodríguez-Fernández A. Trastornos de conducta alimentaria, práctica deportiva y autoconcepto físico en adolescentes. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004;32(1):29-36.
22. Global Initiative for Asthma. [Sitio web]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015. Disponible en http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf
23. Goñi-Grandmontagne A, Ruiz-De-Azúa S, Liberal I. Propiedades psicométricas de un nuevo cuestionario para la medida del autoconcepto físico. *Rev Psicol Deporte.* 2004;13(2):195-213.
24. Andrade LB, Silva DA, Salgado TL, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Britto MC. Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(3):250-257. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2013.08.006>
25. Sperb-Rubin A, De-Castro-Pereira CA, Neder JA, Fitterman J, Menezes-Pizzichini MM. Hiperresponsividade brônquica. *J Pneumol.* 2002;28 Supl 3 :S101-S121. Disponible en: http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_145_45_44%20Hiperresponsividade%20br%F4nquica.pdf
26. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest.* 1995;108(2):452-459. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.2.452>
27. Pérez-Padilla J, Vázquez-García J. Estimation of gasometric values at different altitudes above sea level in Mexico. *Rev Invest Clin.* 2000;52(2):148-155.
28. Ostrom NK, Parsons JP, Eidsen, Craig TJ, Stoloff S, Hayden ML, et al. Exercise-induced bronchospasm, asthma control, and obesity. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):342-348. DOI: <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2013.34.3674>
29. Clark CJ, Cochrane LM. Assessment of work performance in asthma for determination of cardiorespiratory fitness and training capacity. *Thorax.* 1988;43(10):745-749. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/ebca/7941ab5556fbab3917dd3d2cce667e17932f.pdf>



Self-reported prevalence of latex allergy and associated factors in healthcare workers

Prevalencia de autorreporte de alergia al látex y factores asociados en trabajadores de la salud

Martín Bedolla-Barajas,¹ María de la Luz Machuca-Rincón,² Jaime Morales-Romero,³ Nicole Macriz-Romero,⁴ Ileana María Madrigal-Beas,⁵ Martín Robles-Figueroa,² Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido,¹ Tania González-Mendoza⁶

Abstract

Background: In our country, the prevalence of latex allergy in health personnel has rarely been studied.

Objective: To determine the prevalence and associated factors to self-reported latex allergy in health care workers.

Methods: A cross-sectional study was conducted among 1,292 health care workers of a second level hospital. All workers were included and they were required to answer a structured questionnaire aimed at identifying latex allergy, atopic personal and family history, exposure to latex gloves and surgical background. Odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (95 % CI) were estimated using regression logistic to investigate factors associated to latex allergy.

Results: The female to male ratio was 2.4:1. The men age 38.4 ± 11.6 years. The prevalence of latex allergy auto-reported was 9.7 %, with a confidence interval of 95 % (95 % CI) 8.1 %-11.3 %. There was no statistical difference by workplace ($p = 0.508$). Factors associated with latex allergy included female gender (OR = 1.68; 95 % CI: 1.03-2.73, $p = 0.037$), personal history of atopy (OR = 4.82; 95 % CI: 3.19-7.26, $p < 0.0001$), family history of atopic dermatitis (OR = 4.33, 95 % CI: 1.20-4.41) and history of allergy to fruits (OR = 4.33; 95 % CI: 2.62-7.14, $p < 0.0001$).

Conclusions: Up to 10 out of 100 health workers may have latex allergy. The main factors associated with latex allergy in this study were: being a female, personal or familiar atopy and allergy to fruits.

Keywords: Latex hypersensitivity; Latex; Risk factors

Este artículo debe citarse como: Bedolla-Barajas M, Machuca-Rincón ML, Morales-Romero J, Macriz-Romero N, Madrigal-Beas IM, Robles-Figueroa M, et al. Prevalencia de autorreporte de alergia al látex y factores asociados en trabajadores de la salud. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):430-438

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

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

³Universidad Veracruzana, Instituto de Salud Pública. Xalapa, Veracruz, México

⁴Universidad Autónoma de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico de Occidente, Servicio de Alergología e Inmunología Clínica. Guadalajara, Jalisco, México

⁶Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Guadalajara, Jalisco, México

Resumen

Antecedentes: pocas veces ha sido estudiada la prevalencia de alergia al látex en personal de la salud en México.

Objetivo: determinar la prevalencia de autorreporte de alergia al látex y los factores asociados en trabajadores de la salud.

Métodos: estudio trasversal de 1292 trabajadores de la salud de un hospital de segundo nivel, a quienes se les aplicó un cuestionario estructurado para identificar alergia al látex, historia personal y familiar de atopia, exposición a guantes de látex y antecedente de cirugías. La búsqueda de asociaciones entre variables se realizó mediante regresión logística. Se calcularon razones de momios (RM) e intervalo de confianza a 95 % (IC 95 %)

Resultados: la relación mujer:hombre fue de 2.4:1. Edad media de 38.4 ± 11.6 años. La prevalencia de alergia al látex fue de 9.7 %, IC 95 %, 8.1-11.3 %. No hubo diferencia estadística por área laboral ($p = 0.508$). Los factores asociados con la alergia al látex fueron sexo femenino (RM = 1.68; IC 95 %, 1.03-2.73), historia personal de atopia (RM = 4.82; IC 95 %, 3.19-7.26), historia familiar de dermatitis atópica (RM = 4.33; IC 95 %, 1.20-4.41) e historia de alergia a frutos (RM = 2.30; IC 95 %, 2.62-7.14).

Conclusiones: hasta 10 % los trabajadores de la salud podría presentar alergia al látex; los principales factores asociados fueron sexo femenino, atopia personal o familiar y alergia a frutos.

Palabras clave: Hipersensibilidad al látex; Látex; Factores de riesgo

Correspondencia: Martín Bedolla Barajas.
drmbedbar@gmail.com

Recibido: 2017-06-25
Aceptado: 2017-09-05

Abreviaturas y siglas

IgE, inmunoglobulina E

RM, razón de momios

IC, intervalo de confianza

Antecedentes

La alergia al látex no es un problema de salud nuevo. Desde hace casi 40 años, el personal que labora en las áreas de la salud ha padecido este problema, que emergió como una dificultad relacionada con la actividad profesional.¹ En este contexto, la prevalencia de alergia al látex varía de acuerdo con el perfil laboral, por ejemplo, los odontólogos muestran cifras cercanas a 30 %;^{2,3} los médicos cirujanos se aproximan a 50 %^{4,5,6} y la frecuencia es de 15 % en el resto del personal médico;^{4,6} en el personal de enfermería puede ir de 25 a 50 %.^{4,7}

Los motivos que explican por qué los trabajadores de la salud llegan a desarrollar una mayor alergia al látex en comparación con la población general son el uso generalizado de guantes, motivado en buena medida por el surgimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la simplificación en el proceso de fabricación de produc-

tos derivados de látex y el cambio del almidón por talco.⁸ Con la finalidad de disminuir la probabilidad de alergia, diversos hospitales han preferido que el personal de la salud utilice cada vez más guantes libres de látex.^{7,9,10} En los países emergentes, el uso de los guantes derivados de dicho material continúa de manera cotidiana, circunstancia que podría derivar en una prevalencia de alergia similar a la observada hace décadas.

Este estudio tiene como objetivos determinar la prevalencia de alergia al látex en los trabajadores de la salud de un hospital de segundo nivel e identificar los factores asociados que incrementan la probabilidad de su aparición.

Métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio trasversal en un hospital de segundo nivel que atiende a la población general

en el occidente de México. De julio a octubre de 2015 se encuestó a todos los trabajadores de este hospital ($n = 1604$), entre ellos 406 médicos, 1139 enfermeras, 50 químicos y nueve odontólogos. Se excluyeron los médicos residentes, internos y los pasantes en servicio social de medicina y enfermería, por ser personal temporal del hospital. Para fines de comparación, la sala quirúrgica se conformó por los médicos (cirujanos y anestesiólogos) y enfermeras que laboran dentro de los quirófanos; en el área de laboratorio se incluyeron a los químicos que laboran en laboratorio clínico y en el banco de sangre.

Procedimientos e instrumento

A los sujetos de estudio se les aplicó un cuestionario estructurado en donde se indagaron las siguientes variables: edad, sexo, historia personal y familiar de atopia; cantidad de pares de guantes en una jornada laboral y su tiempo de uso aproximado, duración en años de esta exposición y los síntomas provocados por el uso de guantes o productos derivados del látex; además, se interrogó acerca de la alergia a frutos que podrían mostrar reacción cruzada con látex, como aguacate, plátano, kiwi y castañas, entre otros.

Definiciones

Alergia al látex se definió por la respuesta afirmativa a la siguiente pregunta: ¿Eres alérgico al látex? Posibles categorías de respuesta: sí o no.

Ética

Esta investigación fue revisada y aprobada por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”. Cada participante firmó un consentimiento informado por escrito.

Análisis estadístico

El análisis de los datos fue realizado con el sistema SPSS versión 20.0. La estadística descriptiva incluyó frecuencias, porcentajes, medias y sus respectivas desviaciones estándar, así como la mediana. También se estimaron intervalos de confianza a 95 % (IC 95 %) para proporciones. En la comparación de medias o medianas se utilizaron las pruebas de *t* de Student o *U* de Mann-Whitney, respectivamente. Las proporciones fueron comparadas mediante *chi* cuadrada. Las asociaciones entre las variables fueron ajustadas a través de análisis de regresión logística. La significación estadística fue fijada con $p \leq 0.05$.

Resultados

En total se entrevistaron a 1292 sujetos (proporción de respuesta de 82.3 %).

La prevalencia global de alergia al látex fue de 9.7 % (IC 95 %, 8.1-11.3 %). Según el área laboral, los odontólogos (14.3 %) y luego las enfermeras (11.0 %) fueron quienes mostraron mayor frecuencia, sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0.508$) (Figura 1).

En el Cuadro 1 se aprecia que la alergia al látex fue significativamente más frecuente en mujeres que en hombres ($p = 0.007$). Una historia personal de enfermedad atópica estuvo relacionada significativamente con alergia al látex. Por su parte, el antecedente de dermatitis atópica en el padre o madre también mostró asociación significativa con la alergia al látex ($p < 0.0001$, respectivamente). La historia personal de alergia a frutos fue más frecuente en los individuos alérgicos al látex ($p < 0.0001$).

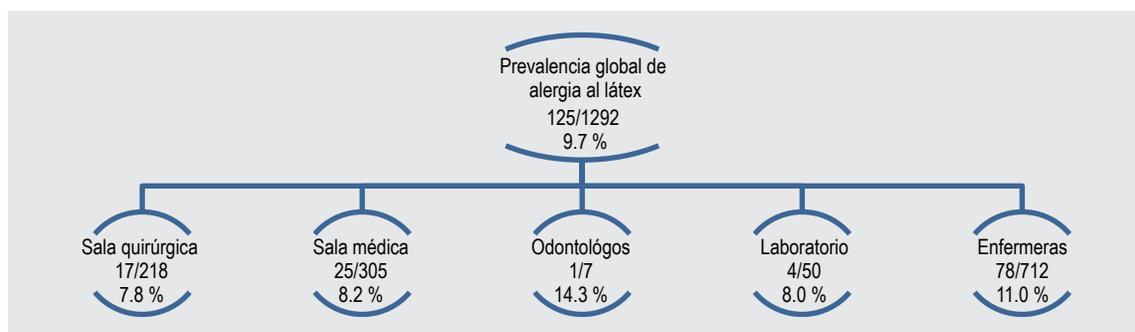


Figura 1. Prevalencia de alergia al látex de acuerdo con el área laboral.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los sujetos con alergia al látex fueron urticaria y reacción cutánea temprana; la anafilaxia fue la menos prevalente (Cuadro 2).

Los trabajadores de la salud con alergia al látex utilizaron mayor número de guantes y tenían mayor número de cirugías previas que su contraparte sin alergia al látex (Cuadro 3).

Los principales frutos relacionados con la alergia al látex fueron durazno, kiwi, piña y aguacate (Cuadro 4).

Mediante un análisis multivariado se identificó el sexo (RM = 1.68, $p = 0.037$), la historia personal de atopia (RM = 4.82, $p < 0.0001$) y la alergia a frutos (RM = 4.33, $p < 0.0001$), como factores asociados con alergia al látex en trabajadores de la salud (Cuadro 5).

Discusión

Nuestro análisis mostró que casi 10 % del personal de salud que labora en un hospital de segundo nivel de atención refirió alergia al látex, prevalencia in-

Cuadro 1. Características de los trabajadores de la salud de acuerdo con la presencia de alergia al látex

	Alergia al látex				<i>p</i>
	Sí (n = 125)		No (n = 1167)		
Edad (años ± DE)	38.8 ± 10.5		38.3 ± 11.7		0.646
	n	%	n	%	
Sexo					
Mujer	101	(80.8)	808	69.2	0.007
Hombre	24	19.2	359	30.8	
Comorbilidad atópica					
Rinitis alérgica	48	38.4	244	20.9	< 0.0001
Asma	20	16.0	58	5.0	< 0.0001
Dermatitis atópica	51	40.8	72	6.2	< 0.0001
Alergia a frutos	34	27.2	61	5.2	< 0.0001
Tabaquismo actual	2	1.6	23	2.0	0.775
Historia familiar de enfermedad atópica					
Padre					
Rinitis alérgica	3	2.4	32	2.7	0.823
Asma	2	1.6	12	1.0	0.557
Dermatitis atópica	6	4.8	12	1.0	0.001
Madre					
Rinitis alérgica	12	9.6	85	7.3	0.350
Asma	7	5.6	44	3.8	0.318
Dermatitis atópica	11	8.8	36	3.1	0.001

Valor de *p* obtenido por *t* de Student o *chi* cuadrada

Cuadro 2. Principales síntomas de alergia al látex en 125 pacientes

	n	%
Urticaria	88	70.4
Reacción cutánea temprana	74	59.2
Reacción cutánea tardía	27	21.6
Congestión nasal	20	16.0
Hipotensión inexplicable	14	11.2
Prurito en ojos	13	10.4
Erupción cutánea difusa	7	5.6
Exacerbación del asma	4	3.2
Dificultad respiratoria	1	0.8
Anafilaxia	1	0.8

termedia en comparación con lo reportado en otras partes del mundo y en franca relación con el tipo de actividad profesional.

Si bien en algunas investigaciones se identifica al personal que realiza actividades quirúrgicas como

los portadores de la mayor prevalencia de alergia al látex —por ejemplo, los odontólogos que muestran cifras de 24 a 34 %^{2,3} o los médicos cirujanos, que tienen frecuencias que van de 23 a 45.3 %—^{4,5,6} esto contrasta notoriamente con los resultados de nuestra encuesta, en donde casi 15 % de los odontólogos y 8 % de los médicos de la sala quirúrgica (cirujanos y anestesiólogos) manifestaron alergia al látex.

De manera similar, la prevalencia de alergia al látex en sujetos que laboran en la sala médica (8.2 %) fue inferior al ser comparada con la de otros estudios, donde las cifras fueron aproximadamente de 15 %.^{4,6} Por último, la proporción de afectación en el grupo de enfermeras en nuestro estudio (11 %) fue inconsistente con los hallazgos de estudios previos, donde la prevalencia ha oscilado entre 25 y 50 %.^{4,7,8,9,10,11} Un grupo que ha mostrado menor afectación que el nuestro fue el de los médicos de primer contacto: 5.9 %.

Ahora bien, cuando la prevalencia de alergia al látex es determinada por la frecuencia de sensibilización o la medición de IgE específica, las cifras van de 10 a 25 %.^{5,12,13,14} Las diferencias en los tiempos de exposición a los productos de látex, entre ellos los

Cuadro 3. Exposición y antecedente de cirugía asociados con alergia al látex

	Alergia al látex				p
	Sí (n = 125)		No (n = 1167)		
	n	%	n	%	
Cantidad de uso de guantes					0.019
< 1 par	13	10.4	158	13.5	
1-5 pares	53	42.4	606	51.9	
> 5 pares	59	47.2	403	34.5	
Duración de uso de guantes (minutos/día)					0.333
< 120	110	88.0	977	83.7	
120-359	12	9.6	169	14.5	
≥ 360	3	2.4	21	1.8	
Años de uso de guantes, mediana P25-P75	25	10-40	20	8-35	0.333
Historia personal de cirugía	86	68.8	722	61.9	0.128

P25, percentil 25; P75, percentil 75

Valor de p obtenido por chi cuadrada o U de Mann-Whitney

guantes, o la predisposición genética son elementos relevantes que explicarían estas discrepancias.

La frecuencia de los síntomas de alergia al látex depende de la ruta de contacto. En los trabajadores de la salud, una de las vías más importante es la cutánea, concordante con los resultados de estudios previos.^{6,15} En nuestra investigación, la urticaria destacó por su alta frecuencia, lo que hace suponer que el mecanismo de hipersensibilidad mediado por IgE estuvo presente en buena medida; desafortunadamente no fue posible diferenciar entre la urticaria limitada a las manos con la que se presentó de manera generalizada. Otros síntomas fueron la congestión nasal, el prurito ocular, la exacerbación del asma y la anafilaxia, relacionados con la alergia mediada por IgE.

En este estudio, el fruto más frecuentemente asociado con la percepción de alergia al látex fue el durazno, que típicamente pertenece al grupo de asociaciones comunes, pero con número de casos insuficientes;¹⁶ probablemente el punto de confluencia puede ser la presencia de determinantes antigénicos como Pru p 4 y Hev b 8, ambas profilinas.¹⁷ Otro alimento que pertenece a esta misma categoría y que también mostró asociación significativa fue la piña. Frutos que han sido fuertemente asociados con el síndrome látex-fruta, como kiwi, aguacate, avellana o plátano también figuraron en el grupo de alergia al látex. El síndrome látex-fruta describe a una población de pacientes alérgicos al látex que muestran reacción cruzada entre las proteínas del látex y algunas proteínas de las frutas.¹⁸

La atopía es el factor más consistentemente asociado con la alergia al látex. En el presente estudio, la historia personal de atopía incrementó la probabilidad de alergia al látex hasta casi cinco veces. A través de un gran estudio epidemiológico, la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en los Estados Unidos¹⁹ evidenció que la atopía personal incrementaba el riesgo de alergia al látex hasta dos veces más. En un estudio italiano realizado en un poco más de 1000 trabajadores de la salud, la magnitud de la asociación mostró una RM de 2.29;⁴ hallazgos similares fueron mostrados en población de Brasil.¹⁵

En nuestro estudio, las mujeres tuvieron mayor probabilidad de padecer alergia al látex, similar a las observaciones de estudios previos.^{3,4,20} El predominio del sexo femenino recuerda al observado en otras enfermedades atópicas, como el asma o la rinitis alérgica; el mayor uso de guantes no quirúrgicos,

ropa sintética o diafragmas por parte de las mujeres ha sido implicado en su origen.³ Sin embargo, parece que el sexo no es un elemento constante en su origen pues existen investigaciones donde los hombres mostraron mayor riesgo,^{21,22} otros donde el sexo femenino actuó como factor protector¹⁹ y otros donde no existió asociación.⁷

La exposición a productos derivados del látex durante una cirugía, ya sea por vía cutánea o inhalada, ha sido señalada como un factor de riesgo para el desarrollo de alergia al látex.^{6,23} En nuestra

Cuadro 4. Principales frutos asociados con alergia al látex

	Alergia al látex				
	Sí (n = 125)		No (n = 1167)		p
	n	%	n	%	
Duraznos	12	9.6	21	1.8	< 0.0001
Kiwi	7	5.6	7	0.6	< 0.0001
Piña	7	5.6	12	1	< 0.0001
Aguacate	6	4.8	3	0.3	< 0.0001
Avellana	3	2.4	2	0.2	0.008
Castaña	2	1.6	0	0	0.009
Plátano	2	1.6	2	0.2	0.049
Nuez de la India	1	0.8	0	0	0.097
Nectarina	2	1.6	3	0.3	0.076
Trigo	2	1.6	3	0.3	0.076
Papaya	2	1.6	5	0.4	0.141
Piñón	1	0.8	0	0	0.097
Cereza	1	0.8	1	0.1	0.184
Melón	1	0.8	3	0.3	0.335
Peras	1	0.8	3	0.3	0.335
Uvas	1	0.8	4	0.3	0.399
Manzana	3	2.4	12	1	0.171
Nuez	3	2.4	5	0.4	0.340
Mango	1	0.8	0	0	0.097

Valor de p obtenido por chi cuadrada o exacta de Fisher

investigación, al comparar el grupo de alérgicos al látex con los no alérgicos no se observó diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de cirugías previas. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios,^{7,15} donde tampoco se encontró asociación. Diferencias en el tipo de cirugía, las vías de exposición al látex y el uso de materiales con menor concentración de látex pueden contribuir a esta inconsistencia.

Investigaciones previas han documentado la relación entre la exposición a guantes y la alergia al látex.^{6,20,24} En nuestro caso, el análisis de

asociación con una sola variable independiente no mostró que la cantidad de guantes utilizados durante un día se relacionara significativamente con la alergia al látex, sin embargo, en el análisis multivariado esta variable mostró asociación marginalmente significativa; al final, la variable fue excluida del modelo. Del mismo modo, la duración del uso de guantes tampoco fue un factor asociado. Tal parece que la predisposición genética es la que desempeña un papel de mayor peso en la probabilidad de desarrollar alergia al látex, no así los factores ambientales.

Cuadro 5. Modelos multivariados de factores asociados con la alergia al látex en trabajadores de la salud

	Modelo no ajustado			Modelo ajustado		
	RM	IC 95 %	<i>p</i>	RM	IC 95 %	<i>p</i>
Sexo						
Mujer	1					
Hombre	1.55	0.95-2.54	0.080	1.64	1.007-2.67	0.047
Historia personal de atopía						
No	1					
Sí	4.67	3.07-7.08	< 0.0001	4.56	3.01-6.89	< 0.0001
Antecedentes familiares de dermatitis atópica						
Ninguno de los dos	1					
Madre o padre	2.26	1.17-4.38	0.015	2.30	1.20-4.41	0.012
Cantidad de uso de guantes/día						
< 1	1					
1-5	1.12	0.58-2.18	0.735	—	—	0.173
> 5	1.74	0.89-3.41	0.106	—	—	0.046
Duración de uso de guantes (minutos/día)						
< 120	1					
120-359	0.48	0.24-0.95	0.036	—	—	0.058
≥ 360	0.78	0.19-3.12	0.778	—	—	0.967
Alergia personal a frutos						
No	1					
Sí	4.29	2.58-7.15	< 0.0001	4.34	2.63-7.16	< 0.0001

RM, razón de momios estimada por regresión logística; IC 95 %, intervalo de confianza de 95 %. Modelo ajustado por uso de guantes cantidad/día y minutos/día e historia personal de alergia a frutas

En nuestro estudio encontramos que la historia personal de alergia a frutas incrementa hasta cuatro veces la probabilidad de alergia al látex. Hallazgos similares fueron reportados en población de Brasil, donde el riesgo de alergia al látex se incrementó hasta 11 veces cuando la alergia a frutos estuvo presente.¹⁵ En población sudafricana sucedió algo parecido, pero la magnitud de la asociación fue menor (RM, 3.1; IC 95 %, 1.1-9.2).⁷ Finalmente, en Malasia y España el personal médico con alergia al látex mostró mayor probabilidad de ser alérgico a las frutas que su contraparte sin alergia.^{3,11} Sin embargo, no todos los estudios han encontrado dicha asociación, ejemplo de ello es el realizado en Sri Lanka, donde la magnitud de la asociación mostró RM de 1.06 (IC 95 %, 0.51-2.19).⁶

Nuestra investigación tiene algunas limitaciones que deben ser tomadas en cuenta al momento de interpretar los resultados. Primeramente, el diagnóstico de alergia al látex no se corroboró a través de una historia clínica y tampoco se determinó la sensibilización al látex, debido a una alta proporción de no aceptación de esta prueba. En cuanto a posibles sesgos, el de memoria podría haberse presentado si

los sujetos con alergia al látex recordaron de manera diferente la cantidad y el tiempo promedio de uso de guantes durante un día normal de actividades. Finalmente, la incapacidad de diferenciar las reacciones de tipo irritativo de las alérgicas también pudo haberse presentado.

A pesar de lo anterior y ante la falta de más estudios epidemiológicos como este, en donde se documente la alergia al látex en nuestro país, consideramos que estos resultados son una primera aproximación que permite conocer la magnitud del problema.

Conclusiones

En conclusión, la percepción de alergia al látex encontrada en nuestro estudio (de 8 a 11 de cada 100 trabajadores de la salud) mostró un problema relativamente frecuente en este grupo poblacional. El sexo, la atopia familiar o personal, así como la alergia a ciertos frutos fueron identificados como sus factores asociados. Estudios posteriores deberían indagar el impacto de la alergia al látex en el desempeño laboral, así como la contribución de la exposición ocupacional a los guantes de látex desde etapas tempranas de la formación profesional.

Referencias

1. Grzybowski M, Ownby DR, Peyser PA, Johnson CC, Schork MA. The prevalence of anti-latex IgE antibodies among registered nurses. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(3):535-544. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)70087-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70087-8)
2. Gholizadeh N, Khoeyini-Poorfar H, Mehdipour M, et al. Prevalence of allergy to latex gloves among dental practitioners and its association with other materials. *Avicenna J Dental Res.* 2011;3(1):37-42.
3. Yusoff A, Murray SA, Rahman NA, John J, Mohammad D, Tin-Oo MM. Self-reported latex glove allergy among dental personnel in Kelantan State, Malaysia. *Int Med J.* 2013;20(3):343-345.
4. Filon FL, Radman G. Latex allergy: A follow up study of 1040 healthcare workers. *Occup Environ Med.* 2006;63(2):121-125. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/oem.2003.011460>
5. Guzmán MA, Arancibia V, Salinas J, Rodas C, Roa J, Villegas R. Prevalence of latex hypersensitivity in operating room workers of the University of Chile Clinical Hospital. *Rev Med Chil.* 2005;133(5):535-540. DOI: <http://dx.doi.org/S0034-98872005000500004>
6. Amarasekera M, Rathnamalala N, Samaraweera S, Jinadasa M. Prevalence of latex allergy among healthcare workers. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010;23(4):391-396. DOI: <http://dx.doi.org/10.2478/v10001-010-0040-5>
7. Phaswana SM, Naidoo S. The prevalence of latex sensitization and allergy and associated risk factors among healthcare workers using hypoallergenic latex gloves at King Edward VIII Hospital, KwaZulu-Natal South Africa: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3(12):e002900. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002900>
8. Cabañes N, Igea JM, De-La-Hoz B, Agustín P, Blanco C, Domínguez J, et al. Latex allergy: Position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(5):313-330; quiz follow 330. Disponible en: <http://www.allergy.org.gr/KJLMOLOI/wp-content/uploads/2013/02/12.pdf>

9. Jones KP, Rolf S, Stingl C, Edmunds D, Davies BH. Longitudinal study of sensitization to natural rubber latex among dental school students using powder-free gloves. *Ann Occup Hyg.* 2004;48(5):455-457. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annhyg/meh038>
10. Saary MJ, Kanani A, Alghadeer H, Holness DL, Tarlo SM. Changes in rates of natural rubber latex sensitivity among dental school students and staff members after changes in latex gloves. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):131-135. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2002.120557>
11. Galindo MJ, Quirce S, Garcia OL. Latex allergy in primary care providers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):459-465. Disponible en: <http://www.jiaci.org/summary/vol21-issue6-num778>
12. Liss GM, Sussman GL, Deal K, Brown S, Cividino M, Siu S. Latex allergy: Epidemiological study of 1351 hospital workers. *Occup Environ Med.* 1997;54(5):335-342. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/oem.54.5.335>
13. Verna N, Di-Giampaolo L, Renzetti A, Balatsinou L, Di-Stefano F, Di-Gioacchino G, et al. Prevalence and risk factors for latex-related diseases among healthcare workers in an Italian general hospital. *Ann Clin Lab Sci.* 2003;33(2):184-191. Disponible en: <http://www.anclinlabsci.org/content/33/2/184.long>
14. Tang MBY, Leow YH, Ng V, Koh D, Goh CL. Latex sensitization in healthcare workers in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34:376-382. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/b2e6/9c6c96a78c9d2ffd0bc46fb2dd3af5252b72.pdf>
15. Buss ZS, Fröde TS. Latex allergen sensitization and risk factors due to glove use by health care workers at public health units in Florianopolis, Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(1):27-33. Disponible en: <http://www.jiaci.org/summary/vol17-issue1-num192>
16. Blanco-Guerra C. Síndrome látex-frutas. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2002;30(3):156-163. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-sindrome-latex-frutas-13029650>
17. Allergome. [Sitio web]. Proteins. Disponible en: http://www.allergome.org/script/search_step2.php?action=search&type_archive=&no_unknown=&only_iuis=&no_isoform=&first_archivie=2&first_field=Actin-binding%20Proteins
18. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: Clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy.* 1994;73(4):309-314.
19. Garabrant DH, Roth HD, Parsad R, Ying GS, Weiss J. Latex sensitization in health care workers and in the US general population. *Am J Epidemiol.* 2001;153(6):515-522. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/153.6.515>
20. Mathias LA, Botelho MP, Oliveira LM, Yamamura SJ, Bonfá RL, Marsura S. Prevalence of signs/symptoms suggestive of latex sensitization in health care workers. *Rev Bras Anesthesiol.* 2006;56(2):137-146. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942006000200005>
21. Lebenbom-Mansour MH, Oesterle JR, Ownby DR, Jennett MK, Post SK, Zaglaniczny K. The incidence of latex sensitivity in ambulatory surgical patients: A correlation of historical factors with positive serum immunoglobulin E levels. *Anesth Analg.* 1997;85(1):44-49. Disponible en: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1997/07000/The_Incidence_of_Latex_Sensitivity_in_Ambulatory.8.aspx
22. Ownby DR, Ownby HE, McCullough J, Shafer AW. The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(8):1188-1192. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)70183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70183-5)
23. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Pucci N, Vierucci A, Marcucci F, et al. Risk factor for latex allergy in 54 children with atopy and latex sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):199-200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2003.45>
24. Boonchai W, Sirikudta W, Iamtharachai P, Kasemsarn P. Latex glove-related symptoms among health care workers: A self-report questionnaire-based survey. *Dermatitis.* 2014;25(3):135-139. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/DER.0000000000000044>



IgE sensitization and sociodemographic conditions as determinant factors in asthma severity

Sensibilización IgE y las condiciones sociodemográficas como determinantes en la gravedad del asma

Rodrigo Gaviria,¹ Jaime Ocampo,¹ Julián Londoño,¹ Víctor Calvo,¹ Ricardo Cardona,¹ Jorge Sánchez^{1,2}

Abstract

Background: In Latin America there are few data about the factors that influence the control and severity of asthma.

Objective: To describe the association between IgE sensitization to intra-home allergens and housing conditions in the severity of asthma.

Methods: Sensitization to aero-allergens was evaluated by skin prick test and socio-demographic data by a questionnaire in a population between 6 and 14 years of age with diagnosis of asthma. Asthma control was measured according to spirometric results and to the application of the ACT (Asthma Control Test); the severity and symptom control was evaluated according to the GINA guideline.

Results: A total of 150 resident patients from the Aburra Valley (Colombia) were included. The median age of participants was 11 years, 95 (63.3 %) male. 92 % of the patients resided in the urban area. Mite sensitization was the most prevalent in controlled and uncontrolled patients. Sensitization to cockroach and some poverty conditions were risk factors for asthma severity.

Conclusion: Poverty conditions appear to favor the development of severe asthma and in turn IgE sensitization to cockroaches. This sensitization could serve as a biomarker of severity.

Keywords: Asthma; Sensitization; Severity; Allergens; Mites

Este artículo debe citarse como: Gaviria R, Ocampo J, Londoño J, Calvo V, Cardona R, Sánchez J. Sensibilización IgE y las condiciones sociodemográficas como determinantes en la gravedad del asma. Rev Alerg Mex 2017;64(4):439-451

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

²Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas. Cartagena, Colombia

Correspondencia: Jorge Sánchez.
jotamsco@yahoo.com

Recibido: 2016-09-03
Aceptado: 2017-11-03

Resumen

Antecedentes: en Latinoamérica existen pocos datos acerca de los factores que influyen en el control y la gravedad del asma.

Objetivo: describir la asociación entre la sensibilización IgE a alérgenos intradomiciliarios y las condiciones de vivienda en la gravedad del asma.

Métodos: se evaluó la sensibilización a aeroalérgenos mediante la realización de la prueba de escarificación y los datos sociodemográficos en una población entre 6 y 14 años de edad con diagnóstico de asma. El control del asma se midió de acuerdo con los resultados espirométricos y a la aplicación del *Asthma Control Test*, la gravedad y el control de los síntomas según la guía GINA.

Resultados: se incluyeron 150 pacientes residentes del Valle de Aburrá, Colombia. La mediana de edad de los participantes fue de 11 años, 95 (63.3 %) de sexo masculino. El 92 % de los pacientes residía en el área urbana. La sensibilización a ácaros fue la más prevalente, tanto en el grupo de pacientes controlados como no controlados. La sensibilización a cucaracha y algunas condiciones de pobreza fueron factores determinantes para la gravedad de asma.

Conclusión: las condiciones de pobreza parecen favorecer el desarrollo de asma grave y a su vez la sensibilización IgE a cucaracha. Esta sensibilización podría servir como biomarcador de gravedad.

Palabras clave: Asma; Sensibilización; Gravedad; Alérgenos; Ácaros

Abreviaturas y siglas

ACT, Asthma Control test

CVF, capacidad vital forzada

DNP, Dirección Nacional de Planeación

IPS, institución prestadoras de salud

RATTA, *Research About Tropical Trends in Asthma*

RM, razón de momios

VEF1, volumen espiratorio forzado al primer segundo

Antecedentes

El asma es una enfermedad que afecta a 300 millones de personas en el mundo de todas las edades, razas y etnias, siendo más frecuente en la población infantil.¹ En su etiología han sido involucrados varios factores genéticos y ambientales, por lo tanto, se ha definido como una enfermedad heterogénea, multifactorial y compleja, caracterizada por la obstrucción crónica pero reversible de las vías respiratorias. Su diagnóstico es clínico y se hace ante la presencia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que no puede ser explicada por otra causa (por ejemplo, infecciones o alteraciones anatómicas), y que ocurre de forma intermitente con periodos sintomáticos y asintomáticos.²

Aunque los factores genéticos pueden explicar en parte las diferencias en la prevalencia observada entre las poblaciones, el rápido aumento en los últimos años parece ser explicado en parte por los cam-

bios sociodemográficos y las condiciones de vida de las poblaciones.^{3,4,5} En Colombia, a principios del año 2000 se reportó una incidencia promedio de 10 % y para el 2010 la incidencia fue de 12 %, con aumento hasta de 5 % en algunas ciudades.⁶ Esta alta incidencia conlleva una gran carga socioeconómica para los sistemas de salud y la sociedad.⁷ Aunque en Colombia se dispone de estudios epidemiológicos sobre la incidencia y la prevalencia del asma, poco se conoce sobre los factores que pueden influir en su gravedad, tales como la sensibilización a aeroalérgenos propios de la región y las condiciones sociodemográficas del medio.^{8,9}

Teniendo en cuenta que la mayoría de las investigaciones se han realizado en países desarrollados, con condiciones diferentes a las presentes en los países del trópico latinoamericano, en este estudio pretendemos evaluar la relevancia de algunos factores de riesgo identificados en una cohorte de pacientes con asma residentes en Medellín, Colombia, e iden-

tificar factores propios de la zona que pudieran influir en la gravedad de los síntomas y en la respuesta al tratamiento.

Métodos

Población de estudio y diseño global

Se incluyeron 150 pacientes con diagnóstico de asma en edades comprendidas entre los seis y 14 años. Este trabajo corresponde a la primera fase de un estudio de carácter prospectivo denominado RATA (*Research About Tropical Trends in Asthma*), en el cual se realizó un análisis de corte transversal que incluyó una población de niños con diagnóstico de asma de al menos un año de evolución, con edades comprendidas entre los seis y 14 años, residentes en el Valle de Aburrá, en zona urbana o rural, que eran atendidos en la IPS (institución prestadoras de salud) Universitaria de la Universidad de Antioquia, entre diciembre de 2015 y enero de 2017.

Se obtuvo una base de datos de pacientes que acudían a consulta al Servicio de Alergología Clínica y se contactaron los que cumplían con los criterios de inclusión; se asignó una cita para la realización de los procedimientos. Se excluyeron los pacientes que presentaban patologías bronquiales adicionales al asma, enfermedades cardiovasculares que pudieran superponerse al cuadro respiratorio o la presencia de algún impedimento físico o mental para responder a los cuestionarios de la gravedad de asma. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes y del adulto que acudía con él a consulta. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la IPS Universitaria y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Cuestionario de condiciones sociodemográficas

Se utilizó el cuestionario modificado y abreviado del DNP (Dirección Nacional de Planeación) en todos los pacientes, para obtener información sobre las condiciones de vivienda e identificar la exposición a las fuentes estudiadas. El cuestionario del DNP puede ser descargado desde la página de la institución al igual que las políticas de uso.¹⁰

Prueba de sensibilización alérgica

Se realizó una prueba cutánea de escarificación en todos los pacientes, con ácaros (Blo t, Der f, Der p), epitelios de animales (gato [*Felis domesticus*], perro [*Canis Familiaris*], rata [*Rattus rattus*] hongos [*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatum*, *Cladosporium*

Cuadro 1. Aspectos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con asma (n =150)

	%	IC 95 %
Edad en años (mediana, rango intercuartílico)		11 (8-13)
Sexo		
Hombre	63.3	
Mujer	36.7	
Zona		
Urbana	92.0	86.4-95.4
Rural	8.0	4.5-13.6
Estrato		
Bajo	42.0	34.3-50.1
Medio	52.0	44.0-60.0
Alto	6.0	3.1-11.2
Antecedentes personales		
Rinitis	96.0	91.3-98.2
Dermatitis atópica	42.7	34.9-50.8
Conjuntivitis	72.7	64.9-79.3
Reacciones adversas medicamentos	16.7	11.5-23.6
Reacciones adversas alimentos	8.0	4.6-13.6
Desórdenes eosinofílicos gastrointestinales	3.3	1.4-7.8
Atopia	96.7	92.2-98.6
Hospitalización último año	14.7	9.8-21.3
Urgencias último mes	10.0	6.0-16.0
Exacerbaciones en casa último mes	26.7	20.1-34.4
Exacerbaciones totales último mes	27.3	20.7-35.1

rium herbarum, *Penicillium notatum*], insectos [*Aedes sp*, *Periplaneta americana*, *Solenopsis invicta*]), grupos de flores, gramíneas, malezas y granos de polen

(*Cupressus sempervirens*, *Fraxinus excelsior*, *Pinus pinea*, *Cynodon dactylon*, *Poa pratensis*, *Ambrosia elatior*, *Urtica dioica*), leche (leche entera y caseína) y huevo entero. Se utilizaron extractos estandarizados del laboratorio Inmunotek (Madrid-España); como control de los parámetros se usó la medición del diámetro de la erupción con histamina, con un mínimo de 3 mm para considerar la prueba como válida.

Cuadro 2. Gravedad del asma

	%	IC 95 %
Gravedad GINA		
Intermitente (n = 16)	10.7	6.6-16.8
Persistente leve (n = 35)	23.3	17.2-30.8
Persistente moderada (n = 86)	57.3	49.2-65.1
Persistente grave (n = 13)	8.7	5.1-14.4
Paso GINA		
Paso 1 (n = 16)	10.7	6.6-16.8
Paso 2 (n = 39)	26.0	19.5-33.7
Paso 3 (n = 75)	50.0	42.0-58.0
Paso 4 (n = 15)	10.0	6.0-16.0
Paso 5 (n = 5)	3.3	1.4-7.8
Control GINA		
Controlado (n = 95)	63.3	55.2-70.7
Parcialmente controlado (n = 31)	20.7	14.8-27.9
No controlado (n = 24)	16.0	11.0-22.8
Puntuación ACT		
No controlado: < 20 puntos (n = 40)	26.7	20.1-34.4
Buen control: 20 a 24 puntos (n = 80)	53.3	45.2-61.2
Control completo: 25 puntos (n = 30)	20.0	14.3-27.2

Valoración de la gravedad de asma

Se realizó la clasificación inicial de la enfermedad con base en las guías GINA 2006 y luego se evaluó la gravedad y el control de síntomas de asma según GINA 2014. La guía ha tenido tres actualizaciones posteriores (2015, 2016, 2017), pero no se han modificado los esquemas de clasificación utilizados. Se utilizó también el cuestionario ACT (*Asthma Control Test*)^{11,12} para evaluar el control de la sintomatología. Se consideró buen control de la enfermedad cuando la puntuación fue ≥ 20 y no controlada con ≤ 19 .

Valoración de la prueba de función pulmonar

Por medio de la espirometría pre y posbroncodilatador se evaluó el volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1), la capacidad vital forzada (CVF) y la relación de ambas (VEF1/CVF). La calibración del espirómetro se realizó en centros especializados siguiendo la guía internacional de la ERS y la ATS,¹³ de acuerdo con el protocolo de calibración diaria con flujo de presión a 200 mL y calibración sistémica mensual con puntos de presión ascendentes. La interpretación fue realizada por personal médico certificado en pruebas de función pulmonar.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de los aspectos sociodemográficos, antecedentes clínicos, sensibilizaciones, espirometría, puntuación ACT y gravedad del asma se utilizaron frecuencias absolutas, relativas, intervalos de confianza a 95 % y medidas de resumen como media, desviación estándar y cuartiles. Se estableció el criterio de normalidad y de homocedasticidad de los resultados de la espirometría y la puntuación ACT por medio de las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Bartlett. Para comparar estos resultados según el grupo de control de GINA se aplicó la prueba Anova o la prueba de Kruskal-Wallis.

Se realizaron *post hoc* de comparaciones múltiples paramétricas por medio de la prueba de Tukey y comparaciones no paramétricas con la prueba de ajuste de Kruskal-Wallis; los grupos (controlados, parcialmente controlados y no controlados) que mostraron diferencias significativas se presentaron en un *diffograph*.

Para establecer la relación de los aspectos sociodemográficos y clínicos con el control de GINA en los pacientes pediátricos se aplicó chi cuadrada de independencia o la prueba exacta de Fisher.

Cuadro 3. Espirometría y puntuación ACT		
	%	IC 95 %
VEF1		
No controlado: < 80 % (n=16)	14.9	9.3-23.2
Controlado: ≥ 80 % (n=91)	85.1	76.8-90.7
CVF		
No controlado: < 80 % (n = 4)	3.8	1.4-9.9
Controlado: ≥ 80 % (n = 100)	96.2	90.1-98.5
Relación VEF1/CVF		
No controlado: < 80 (n = 35)	33.0	24.5-42.6
Controlado: ≥ 80 (n = 71)	67.0	57.3-75.5

Para la correlación entre la gravedad del asma según los resultados de la espirometría y la puntuación ACT se utilizó una matriz de correlación que permitió observar el gráfico de dispersión, la distribución de datos y el coeficiente de correlación de rho de Spearman.

Para controlar el efecto de aspectos sociodemográficos y clínicos que pudieran alterar la relación del control GINA según los resultados de la espirometría y de la puntuación ACT, se realizó un modelo de regresión logística binaria no condicionada como modelo exploratorio y de ajuste de razón de momios (RM), con sus respectivos intervalos de confianza (IC 95 %). Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. Los análisis estadísticos se realizaron con el software R, versión 3.3.2 (R Project for Statistical Computing).

Para evaluar el efecto en la gravedad del asma (control GINA) en relación con los aspectos sociodemográficos, clínicos y de la sensibilización mediada por IgE se construyó un modelo multivariado de regresión logística binaria no condicional.

Las variables candidatas de acuerdo con el criterio de Hosmer-Lemeshow y los criterios de plausibilidad biológica fueron sexo, edad, estrato socioeconómico, habitaciones en la vivienda, impedimento de activida-

des, disnea, síntomas nocturnos, uso de inhaladores, Der f, Der p, sensibilización a cucaracha y puntuación ACT. Estas variables se obtuvieron del análisis bivariado. Se construyó un modelo explicativo con el fin de evidenciar las variables que contribuyen con el efecto.

Resultados

De 174 pacientes candidatos para el estudio, por criterios de selección fueron elegidos 150; 24 fueron excluidos dado que se carecía de información esencial para el análisis o no asistieron a la cita asignada para la realización de la prueba cutánea y los cuestionarios. Las características de base de la población de estudio se describen detalladamente en el Cuadro 1. El 96.7 % (n = 145) de los pacientes incluidos fue atópico, de esa proporción 33.8 % estaba monosensibilizados y 66.2 % polisensibilizado. El 85.3 % tenía su vivienda ubicada en estratos socioeconómicos 1 a 3 y 14.7 % en estratos 4 a 6.

Gravedad y paso de manejo farmacológico

De acuerdo con la clasificación de gravedad de GINA,¹⁴ 57.3 % (n = 86) de los pacientes tenía asma persistente moderada (Cuadro 2). El 50 % (n = 75) se encontraba en el paso 3 de tratamiento, 36.7 % en el paso 1 o 2 y 13.3 % en paso 4 o 5.

De acuerdo con el control de la enfermedad propuesta en GINA, 63 % de los pacientes se encontraba controlado y de acuerdo a la prueba ACT,¹² 20 % tenía control completo y 53.3 % buen control (Cuadro 2).

Espirometría y relación con control, gravedad y pasos de tratamiento

Ciento seis pacientes tenían el resultado de la espirometría. A 44 no se les realizó por diversos motivos, entre ellos incapacidad para realizar la prueba, disponibilidad de tiempo y problemas administrativos, entre otros. De acuerdo con la espirometría, 85.1 % de los pacientes tenía VEF1 > 80 % y 96.2 % tenía una CVF > 80 %. La relación VEF1/CVF fue mayor a 80 % en 67 % de los pacientes (Cuadro 3).

Al observar la matriz de correlaciones entre la gravedad del asma y el paso GINA de tratamiento se estableció una correlación lineal significativa y directa ($r = 0.70$, $p < 0.01$). No se presentaron correlaciones entre los aspectos de la gravedad del asma (paso GINA) y las pruebas de espirometría (VEF1, CVF, relación VEF1/CVF); lo mismo se observó con las puntuaciones ACT (Figura 1).

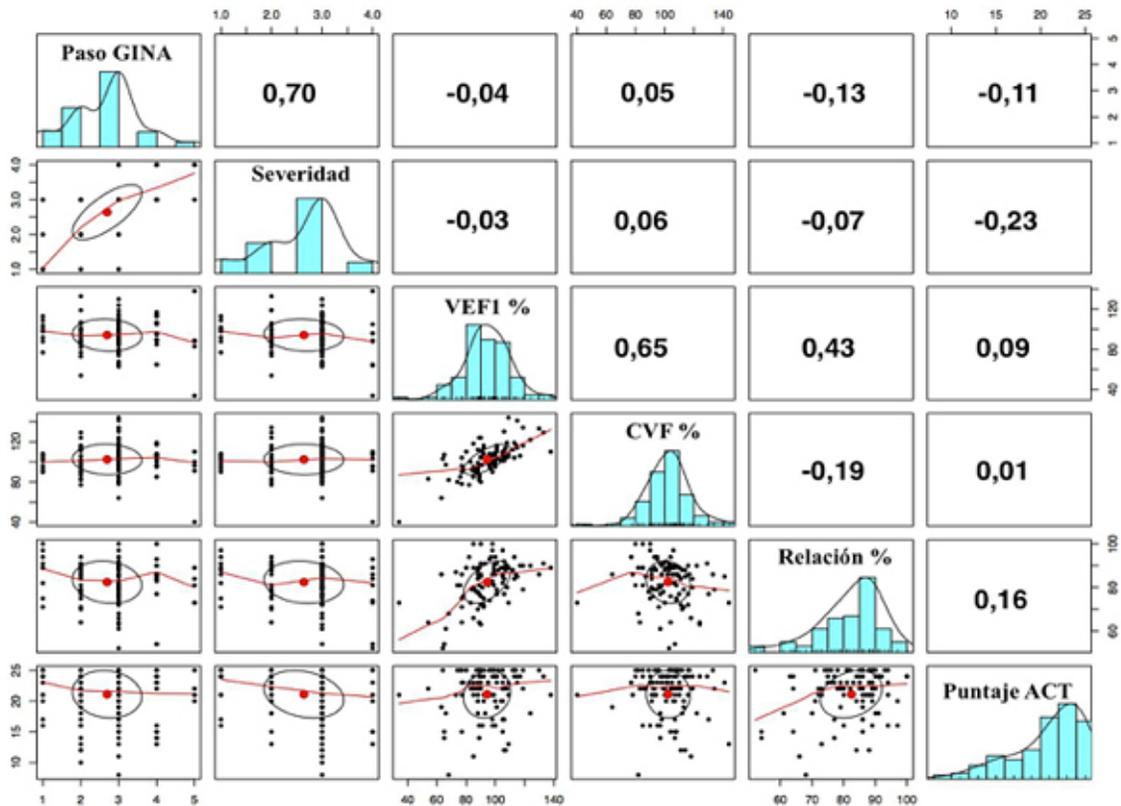


Figura 1. Matriz de correlación de múltiples variables. La lectura se realiza horizontal y verticalmente. El coeficiente de correlación (rho) se expresa con un número que va de -1 a 0 (correlación inversamente proporcional) y de 0 a +1 (correlación directamente proporcional). El modelo mide y muestra la interdependencia en relaciones asociadas entre cada pareja de variables y todas al mismo tiempo. En barras azules se indica el tipo de distribución. El gráfico de dispersión de las variables representa los valores de la variable medida en una nube de puntos; el punto rojo representa el valor aproximado de la correlación. VEF1, volumen espiratorio forzado al primer segundo; CVF, capacidad vital forzada; ACT, Asthma Control Test.

Hubo relación directa entre la relación (VEF1/CVF) y el control establecido en GINA ($p = 0.0007$) con valores menores en el grupo de pacientes no controlados (Cuadro 4). Al evaluar el control de acuerdo con la puntuación ACT y GINA hubo una correspondencia entre los resultados (Cuadro 4 y Figura 2).

Factores ambientales y gravedad del asma

El estrato económico bajo (niveles 1, 2 y 3) se asoció con falta de control de la enfermedad; 47.6 % de los pacientes con estrato económico bajo carecía de control de la patología, frente a 28.7 % en los estratos

medio y alto. Los pacientes con edades comprendidas entre los seis y 11 años tenían menor control (44 %) en comparación con el grupo de pacientes de 12 a 14 años (25.4 %).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo o número de personas conviviendo en la vivienda y el control de la enfermedad, pero sí una asociación significativa entre la falta de control de la enfermedad y tener menor número de habitaciones en la vivienda (Cuadro 5).

Los pacientes con enfermedad no controlada presentaron mayor impedimento en las actividades, reflejado en un mayor número de episodios de disnea

Cuadro 4. Espirometría y puntuación ACT, según control establecido en GINA

Control según GINA	Controlado	Parcialmente controlado	No controlado	p
VEF1 %*	96.0 ± 14.3	94.2 ± 17.9	86.0 ± 20.3	0.104
CVF %*	102.5 ± 12.7	99.9 ± 15.4	104.8 ± 24.1	0.651
Relación*	83.8 ± 9.1	83.7 ± 8.5	73.4 ± 10.7	0.0007
Puntuación ACT**	24 (22-25)	19 (17-21)	15.5 (13.5-19)	0.0001

*Prueba Anova
 **Mediana y rango intercuartílico, prueba de Kruskal-Wallis
 VEF1, volumen espiratorio forzado al primer segundo; CVF, capacidad vital forzada; ACT, Asthma Control Test

en las últimas cuatro semanas, síntomas nocturnos y uso de inhaladores β_2 agonistas de corta acción, respecto a los pacientes con enfermedad controlada (Cuadro 6).

Distribución de la sensibilización y control de la enfermedad

La sensibilización a Der f y Der p fue mayor en el grupo de pacientes con control del asma (Cuadro 7),

mientras que la sensibilización a cucaracha fue mayor en el grupo no controlado. Al realizar el análisis multivariado no se encontró que la sensibilización a Der f y Der p fuera un factor de riesgo, pero la sensibilización a cucaracha estuvo asociada con no control del asma (OR, 3.27; IC, 1.08-9.89; p, 0.03). Otros alérgenos intradomiciliarios como epitelio de perro y epitelio de gato no mostraron diferencias significativas entre los grupos controlado y no controlado.

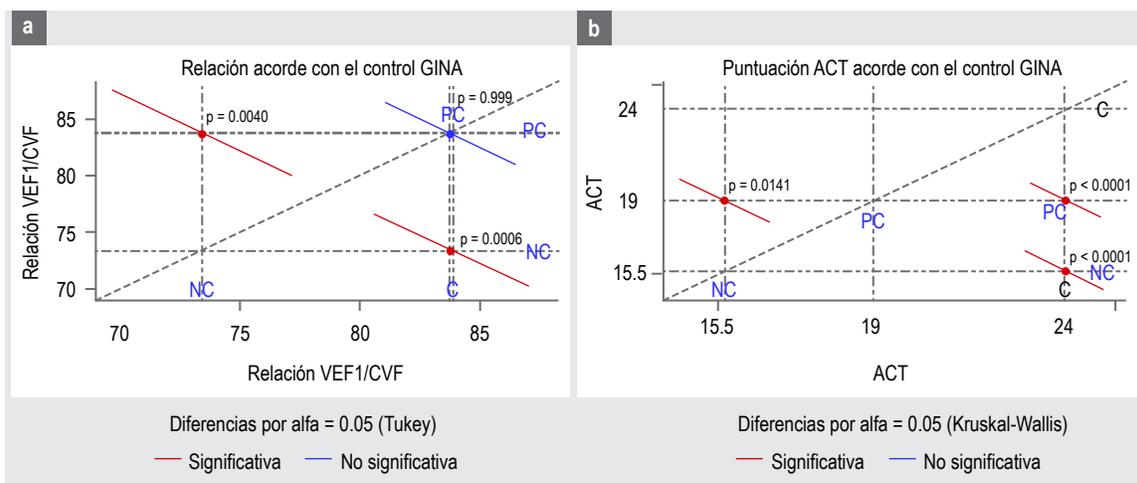


Figura 2. a) Análisis bidimensional de la relación VEF1/CVF respecto al grupo controlado según GINA: grupo controlado (C), grupo parcialmente controlado (PC) y grupo no controlado (NC). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los grupos NC y C, y en los grupos PC y NC; no se hallaron diferencias significativas entre los grupos C y PC. b) Análisis bidimensional de la puntuación ACT respecto a los grupos de control GINA; se observó asociación estadísticamente significativa entre los diferentes grupos, que indica que ambas herramientas pueden discriminar adecuadamente el grado de control de la enfermedad. VEF1, volumen espiratorio forzado al primer segundo; CVF, capacidad vital forzada; ACT, Asthma Control Test.

Cuadro 5. Distribución de aspectos sociodemográficos relacionados con el control de la guía GINA en los pacientes pediátricos

		No controlado		Controlado		p	RM	IC 95 %
		n	%	n	%			
Sexo	Mujer	24	43.6	31	56.4	0.178	1.6	0.81-3.17
	Hombre	31	32.6	64	67.4			
Edad (años)	6-11	40	44.0	51	56.0	0.021	2.3	1.12-4.72
	12-14	15	25.4	44	74.6			
Estrato económico	Bajo	30	47.6	33	52.4	0.018	2.2	1.14-4.44
	Medio-alto	25	28.7	62	71.3			
Habitaciones en la vivienda	1-3	18	54.5	15	45.5	0.016	2.6	1.18- 5.71
	> 3	37	31.6	80	68.4			
Personas en la vivienda	> 4	23	41.8	32	58.2	0.319	1.4	0.71-2.80
	1-4	32	33.7	63	66.3			
Hacinamiento	Sí	6	75.0	2	25.0	0.052*	5.7	1.11-29.3
	No	49	34.5	93	65.5			

*Prueba exacta de Fisher

Discusión

Múltiples factores influyen en el control y gravedad del asma en los pacientes pediátricos, entre ellos, el cumplimiento y la disponibilidad del tratamiento, las comorbilidades y la exposición a determinadas fuentes de aeroalérgenos. Los estudios indican que 60 a 80 % de los niños con asma en edad escolar se encuentran sensibilizados al menos a un alérgeno y que esta sensibilización es un predictor de persistencia de la enfermedad.^{15,16,17}

En este estudio, la tasa de sensibilización entre los pacientes pediátricos fue de 96 %, mayor a la encontrada en Europa y Estados Unidos,^{18,19} pero similar a la reportada en estudios previos realizados en poblaciones con condiciones ambientales similares.²⁰ Esta mayor sensibilización puede deberse a que la exposición a una flora y fauna bastante diversa en el trópico es perenne, facilitando de esta forma la sensibilización en la población atópica. También puede responder a que la ancestría genética de la población del trópico tiene una distribución de genes amerindios, de raza negra y caucásica diferente a las reportadas en otras latitudes, lo que genera que un *cluster* de genes asociados con la respuesta inmu-

nológica varíe y pueda predisponer a mayor sensibilización.^{21,22}

La distribución de la severidad de asma en leve, moderada y severa fue similar a la encontrada en otros estudios,²³ donde se identificó una prevalencia de asma grave o de difícil manejo en 5 a 10 % de los pacientes pediátricos. Debido a que nuestra población fue reclutada en un centro de referencia especializado de alergología, las cifras de pacientes con enfermedad grave en teoría podrían estar sobrealvaloradas. Este sesgo de selección no afectaría el objetivo del estudio (evaluar factores asociados con la gravedad del asma, no su prevalencia), pero sí permite generar grupos comparativos más equilibrados en cuanto al número de sujetos con asma grave *versus* leve o moderada y explorar la posible relación con factores de riesgo.

En Estados Unidos, la sensibilización a roedores y otros animales, como la cucaracha, está asociada con el aumento de la morbilidad en niños asmáticos,^{8,24,25} especialmente de ascendencia afroamericana o latina,²⁴ pertenecientes a familias de escasos recursos con bajas condiciones de higiene en las viviendas.²⁶ En el presente estudio, aun cuando

la mayor parte de la población vivía en estratos socioeconómicos bajos y que toda la población es latina, la sensibilización a rata fue nula mientras que la de cucaracha se asoció con una mayor gravedad de asma. Este resultado podría ser explicado por una baja exposición a los roedores y una alta exposición a cucaracha, pero la diferencia de los resultados en comparación con los estudios en Estados Unidos también muestra que los factores que determinan los patrones de sensibilización en una población son complejos y que pequeñas variaciones en las características ambientales, genéticas y sociodemográficas pueden generar diferencias significativas en los patrones.²⁷

Similar a lo reportados en otras investigaciones en el trópico, la principal fuente de sensibilización fueron los ácaros, lo cual también es consistente con lo reportado en estudios previos en Medellín.²⁸ La frecuencia de sensibilización a *Blomia tropicalis* (Blo t) fue de 74.6 %, similar a lo reportado en otras ciudades de países ubicados en el trópico, como Cuba, Brasil y Singapur^{29,30} pero en franco aumento respecto al estudio previo de Sánchez *et al.*,²⁸ realizado en Medellín en 2012, en el cual se reportó una frecuencia de sensibilización a *Blomia* de 39.7 % en 300 sujetos con síntomas alérgicos.

El aumento en la frecuencia de sensibilización a este ácaro podría ser producto de los cambios en las condiciones climáticas de la ciudad, que actualmente favorecen un ambiente con mayor humedad propicio para el crecimiento de este ácaro. A pesar

de este aumento, no se encontró asociación de esta sensibilización con la pérdida de control de la enfermedad ni con la gravedad. Asimismo, la sensibilización a Der f y Der p se encontró en más de 90 % en los pacientes, pero no mostró ser un factor de riesgo en la gravedad del asma.

Similar a lo reportado en investigaciones previas,¹⁷ estos resultados indican que la sensibilización a ácaros parece asociarse con la presencia de asma,⁶ pero no es un marcador de gravedad tal vez debido a su alta prevalencia entre los individuos con asma, independientemente de su severidad. Otra posible explicación para estos resultados es que muchos pacientes se encontraban en tratamiento con inmunoterapia específica para ácaros, lo que podría favorecer el mayor control de la enfermedad, sin embargo, en este análisis no se realizó esta diferenciación, lo que impide realizar un análisis contundente para confirmar o descartar esta hipótesis. Se estipula realizar este análisis una vez que todos los pacientes finalicen el tratamiento.

La variable espirométrica VEF1/CVF tuvo una relación directa con el control del asma, ya fuera medida por GINA o ACT, mientras que el VEF1 o la CVF por sí solos fueron menos sensibles. El ACT es una herramienta útil en la práctica clínica para la evaluación del control del asma, semejante a la herramienta de control de GINA, y brinda adicionalmente una interpretación subjetiva del paciente acerca de los síntomas. Al igual que en el estudio de Álvarez-Gutiérrez, encontramos que la mayoría de

Cuadro 6. Afectación de las actividades diarias

		No controlado		Controlado		p	RM	IC 95 %
		n	%	n	%			
Impedimento de actividades	Sí	23	79.3	6	20.7	< 0.0001	10.7	3.9-28.5
	No	32	26.4	89	73.6			
Disnea últimas 4 semanas	Si	41	62.1	25	37.9	< 0.0001	8.2	3.8-17.5
	No	14	16.7	70	83.3			
Síntomas nocturnos	Sí	41	59.4	28	40.6	< 0.0001	7.0	3.3-14.8
	No	14	17.3	67	82.7			
Uso inhalador de corta acción	Sí	40	62.5	24	37.5	< 0.0001	7.9	3.7-16.7
	No	15	17.4	71	82.6			

Cuadro 7. Distribución de sensibilización relacionados con el control de GINA

n		No controlado		Controlado		p	RM	IC 95 %
		%	n	%	n			
Atopia	Si	52	35.9	93	64.1	0.357*	0.37	0.06-2;30
	No	3	60.0	2	40.0			
Blo t	Positivo	38	33.9	74	66.1	0.232	0.63	0.30-1.34
	Negativo	17	44.7	21	55.3			
Der f	Positivo	46	33.8	90	66.2	0.024	0.28	0.09-0.89
	Negativo	9	64.3	5	35.7			
Der p	Positivo	47	34.1	91	65.9	0.032*	0.25	0.07-0.90
	Negativo	8	66.7	4	33.3			
Perro	Positivo	14	41.2	20	58.8	0.535	1.28	0.58-2.79
	Negativo	41	35.3	75	64.7			
Gato	Positivo	7	36.8	12	63.2	0.986	1.0	0.37-2.73
	Negativo	48	36.6	83	63.4			
Cucaracha	Positivo	16	51.6	15	48.4	0.053	2.18	0.98-4.87
	Negativo	39	32.8	80	67.2			

*Prueba exacta de Fisher

los pacientes, tanto en el grupo con asma controlada como no controlada, según GINA, estaba correctamente clasificada por el nivel de ACT.³¹ Buzoianu *et al.*³² demostraron que el ACT guarda una correlación con la variación del pico flujo espiratorio en el seguimiento de los pacientes con asma y que dicha correlación no está influida por la edad de los pacientes ni por la presencia de rinitis alérgica, pero sí por el sobrepeso.

El estrato socioeconómico, las condiciones de vivienda y el hacinamiento se han descrito como factores importantes en la gravedad del asma.³³ Persky *et al.*³⁴ encontraron que un bajo estado socioeconómico se asocia con aumento en la prevalencia y gravedad del asma, explicado en parte por un acceso más difícil a los servicios de salud. En otro estudio, Litonjua *et al.*³⁵ corroboraron mayor prevalencia de asma en poblaciones de afroamericanos e hispanos en comparación con población caucásica, influida por los ingresos económicos, el área de residencia y nivel de educación. Otros estudios han demostrado hallazgos similares.^{27,36} Sin embargo, también hay

trabajos que muestran que el estado socioeconómico alto se asocia con una mayor prevalencia de la enfermedad,³⁷ hallazgos determinados al parecer por la etnicidad, variables de inmigración y factores genéticos, lo cual demuestra que la asociación entre asma y estado socioeconómico dista de ser simple. En este trabajo hubo asociación en los estratos socioeconómicos bajos con la pérdida de control del asma en comparación con los estratos medio y alto ($p = 0.018$), los cuales no mostraron un aumento de esta tendencia.

Respecto al hacinamiento, en el análisis univariado se encontró una tendencia que asociaba este factor con la pérdida de control de asma ($p = 0.052$), lo cual no pudo ser corroborado en el análisis multivariado, probablemente debido al tamaño de la muestra. Aunque no se evaluaron los ingresos económicos directamente, los estratos socioeconómicos documentados en el cuestionario utilizado son una medida aproximada en este aspecto, al igual que las condiciones de hacinamiento, que también mostró ser mayor en los pacientes no controlados.

Este estudio tiene algunas debilidades inherentes a su diseño transversal y a la recolección de datos en un único centro. Sin embargo, consideramos que estas limitantes no impactan de forma relevante en los principales objetivos del proyecto.

En conclusión, este análisis transversal muestra cómo diferentes factores influyen en la gravedad y control del asma, entre ellos la sensibilización a la cucaracha y el estado socioeconómico bajo. De igual forma, la relación VEF1/CVF alterada es una medida espirométrica relacionada con la falta de control de la enfermedad. El grado de control del asma, evaluado mediante GINA y ACT, identifica adecuadamente a los pacientes

controlados y no controlados; sin embargo, en el grupo de pacientes parcialmente controlados se requieren elementos clínicos adicionales para su correcta clasificación.

Conflictos de interés

Declaramos no tener conflictos de interés para la realización de este estudio.

Agradecimientos

Al personal del Servicio de Alergología Clínica de la IPS Universitaria y a Ana Lorena Caraballo, quienes con sus invaluable aportes contribuyeron a la realización de este estudio.

Referencias

1. Beasley R, The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-1232. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9)
2. Global Initiative for Asthma. [Sitio web]. Page PM. Global Strategy for Asthma. 2017. Disponible en: Available from: <http://www.ginasthma.org>
3. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476-483. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.106609>
4. Mallol J, Crane J, Von-Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001>
5. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: Epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009;181(9):E181-190. DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080612>
6. 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(1):17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-17>
7. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Lou Hayden M, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) Study: A large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):32-39. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61707-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61707-3)
8. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med*. 1997;336(19):1356-1363. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199705083361904>
9. Nelson RP Jr, DiNicolo R, Fernández-Caldas E, Seleznick MJ, Lockey RF, Good RA. Allergen-specific IgE levels and mite allergen exposure in children with acute asthma first seen in an emergency department and in nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(2):258-263. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)70148-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70148-3)
10. Maldonado-Gómez H, Sepúlveda-Rico CE, Vargas-Abad A. Metodología Gran Encuesta Integrada de Hogares. Colombia: Departamento Administrativo Nacional de Estadística; 2009. Disponible en: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/fichas/Gran_encuesta_integrada_hogares.pdf

11. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120 5 Suppl:S94-S138. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.043>
12. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
14. Koshak E. Classification of asthma according to revised 2006 GINA: Evolution from severity to control. *Ann Thorac Med.* 2007;2(2):45-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1817-1737.32228>
15. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med.* 1990;323(8):502-507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199008233230802>
16. Illi S, Von-Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: A birth cohort study. *Lancet.* 2006;368(9537):763-770. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69286-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69286-6)
17. Eggleston P, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):563-570. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70272-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70272-6)
18. Salo PM, Arbes SJ Jr, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH, Sever ML, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):350-359. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1071>
19. Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany. *Allergo J Int.* 2016;25(1):6-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40629-016-0092-6>
20. Robinson CL, Baumann LM, Gilman RH, Romero K, Combe JM, Cabrera L, et al. The Peru Urban versus Rural Asthma (PURA) Study: Methods and baseline quality control data from a cross-sectional investigation into the prevalence, severity, genetics, immunology and environmental factors affecting asthma in adolescence in Peru. *BMJ Open.* 2012;2(1):e000421. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000421>
21. Rosser FJ, Forno E, Cooper PJ, Celedón JC. Asthma in Hispanics. An 8-year update. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(11):1316-1327. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201401-0186PP>
22. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, Soh JY, Sánchez-Borges M, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J.* 2016;9:20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-016-0110-7>
23. Chipps BE, Parikh NG, Maharaj SK. Severe asthma in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-017-0688-z>
24. Fishbein AB, Lee TA, Cai M, Oh SS, Eng C, Hu D, et al. Sensitization to mouse and cockroach allergens and asthma morbidity in urban minority youth: Genes-environments and Admixture in Latino American (GALA-II) and Study of African-Americans, Asthma, Genes, and Environments (SAGE-II). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(1):43-49.e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2016.05.004>
25. Do DC, Zhao Y, Gao P. Cockroach allergen exposure and risk of asthma. *Allergy.* 2016;71(4):463-474. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12827>
26. Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Phipatanakul W. The indoor environment and inner-city childhood asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014;32(2):103-110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110514/>
27. Zhang X, Morrison-Carpenter T, Holt JB, Callahan DB. Trends in adult current asthma prevalence and contributing risk factors in the United States by state: 2000-2009. *BMC Public Health.* 2013;13:1156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-1156>

28. Sánchez-Caraballo J, Diez-Zuluaga S, Cardona-Villa R. Sensitization to aeroallergens in allergic patients from Medellín, Colombia. *Rev Alerg Mex.* 2012;59(3):139-147.
29. Puerta Llerena L, Fernández-Caldas E, Caraballo Gracia LR, Lockey RF. Sensitization to *Blomia tropicalis* and *lepidoglyphus destructor* in dermatophagoides spp-allergic individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88(6):943-950. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(91\)90252-J](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(91)90252-J)
30. Caraballo L, Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey RF, Martínez B. Sensitization to mite allergens and acute asthma in a tropical environment. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1998;8(5):281-284.
31. Álvarez-Gutiérrez FJ, Medina-Gallardo JF, Pérez-Navarro P, Martín-Villasclaras JJ, Martín-Etchegoren B, Romero-Romero B, et al. Comparison of the Asthma Control Test (ACT) with lung function, levels of exhaled nitric oxide and control according to the Global Initiative for Asthma (GINA). *Arch Bronconeumol.* 2010;46(7):370-377. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2010.04.003>
32. Buzoianu E, Moiceanu M, Plesca DA. Asthma control assessment in children: Correlation between asthma control test and peak expiratory flow. *Maedica (Buchar).* 2014;9(4):338-343.
33. Acevedo N, Sánchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, Quiróz C, Alvarez Á, et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-13>
34. Persky VW, Slezak J, Contreras A, Becker L, Hernandez E, Ramakrishnan V, et al. Relationships of race and socioeconomic status with prevalence, severity, and symptoms of asthma in Chicago school children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(3):266-271. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62824-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62824-4)
35. Litonjua AA, Carey VJ, Weiss ST, Gold DR. Race, socioeconomic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28(6):394-401. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199912\)28:6<394::AID-PPUL2>3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199912)28:6<394::AID-PPUL2>3.0.CO;2-6)
36. Lee KS, Rha YH, Oh IH, Choi YS, Choi SH. Socioeconomic and sociodemographic factors related to allergic diseases in Korean adolescents based on the Seventh Korea Youth Risk Behavior Web-based Survey: A cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2016;16:19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0549-2>
37. Farfel A, Tirosh A, Derazne E, Garty BZ, Afek A. Association between socioeconomic status and the prevalence of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(6):490-495. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.03.019>



Common immunodeficiency variable in adults

Inmunodeficiencia común variable en adultos

Patricia María O'Farrill-Romanillos,¹ Diana Andrea Herrera-Sánchez,¹ Cecilia Hernández-Fernández,¹ Eunice Giselle López-Rocha²

Abstract

Primary immunodeficiencies (PIDs) are low-incidence diseases caused by defects in genes involved in the development, maintenance, and regulation of the immune system. Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common symptomatic immunodeficiency of adulthood. It has an approximate prevalence of 1 in 25 000-50 000 in the general population, with a delay in diagnosis between 6-7 years. The clinical manifestations of CVID constitute six main categories: infections, pulmonary complications, granulomatous or polyclonal lymphocytic disease, autoimmunity, gastrointestinal diseases and malignancy. Most patients must have at least one of the following clinical manifestations (infection, autoimmunity, lymphoproliferation). However, the diagnosis of CVID can be conferred in asymptomatic patients, especially in familial cases. Secondary causes of hypogammaglobulinemia should be ruled out in any patient meeting the diagnostic criteria for CVID, as the treatment may be totally different from that required for CVID. Because CVID comprises a heterogeneous group of syndromes with poor primary antibody production, the potential number of entities within this group is unknown. Patients with CVID suffer from various complications that are considered prognostic. In the absence of clear guidelines for their search, it is recommended that lymphoproliferative disease, lung disease, liver disease and autoimmunity be investigated intentionally during the initial evaluation. The intervals in which they should be performed are not clear, but several evaluations may be required per year, according to the clinical evolution of the patient.

Keywords: Common variable immunodeficiency; Antibody defects immunodeficiencies

Este artículo debe citarse como: O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Hernández-Fernández C, López-Rocha EG. Inmunodeficiencia común variable en adultos. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):452-462

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

²Práctica privada. Ciudad de México, México

Correspondencia: Patricia María O'Farrill-Romanillos.
patyfritzenwalden@hotmail.com

Recibido: 2017-10-17
Aceptado: 2017-11-03

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades de baja incidencia, causadas por defectos en genes involucrados en el desarrollo, mantenimiento y regulación del sistema inmune. La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia sintomática más común de la edad adulta. Tiene una prevalencia aproximada de 1 en 25 000 a 50 000 sujetos de la población general, con un retraso en el diagnóstico entre seis y siete años. Las manifestaciones clínicas de la IDCV, constituyen seis categorías principales: infecciones, complicaciones pulmonares, enfermedad granulomatosa o linfocítica policlonal, autoinmunidad, enfermedades gastrointestinales y neoplasias. La mayoría de los pacientes debe tener al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas (infección, autoinmunidad, linfoproliferación). No obstante, el diagnóstico de IDCV puede ser formulado en pacientes asintomáticos especialmente en casos familiares. Las causas secundarias de hipogammaglobulinemia deben ser descartadas en cualquier paciente que reúna los criterios diagnósticos para IDCV, ya que el tratamiento puede ser totalmente diferente al que se requiere para la IDCV. Debido a que la IDCV comprende un grupo heterogéneo de síndromes con producción deficiente de anticuerpos de tipo primario, el número potencial de entidades dentro de este grupo se desconoce. Los pacientes con IDCV sufren diversas complicaciones que se consideran pronósticas. En ausencia de directrices claras de su búsqueda se recomienda que durante la evaluación inicial se indague intencionadamente enfermedad linfoproliferativa, enfermedad pulmonar, hepática y autoinmunidad. Los intervalos en los cuales deben realizarse no están claros, pero se pueden requerir varias evaluaciones al año, de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

Palabras clave: Inmunodeficiencia común variable; Adultos; Inmunodeficiencias humorales

Abreviaturas y siglas

AHAI, anemia hemolítica autoinmune

BAFF-R, *B-cell activating factor receptor*

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IDP, inmunodeficiencias primarias

Ig, inmunoglobulina

IGIV, inmunoglobulina intravenosa

IGSC, inmunoglobulina subcutánea

LES, lupus eritematoso sistémico

MSH5, *MutS homolog 5*

PTA, púrpura trombocitopénica autoinmune

TACI, *transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor*

Antecedentes

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades causadas por defectos genéticos que involucran el desarrollo, mantenimiento y regulación del sistema inmune. Se han descrito más de 150 formas de IDP, las cuales en su mayoría se expresan durante la infancia y con menos frecuencia en adultos.¹

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia sintomática más común en la edad adulta. Tiene una prevalencia de 1 en 25 000 a 50 000 sujetos de la población general. Se presenta a cualquier edad, con una distribución bimodal: el primer pico entre los seis y 10 años y el segundo entre los 18 y 25 años de edad, con un retraso en el diagnóstico entre seis y siete años, a partir del inicio de los síntomas.^{2,3}

El componente genético no ha sido completamente identificado, pero varios genes han sido relacionados con su desarrollo, entre ellos TACI (*transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor*), BAFF-R (*B-cell activating factor receptor*) y MSH5 (*MutS homolog 5*), con una presentación clínica heterogénea entre pacientes con la misma mutación.^{4,5}

Diagnóstico

El diagnóstico de IDCV es de exclusión y debe considerarse en cualquier grupo edad con hipogammaglobulinemia sin causa conocida.

Las causas secundarias incluyen fármacos (glucocorticosteroides, antiepilépticos, anticuerpo mo-

noclonal anti-CD20 [rituximab]), neoplasias (leucemia linfóide crónica, linfomas), síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas y linfangiectasias congénitas.⁶

Los criterios diagnósticos de IDCV inicialmente fueron propuestos por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y el grupo Panamericano de Inmunodeficiencias en 1999; recientemente, en el año 2016, se realizó un consenso internacional con el fin de uniformar dichos criterios, ya que la variedad de manifestaciones clínicas y anormalidades de laboratorio no necesariamente coinciden y pueden ocurrir a lo largo de la vida limitando su identificación.^{7,8}

Los pacientes deben tener al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas: infección, autoinmunidad o linfoproliferación y cumplir con los siguientes criterios:

- Hipogammaglobulinemia de acuerdo con el rango de referencia para la edad y para el laboratorio en donde se procesó la muestra, en al menos dos determinaciones, con un promedio de tres semanas de diferencia entre cada una. En pacientes con niveles por debajo de 100 a 300 mg/dL, considerados como muy bajos, no es necesario realizar nuevas mediciones si presentan manifestaciones clínicas compatibles, ya que es prioritario el inicio de la terapia de sustitución con inmunoglobulina humana.
- Los niveles de IgA o IgM deben estar al menos una desviación estándar por debajo del valor considerado normal para la edad.
- En pacientes con niveles de IgG mayores a 100 mg/dL se recomienda evaluar las respuestas a antígenos dependientes e independientes de linfocitos T, en busca de alteración en al menos un tipo de antígeno. La medición de la respuesta específica a anticuerpos —respuesta a antígenos polisacáridos—, tanto basal como posvacunación, puede omitirse si se cumplen los demás criterios y si el retraso en su interpretación condicionará un deterioro en la salud del paciente.
- Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia.
- Los estudios genéticos se requieren solo en aquellos pacientes que presentan complicaciones, ya que la presencia de defectos genéticos únicos puede convertirlos en candidatos a terapias específicas.⁹

Proponemos un algoritmo diagnóstico, cuya intención es facilitar la identificación de pacientes adultos con IDCV (Figura 1).

Diagnóstico diferencial

Las causas secundarias de hipogammaglobulinemia, deben ser descartadas en cualquier paciente con sospecha de IDCV, estas incluyen las infecciones, la enteropatía perdedora de proteínas, la pérdida de proteínas de etiología renal, los síndromes genéticos, el uso de fármacos inmunosupresores, otros medicamentos y las neoplasias.¹⁰

Clasificación

El esquema de clasificación original se basó en el fenotipo de células B, que estratificaba a los pacientes de acuerdo con la producción de anticuerpos *in vitro*, de esta manera se dividían en tres grupos: sin producción de inmunoglobulinas, producción solo de IgM o producción normal de inmunoglobulinas M y G (IgM e IgG).^{11,12}

Debido a que estas categorías solo reflejaban la presencia o ausencia de células B de memoria con o sin cambio de isotipo en la sangre periférica, en la actualidad se usan marcadores de superficie de las células B periféricas para agruparlos.

Dos grupos de estudio en IDCV son pioneros en estas clasificaciones utilizando algoritmos similares; el realizado por el grupo alemán, Freiburg, que estableció la clasificación con el mismo nombre, y el realizado por Piqueras *et al.*, que constituye la Clasificación de París. Estos algoritmos fueron combinados para realizar el esquema EUROclass, en un intento por unificar criterios de clasificación de los pacientes con IDCV. Este requiere la medición de los siguientes subtipos de células B: células B totales, células B de memoria IgD⁻ IgM⁻, células B transicionales y células B CD21^{low}. Y establece dos grupos principales: B⁺ con más de 1 % de células B y B⁻ con menos de 1 % de células B. El grupo B⁺ puede subdividirse a su vez en dos, para identificar a los pacientes con un defecto severo en la generación de células B de memoria: smB⁺ con más de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo y smB⁻ con menos de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo. A su vez, se pueden subdividir nuevamente de acuerdo con las concentraciones de células CD21^{low} que presenten. Y el grupo de pacientes smB⁻ pueden subdividirse en dos grupos de acuerdo a si presentan

valores normales o altos de células B transicionales: smB– Tr^{hi} con más de 9 % de células B transicionales y el grupo smB– Tr^{nom}, que presentan menos de 9 % de células B transicionales (Figura 2).^{12,13}

Desafortunadamente, la clasificación basada en células B de memoria ofrece limitada utilidad para el pronóstico ya que algunos pacientes pueden modificar su clasificación a lo largo del tiempo, pero la gran mayoría al menos por periodos cortos de tiempo mantienen fenotipos de células B estables.¹²

Clínicamente se pueden agrupar a los pacientes en cuatro categorías: otras complicaciones relacionadas con la enfermedad, citopenias, linfoproliferación policlonal (granulomas, neumonía linfocítica intersticial, linfadenopatías persistente inexplicable) y enteropatía de causa desconocida. Las últimas tres categorías se asocian con disminución en la supervivencia, mientras que la ausencia de comorbilidades representa un factor de buen pronóstico.¹⁴

Nosotros recomendamos que se utilicen ambas clasificaciones, debido a que deben ser complemento una de la otra y no ser tomadas en forma individual.

Complicaciones de IDCV

El conjunto de manifestaciones clínicas en IDCV constituyen seis categorías principales: infecciones, complicaciones pulmonares, enfermedad granulomatosa o linfocítica policlonal, autoinmunidad, enfermedades gastrointestinales y neoplasias (Figura 3).

Se recomienda que durante la evaluación inicial se busquen intencionadamente cada una de ellas y, ante su ausencia, realizar evaluaciones periódicas de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

Infecciones

Más de 80 % de los casos cursará con infecciones respiratorias recurrentes como otitis media, neumonía y rinosinusitis, ocasionadas principalmente por bacterias encapsuladas. En una proporción menor se

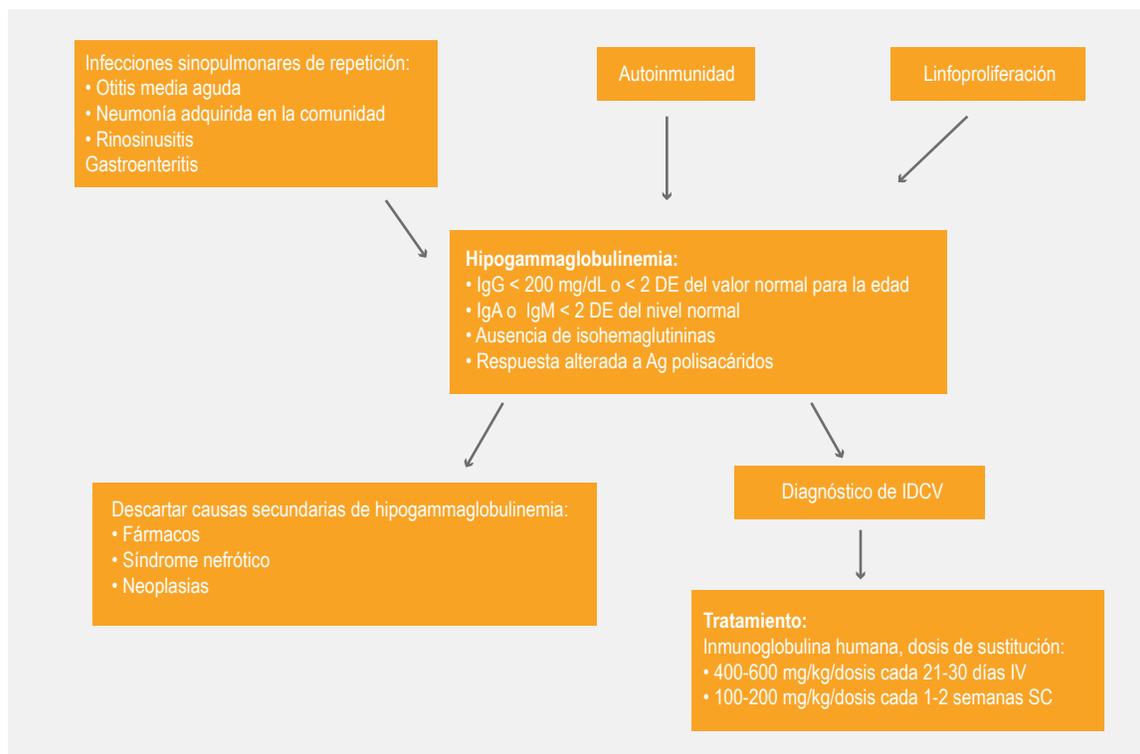


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de inmunodeficiencia común variable: espectro clínico, diagnóstico diferencial y tratamiento.

han reportado bacterias anaerobias, *Candida* y *Aspergillus fumigatus*.¹⁵

El segundo sitio más frecuente de procesos infecciosos es a nivel gastrointestinal, los microorganismos identificados son *Campylobacter jejuni*, *rotavirus* y *Giardia lamblia*.

Las infecciones cutáneas, oculares y renales se presentan en forma variable en 10 a 25 % de los casos.

Los pacientes que cursan concomitantemente con defectos en la inmunidad celular pueden presentar infecciones por gérmenes oportunistas como citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecci*, micobacterias atípicas y criptococo.¹⁶

Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes son diarrea crónica, hiperplasia nodular linfoidea y atrofia vellosa, que en conjunto se presentan en 20 a 60 % de los pacientes con IDCV.¹⁷

La causa de la enteropatía se desconoce, pero clínicamente se manifiesta con síntomas inespecí-

ficos como estreñimiento, dolor y distensión abdominal.¹⁶

Los hallazgos macroscópicos incluyen hiperplasia linfoide nodular, atrofia de vellosidades e inflamación inespecífica. Microscópicamente hay ausencia de células plasmáticas, infiltración intraepitelial de linfocitos e hiperplasia de folículos linfoides.¹⁹

El diagnóstico diferencial más importante es con enfermedad celíaca, el cual puede llegar a ser complejo. Sin embargo, la ausencia de células plasmáticas y la hiperplasia linfoide es característica de IDCV; la utilidad de los anticuerpos en este contexto es limitada.

A nivel hepático, la hiperplasia nodular regenerativa HNR se presenta en 5 % de los pacientes con IDCV y puede manifestarse únicamente como elevación aislada de transaminasas. Algunos casos pueden progresar rápidamente a hepatitis autoinmune e hipertensión portal.

Por lo tanto, ante la persistencia de pruebas de funcionamiento hepático anormales sin evidencia de otra causa, deberá considerarse la biopsia hepática,

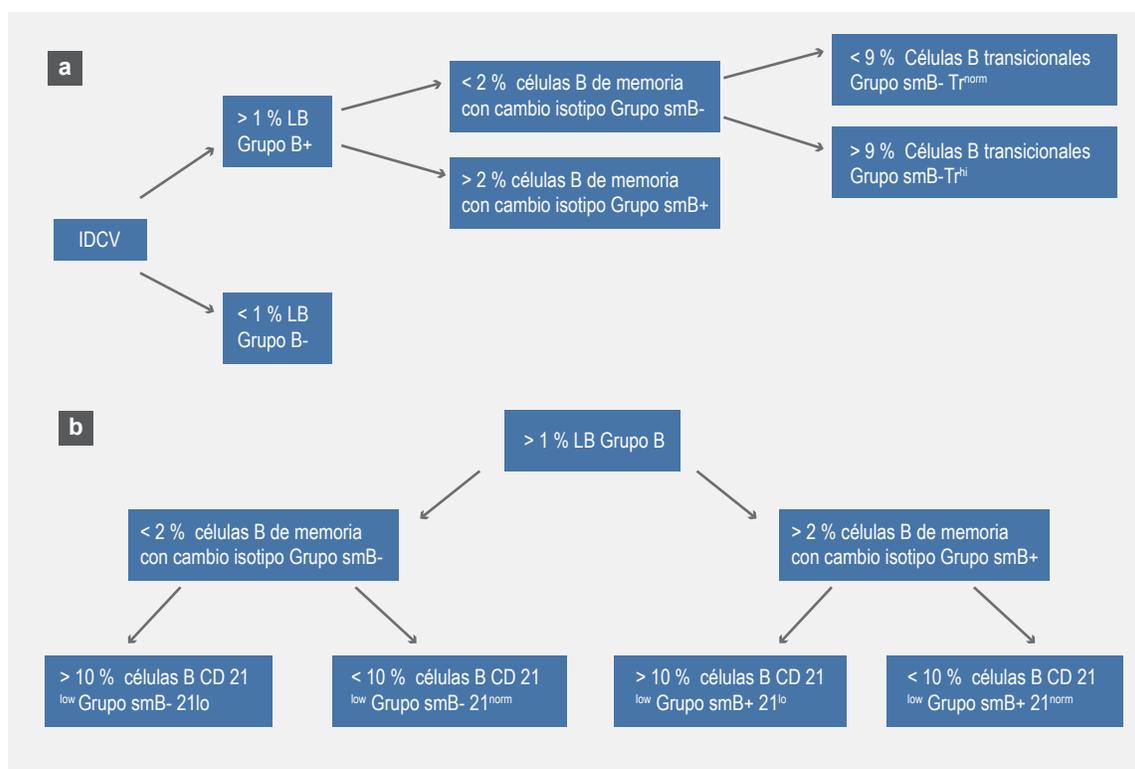


Figura 2. Clasificación EUROclass de inmunodeficiencias comunes variables.

que en caso de mostrar infiltrados linfoides y fibrosis justificará el uso de inmunosupresores, ya que el reemplazo de gammaglobulina no previene el desarrollo de la HNR.²⁰

Manifestaciones pulmonares

La enfermedad pulmonar se presenta en 30 a 70 % y es un motivo importante de morbimortalidad en pacientes con IDCV.

Las bronquiectasias están presentes en 30 a 70 % de los pacientes con IDCV y son atribuibles a infecciones recurrentes; *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* son los microorganismos que frecuentemente colonizan.²¹

Las enfermedades intersticiales incluyen neumonía intersticial linfoide y enfermedad linfocítica granulomatosa. Ambas se caracterizan clínicamente por disnea progresiva y tos; para su diagnóstico se requiere tomografía pulmonar de alta resolución, que mostrará infiltrados intersticiales, zonas

de opacidad y vidrio despulido con o sin fibrosis. Sin embargo, siempre que sea posible deberá realizarse el análisis histopatológico para distinguir ambas entidades, ya que la enfermedad linfocítica granulomatosa, aunque menos frecuente, tiene peor pronóstico.²²

Los pacientes con esplenomegalia, citopenias autoinmunes, IgA disminuida y el porcentaje bajo de células CD21^{low}, tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad linfocítica granulomatosa.²²

El tratamiento de la enfermedad pulmonar está dirigido al problema subyacente.

La administración de gammaglobulina a dosis de 600 a 800 mg/kg/dosis es esencial para prevenir daño pulmonar.

En pacientes con enfermedad pulmonar intersticial el uso de esteroides, rituximab y azatioprina pueden considerarse, no obstante, los datos sobre su uso son limitados por lo que siempre deberá individualizarse el tratamiento.

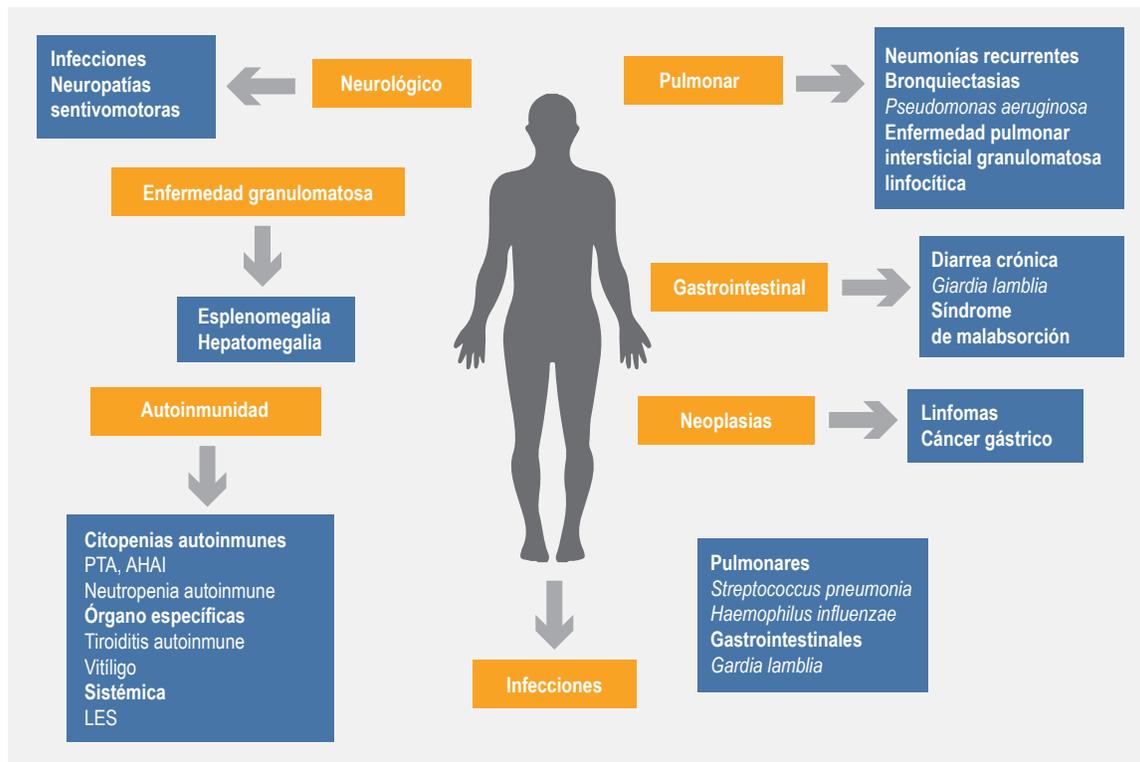


Figura 3. Características clínicas más frecuentes de los pacientes con inmunodeficiencia común variable. PTA, púrpura trombocitopénica autoinmune; AHAI, anemia hemolítica autoinmune; LES, lupus eritematoso sistémico.

Manifestaciones cardíacas

No existe mucha referencia en relación con alteraciones cardíacas en pacientes IDCV, la mayoría se asocian a las complicaciones pulmonares, como la afección de cavidades derechas e hipertensión pulmonar secundaria a neumopatía crónica.

Se han reportado otras alteraciones como dilatación del tronco de la aorta, aneurismas aórticos, insuficiencia mitral y tricuspídea.^{23,24}

Autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes están presentes en 20 a 30 % de los pacientes con IDCV y pueden ser la manifestación inicial o única.

Las más frecuentes son púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) y anemia hemolítica autoinmune (AHAI) con una prevalencia de 5 a 8 %, pero se han reportado prevalencias hasta de 50 %.^{25,26} Pueden presentar concomitantemente, neutropenia autoinmune, PTA y AHAI, dando lugar al síndrome de Evans.

Los pacientes adultos portadores de IDCV pueden presentar, además, enfermedades autoinmunes como artritis seronegativa, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveítis, vasculitis, tiroiditis, alopecia, vitíligo, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y lupus eritematoso sistémico.²⁷

El diagnóstico y el tratamiento de las citopenias autoinmunes son los mismos que en un paciente inmunocompetente, sin embargo, debemos tomar en cuenta los siguientes aspectos al utilizar inmunosupresores:

- Mantener las concentraciones de IgG séricas mayores a 800 mg/dL.
- Prescribir ciclos cortos de inmunosupresores.

En caso de pobre respuesta al tratamiento convencional puede prescribirse rituximab, con resultados favorables en 50 % de los casos. La esplenectomía deberá considerarse como última opción.²⁷

Linfoproliferación

La linfoproliferación no asociada con malignidad, se presenta en 20 a 30 % de los pacientes e incluye la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías en general.

Las linfadenopatías cervicales, mediastinales y abdominales son frecuentes; histopatológicamente se

caracterizan por hiperplasia linfoidea atípica o reactiva, inflamación granulomatosa y ausencia de células plasmáticas con centros germinales mal definidos.

Siempre deben ser valoradas para excluir una neoplasia, sobre todo cuando han crecido de forma aguda o se acompañan de síntomas B. En ausencia de malignidad requieren vigilancia periódica.²⁸

Enfermedad granulomatosa

La enfermedad granulomatosa, puede ser localizada o difusa y se presenta en 8 a 22 % de los pacientes con IDCV. Los sitios afectados son pulmón, bazo, piel, hígado, médula ósea, riñón, tracto gastrointestinal, ojos y cerebro. Las lesiones características son granulomas no caseificantes, variables en tamaño, y pueden aparecer dentro o fuera de los folículos linfoides y es considerada una expresión de desregulación inmune.

El tratamiento sugerido son los esteroides y se han reportado respuestas favorables con el uso de infliximab y anti-TNF.^{29,30}

Neoplasias

Constituyen la causa más importante de mortalidad temprana, 20 % de los pacientes adultos con IDCV desarrollaran alguna neoplasia. Los linfomas no Hodgkin son la causa más frecuente y en ocasiones son difícil de distinguir de una proliferación linfoide policlonal.

Los tumores sólidos como el cáncer gástrico, de mama, próstata, vejiga, páncreas, tiroides y pulmón también han sido descritos. El tratamiento es similar al que recibe un paciente inmunocompetente.^{31,32}

Manifestaciones neurológicas

Han sido descritas con poca frecuencia e incluyen meningitis, enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central y neuropatías con afectación sensitiva y motora.³³

Tratamiento

Terapia de reemplazo con gammaglobulina

La piedra angular en el tratamiento de la IDCV es el reemplazo de IgG vía intravenosa o subcutánea, que previene infecciones bacterianas graves y complicaciones relacionadas con ellas, especialmente a nivel pulmonar.

La dosis inicial sugerida es de 400 a 500 mg/kg/mes para la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) que

se administra cada tres o cuatro semanas. El ajuste mensual de la dosis se basa en la clínica y en los niveles de IgG; en pacientes obesos se recomienda calcular de acuerdo con el peso corporal ideal.^{33,34,35}

Las reacciones más frecuentes durante la infusión son cefalea, náusea, vómitos, rubor, urticaria, escalofríos, mialgias, artralgias, dolor abdominal que responden a antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos y a la disminución de la velocidad de infusión. La anafilaxia es poco común y está asociada a anticuerpos IgG anti-IgA presentes en algunos pacientes con IgA < 7 mg/dL, a pesar de esto, no es rutinario estudiar su presencia antes de iniciar el tratamiento.^{36,37}

Se han descrito complicaciones renales como la nefritis osmótica en pacientes que recibieron IGIV, la mayoría asociadas a sucrosa, aunque la lesión renal puede ocurrir en cualquier paciente y producto, por lo que la función renal debe monitorizarse regularmente.^{40,41}

En general, la aplicación ambulatoria de IGIV es segura. No existe un consenso en cuanto a los esquemas de administración de IGIV. En México se han propuesto esquemas que permiten su administración ambulatoria —sin premedicación— en tres a cinco horas, con incorporación de los pacientes a sus actividades cotidianas o laborales al término de la infusión, como el esquema ANCAR, el cual reporta reacciones leves moderadas en 12.9 %, y de ellas, la cefalea es la más frecuente en 3.1 %.³⁹

Respecto a la inmunoglobulina subcutánea (IGSC), la dosis de adultos es de 100 a 200 mg/kg/semana y los intervalos de dosificación pueden variar de una a dos veces por semana; para hacer la transición de IGIV a IGSC puede realizarse siete días después la última administración de IGIV debido a que la absorción de IGSC tarda de tres a siete días. Los niveles meseta también se puede alcanzar rápidamente con cinco infusiones diarias de la dosis semanal seguida de infusiones semanales. Las reacciones sistémicas de IGSC son raras.³⁴

Existen diferentes presentaciones de gammaglobulinas disponibles en todo el mundo, con variaciones en sus propiedades fisicoquímicas incluyendo pH, concentración de sodio, osmolaridad, contenido de IgA y estabilizadores. Por lo tanto, los productos de IgG no son intercambiables y las marcas no deben sustituirse entre sí sin una correcta evaluación de las características del paciente.^{34,39}

Trasplante

La terapia de sustitución con gammaglobulina no previene todas las complicaciones de la IDCV, en algunos casos es necesario agregar terapia inmunosupresora, la cual está limitada por la ausencia de estudios científicos que avalen su seguridad y el riesgo de infecciones. El TCPH (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas) ha surgido como una opción que favorece la reconstitución inmune en estos pacientes.⁴⁰

Rizzi *et al.* reportaron los primeros cuatro casos de TCPH en IDCV, las indicaciones fueron linfoma, citopenia autoinmune y deterioro de la función respiratoria. Un paciente falleció por infección sistémica por adenovirus, *Aspergillus* y reactivación de virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. De los sobrevivientes, los que tenían linfoma presentaron remisión completa del cuadro linfoproliferativo, aunque uno de ellos persistió con el reemplazo de IgG.⁴¹

Un estudio multicéntrico retrospectivo de 25 casos trasplantados por desregulación inmune —autoinmunidad, enfermedad granulomatosa o linfocítica—, linfoma e infecciones recurrentes reportó una mortalidad de 52 %, la causa principal fue la enfermedad injerto contra huésped en 43 %. La reconstitución inmune en los sobrevivientes, definida como la independencia de sustitución de inmunoglobulina, se logró solo en 50 %. Once de los 12 sobrevivientes lograron la resolución de la indicación primaria para el TCPH.^{41,42}

De acuerdo con estos resultados, la situación actual del TCHP en IDCV es controversial, puede ser una opción terapéutica —pero no inicial— en pacientes seleccionados. Debido a su alta mortalidad y tasas bajas de reconstitución inmune debe ser restringido a pacientes con enfermedades linfoproliferativas y aquellos con complicaciones con evolución grave (autoinmunidad, enfermedad granulomatosa) en quienes las terapias convencionales han fallado.⁴²

Conclusión

La IDCV es un síndrome compuesto por distintas entidades, las cuales condicionan manifestaciones clínicas variables que dificultan su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Proponemos un algoritmo diagnóstico que ayude a su identificación en cualquier nivel de atención médica e impacte sobre la evolución de sus complicaciones y su pronóstico.

Referencias

1. Adams N, Hoehndorf R, Gkoutos G V., Hansen G, Hennig C. PIDO: the primary immunodeficiency disease ontology. *Bioinformatics*. 2011;27(22):3193-3199. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btr531>
2. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(2):203-211. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12178>
3. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: A disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):545-556. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.015>
4. Sánchez LA, Maggadottir SM, Pantell MS, Lugar P, Rundles CC, Sullivan KE, et al. Two sides of the same coin: Pediatric-onset and adult-onset common variable immune deficiency. *J Clin Immunol*. 2017;37(6):592-602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-017-0415-5>
5. Ameratunga R, Woon S, Gillis D, Koopmans W, Gillis D, Steele R. New diagnostic criteria for CVID. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(2):183-186.
6. Abbott JK, Gelfand EW. Common variable immunodeficiency: Diagnosis, management, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):637-658. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.009>
7. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol*. 2014;5(415):1-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00415>
8. Dong J, Liang H, Wen D, Wang J. Adult common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci*. 2016;351(3):239-243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2015.12.010>
9. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, De-la-Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
10. Kumar Y, Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9(10):959-977. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2013.836967>.
11. Baldovino S, Montin D, Martino S, Sciascia S, Menegatti E, Roccatello D. Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):796-801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.11.003>
12. Yazdani R, Seify R, Ganjalikhani-Hakemi M, Abolhassani H, Eskandari N, Golsaz-Shirazi F, et al. Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(2):183-192. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2016.07.001>
13. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008;111(1):77-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-091744>
14. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(6):561-574. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/eci.13.30>
15. Angulo-Pérez G, Vivar-Acevedo E, Herrera-Sánchez D. Identificación de microorganismos asociados con rinosinusitis crónica en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg México*. 2016;63(1):26-31. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/143/290>
16. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):545-556. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.015>
17. López V, Rodríguez X, Olano C. Common variable immunodeficiency: Digestive involvement of a systemic disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2013;43(1):44-47.
18. Rodríguez-Negrete EV, Mayoral-Zavala A, Rodríguez-Mireles KA, De-León-Salazar OED, Hernández-Mondragón O, Gómez-Jiménez LM, et al. Prevalence of gastrointestinal disorders in adults with common variable immunodeficiency at specialty hospital Dr. Bernardo Sepulveda. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(1):1-7.

19. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(4):17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-016-0491-3>
20. Song J, Lleo A, Yang GX, Zhang W, Bowlus CL, Eric-Gershwin M, et al. Common variable immunodeficiency and liver involvement. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-017-8638-z>
21. Nonas S. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):753-766. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.004>
22. Hartono S, Motosue MS, Khan S, Rodriguez V, Iyer VN, Divekar R, et al. Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;118(5):614-620. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.01.004>
23. Human A, Murguía-Favela L, Benson L, Roifman I, Grunebaum E. Cardiovascular abnormalities in primary immunodeficiency diseases. *LymphoSign J.* 2015; 283):107-134. DOI: <http://dx.doi.org/10.14785/lpsn-2014-0013>
24. Cambray-Gutiérrez JC, Fernández-Muñoz MC, Del-Rivero-Hernández LG, López-Pérez P, Chávez-García A, Segura-Méndez NH. Cardiopatías estructurales y funcionales en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(2):91-97. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/69/139>
25. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: Epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(2):101-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2016.1224664>
26. O'Farrill-Romanillos PM, Campos-Romero FH, Mendoza-Reyna LD, Amaya-Mejía AS, Galindo-Pacheco LV, González-Virla B, et al. Enfermedades hematológicas autoinmunes en adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2012;59(4):187-191.
27. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity-an inconvenient truth. *Autoimmun Rev.* 2014;13(8):858-864. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.04.006>
28. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-1657. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-09-377945>
29. Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2009;133(2):198-207. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.001>
30. Arnold DF, Wiggins J, Cunningham-Rundles C, Misbah SA, Chapel HM. Granulomatous disease: distinguishing primary antibody disease from sarcoidosis. *Clin Immunol.* 2008;128(1):18-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2008.03.510>
31. López-Rocha E, Rodríguez-Mireles K, Segura-Méndez NH, Yamazaki-Nakashimada MA. Malignancies in adult patients with common variable immunodeficiency. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(1):22-27.
32. Cambray-Gutiérrez JC, Herrera-Sánchez DA, Blancas-Galicia L, O'Farrill-Romanillos PM. Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(4):334-341. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/171/379>
33. Nguyen JT-U, Green A, Wilson MR, DeRisi JL, Gundling K. Neurologic complications of common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2016;36(8):793-800. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-016-0336-8>
34. Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, King A, Bezrodnik L, Oleastro M, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(3):245-260. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.09.006>
35. Hodkinson JP. Considerations for dosing immunoglobulin in obese patients. *Clin Exp Immunol.* 2017;188(3):353-362. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12955>
36. Rodríguez-Mireles KA, Galguera-Sauceda A, Gaspar-López A, López-Rocha EG, Campos-Romero FH, Del-Rivero-Hernández LG, et al. Efectos adversos de la aplicación ambulatoria de inmunoglobulina

- intravenosa en adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):131-140. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/37>
37. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1238-1239. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.033>
 38. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):558-566. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.012>
 39. Cantú T, Hoehn-Saric E, Burgess KM, Racusen L, Scheel PJ. Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(2):228-234. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90003-9](http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386(95)90003-9)
 40. Zhang R, Szerlip HM. Reemergence of sucrose nephropathy: Acute renal failure caused by high-dose intravenous immune globulin therapy. *South Med J.* 2000;93(9):901-904. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-200093090-00013>
 41. Rizzi M, Neumann C, Fielding AK, Marks R, Goldacker S, Thaventhiran J, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1371-1374. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.055>
 42. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):988-997. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.029>



Regulation of immune responses by exosomes derived from antigen presenting cells

Los exosomas de las células presentadoras de antígeno y su papel en la regulación de las respuestas inmunológicas

José Luis Maravillas-Montero,¹ Ismael Martínez-Cortés^{2,3}

Abstract

Cells release several biomolecules to the extracellular environment using them as a communication alternative with neighbor cells. Besides these molecules, cells also release more complex elements, like vesicles; structures composed of a lipidic bilayer with transmembrane proteins that protect a hydrophilic content. Exosomes are a small subtype of vesicles (30-150 nm), produced by many cell types, such as tumor cells, neurons, epithelial cells and immune cells. Included in this last group, antigen presenting cells produce exosomes that contain different types of molecules depending on their activation and/or maturation state. In recent years there has been an exponential interest in exosomes due to the recent evidences that show the immunomodulatory properties of these vesicles and therefore, their great potential in diagnostic approaches and development of therapies for different inflammation-associated pathologies.

Keywords: Antigen presenting cell; Exosome; Immunomodulation; Immunotherapy; Biomarker

Este artículo debe citarse como: Maravillas-Montero JL, Martínez-Cortés I. Los exosomas de las células presentadoras de antígeno y su papel en la regulación de las respuestas inmunológicas. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):463-476

¹Universidad Nacional Autónoma de México/Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Red de Apoyo a la Investigación. Ciudad de México, México

²Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Departamento de Inmunología. Ciudad de México, México

³Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Veterinaria, Posgrado en Ciencias de la Producción y la Salud Animal. Ciudad de México, México

Correspondencia: José Luis Maravillas-Montero.
maravillas@cic.unam.mx

Recibido: 2017-06-13
Aceptado: 2017-07-18

Resumen

Las células liberan biomoléculas de diversa naturaleza a su entorno para comunicarse con las células vecinas. Además de dichas moléculas, secretan también elementos más complejos como las vesículas; estructuras compuestas por bicapas lipídicas con proteínas transmembranales que encierran un contenido hidrofílico. Los exosomas son un subtipo pequeño de estas vesículas (de 30 a 150 nm), producidos por una amplia variedad de tipos celulares incluyendo las neuronas, células tumorales, células epiteliales y células del sistema inmunológico. De entre estas últimas, las células presentadoras de antígeno se han caracterizado como productoras de exosomas con contenido variable, tanto en condiciones de reposo como en aquellas que derivan de su estimulación o maduración. En los últimos años, el estudio de los exosomas ha aumentado debido a que se ha demostrado que dichas vesículas poseen propiedades inmunomoduladoras, razón por la que ostentan un gran potencial en aplicaciones de diagnóstico y desarrollo de terapias en diferentes patologías con componentes inflamatorios.

Palabras clave: Célula presentadora de antígeno; Exosoma; Inmunomodulación; Inmunoterapia; Biomarcador

Abreviaturas y siglas

APC, células presentadoras de antígeno
 CD, cross-dressing
 CIA, artritis inducida por colágeno
 CP, presentación antigénica cruzada o *cross-presentation*
 DAMP, patrones moleculares asociados con daño celular
 DC, células dendríticas
 DP, presentación antigénica directa
 DT4, hipersensibilidad tipo 4
 EV, vesículas extracelulares
 iDC, células dendríticas inmaduras
 IL, interleucina
 LPS, lipopolisacárido

M0, monocito
 mDC, células dendríticas maduras
 MHC, complejo principal de histocompatibilidad
 miRISC, complejo de silenciamiento inducido por miRNA
 NK, célula *natural-killer*
 NSCLC, carcinoma pulmonar de células no pequeñas
 PAMP, patrones moleculares asociados con patógenos
 RISC, complejo de silenciamiento inducido por RNA
 TCR, receptores antígeno-específicos de células T
 TLR, receptores tipo Toll
 TNF, factor de necrosis tumoral
 Treg, células T reguladoras

Introducción

La respuesta inflamatoria es un proceso altamente regulado que integra una compleja red de señales que implican comunicación celular. Dicha comunicación involucra la secreción y la subsecuente detección, mediada por receptores específicos, de distintas biomoléculas como citocinas, quimiocinas e, incluso, distintos tipos de metabolitos. En este sentido, se reconoce la existencia de comunicación intercelular, tanto unidireccional como bidireccional, entre

leucocitos y células no inmunológicas durante el inicio, el mantenimiento y la resolución del proceso inflamatorio.¹ La mayoría de las interacciones entre células del sistema inmunológico que no involucran el contacto directo se dan gracias a citocinas liberadas en respuesta a diferentes estímulos; sin embargo, evidencias recientes demuestran la existencia de un tipo distinto de comunicación intercelular mediado por exosomas; un subtipo de vesículas extracelulares (EV) capaces de regular procesos inflamatorios.

De forma general, las EV son clasificadas de acuerdo con su tamaño y su origen: las EV que se forman y desprenden directamente de la membrana plasmática se nombran como ectosomas; los exosomas difieren de estas vesículas debido a que se derivan de procesos de invaginación de membranas endosomales para formar cuerpos multivesiculares que se fusionarán posteriormente con la membrana plasmática.² Las vesículas así liberadas poseen un tamaño de 30 a 150 nm y se componen de una bicapa con composición lipídica distintiva, diversas proteínas tanto transmembranales como citoplasmáticas, así como diferentes clases de RNA, incluyendo mRNA, lncRNA y miRNA (Figura 1).^{3,4,5,6,7} Algunas proteínas altamente enriquecidas en exosomas son empleadas como marcadores para identificar a estas vesículas, algunos ejemplos incluyen a Hsp70 o las tetraspaninas CD9, CD63 y CD81. Las células

emplean a estas nanovesículas como medio de comunicación con células adyacentes o muy distantes entre sí; las moléculas presentes en la superficie de las EV les permiten el reconocimiento de células blanco. Estas vesículas son capaces de inducir procesos de señalización a través de interacciones ligando-receptor, pueden ser internalizadas mediante endofagocitosis o pueden incluso fusionarse directamente con la membrana plasmática de las células blanco, liberando su contenido en el citoplasma de las mismas.⁷

Los efectos biológicos generados tras la captación de exosomas por parte de las células blanco dependen en gran medida de la naturaleza de las células generadoras de exosomas.^{8,9} El contenido exosomal varía dependiendo de la fuente y las condiciones fisiológicas de las células que liberan estas nanovesículas: cambios debidos a infección, infla-

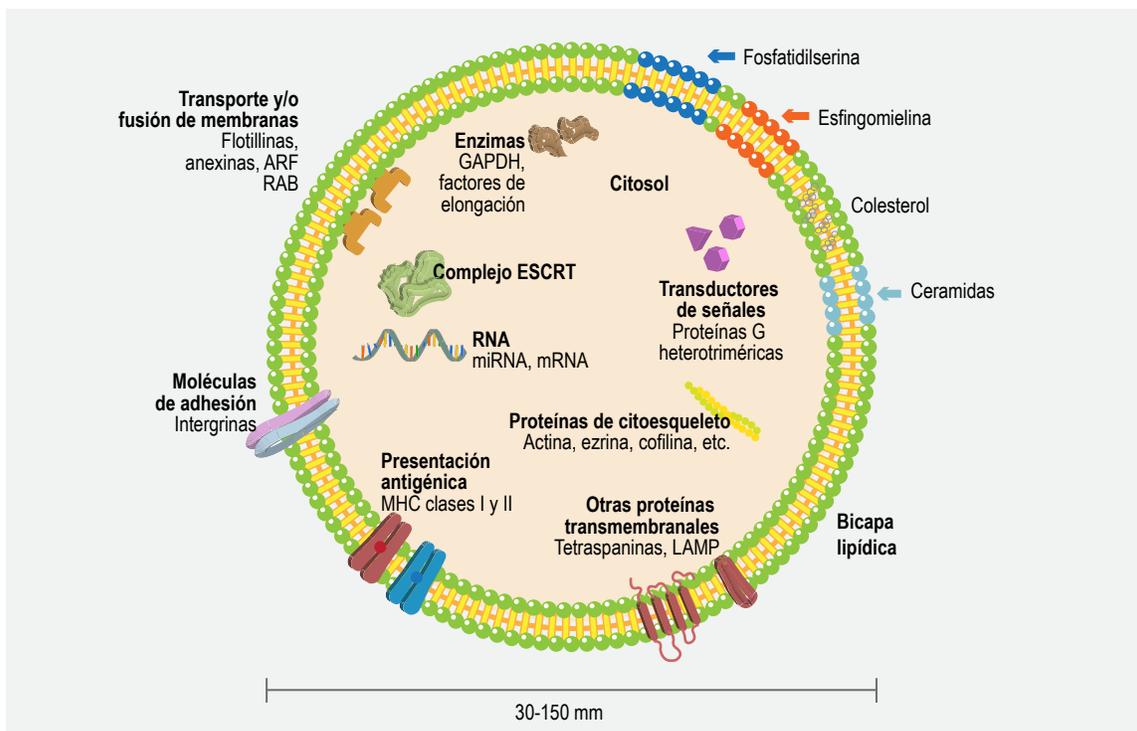


Figura 1. Características y composición de los exosomas. Los exosomas se componen por una bicapa lipídica enriquecida en diversos lípidos, así como diferentes proteínas transmembranales embebidas en dicha estructura. En su interior, estas microvesículas contienen diversas proteínas típicamente citosólicas derivadas de la célula de procedencia con funciones enzimáticas, implicadas en transducción de señales, adhesión, presentación de antígenos o coestimulación y proteínas propias de la génesis exosomal. De igual forma, dicho contenido exosomal incluye usualmente diversos tipos de RNA, incluyendo RNA mensajero (mRNA) así como microRNA (miRNA) y RNA largos no codificantes (lncRNA).

mación o transformación como en el caso de células tumorales e, incluso, cambios inducidos por la presencia de fármacos, pueden influenciar y alterar la composición de los exosomas. Sin embargo, es claro que no todo el contenido de la célula generadora de exosomas se halla presente en estas EV, lo cual sugiere que el proceso de “carga” de las moléculas exosomales se encuentra bien regulado y que puede ser alterado por diversas señales. La variabilidad en las moléculas que presentan los exosomas explica las múltiples consecuencias funcionales que su captación puede ejercer sobre las células blanco, así como su utilidad como biomarcadores. A pesar de que el papel homeostático de los exosomas sigue en discusión, se reconoce su importancia en condiciones patológicas, ejerciendo funciones protectoras durante el desarrollo de diversas enfermedades.¹⁰ Para el caso de las células del sistema inmunológico, múltiples funciones de estas EV se han descrito en estudios con células presentadoras de antígeno como macrófagos y células dendríticas (DC).

Función inmunorreguladora de los exosomas

Funcionalmente, el sistema inmunológico puede dividirse en respuesta inmune innata y adaptativa. La respuesta innata se halla evolutivamente conservada y está presente en todos los organismos multicelulares, mientras que la respuesta adaptativa es exclusiva de vertebrados.¹¹ La activación del sistema inmune innato se encuentra controlada por un número limitado de receptores capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o a daño celular (DAMP).¹² Estos receptores de reconocimiento de patrón, como los receptores tipo Toll (TLR), se encuentran codificados en línea germinal.

En el caso de la inmunidad adaptativa, los receptores de antígeno, más allá de esta propiedad, se caracterizan por ser el resultado de procesos de recombinación y mutación somática,¹³ lo cual resulta en un amplio repertorio de este tipo de receptores presentes en las células más características de este tipo de inmunidad; los linfocitos, tanto T como B. Los linfocitos B pueden reconocer antígenos de forma nativa, mientras que las células T utilizan el proceso de presentación antigénica para el reconocimiento de los mismos. Las DC, los macrófagos y los propios linfocitos B son células presentadoras de antígeno (APC). Las APC son capaces de internalizar

antígenos, procesarlos (degradarlos hasta péptidos en el caso de proteínas) y montarlos sobre moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, tanto de clase I (MHC-I) como de clase II (MHC-II), para su presentación a linfocitos T *naïve* CD8+ y CD4+, respectivamente, desencadenando su activación.¹⁴

Los exosomas desempeñan un papel crucial al desplegar complejos MHC-péptido funcionales en su superficie para modular respuestas antígeno específicas de linfocitos T CD4+ y CD8+.^{15,16} Esta presentación puede ejercerse de forma directa u ocurrir en forma de presentación cruzada. En la presentación directa, los complejos MHC-péptido sobre los exosomas se unen y entrecruzan directamente con receptores antígeno-específicos de células T (TCR). En el caso de la presentación cruzada, las APC captan antígenos acarreados por exosomas y tras un procesamiento adicional de los mismos, son presentados a células T. La presentación cruzada también puede ocurrir cuando complejos MHC-péptido son transferidos por fusión exosomal a las membranas de DC y posteriormente presentados a linfocitos T.¹⁵

Función inmunorreguladora del RNA exosomal

Los análisis de secuenciación de nueva generación de material genético proveniente de exosomas aislados de muestras de plasma humano demuestran la presencia de una amplia variedad de especies de RNA en estas nanovesículas circulantes.¹⁷ Dichas variantes incluyen RNA mensajeros y RNA reguladores tales como microRNA (miRNA) y RNA no codificantes largos.^{3,18,20}

Los estudios de secuenciación de RNA de macrófagos (en reposo comparados con células activadas) demuestran que la inflamación altera importantemente el transcriptoma de dichas células.²¹ De forma interesante, estudios del mismo tipo llevados a cabo comparando RNA exosomal derivado de macrófagos *naïve* y estimulados con lipopolisacárido (LPS) indican también alteraciones en el transcriptoma exosomal inducidas por la inflamación. En este sentido, el análisis de vías de señalización implicadas en este proceso muestra cambios significativos, específicamente en aquellas relacionadas con la señalización vía TLR y con la activación de NF-κB, en donde se observan cambios entre los mRNA exosomales de las células *naïve* comparados con sus correspondientes en células estimuladas con LPS.²²

Adicionalmente, se ha reportado que los miRNA miR-21 y miR-29a, secretados por células tumorales, pueden fungir como ligandos de TLR7 y TLR8 en leucocitos, promoviendo así la activación de NF- κ B y la secreción de citocinas proinflamatorias.²³

Los avances actuales respecto a la secuenciación de RNA (RNAseq) muestran que los miRNA son abundantes en los exosomas.^{2,5} También se ha descrito que el repertorio de miRNA en exosomas es distinto a aquel que despliegan las células de las que derivan estas nanovesículas. De forma interesante, análisis recientes sugieren que los miRNA son incorporados dentro de exosomas de forma regulada y selectiva.^{24,25} En este sentido, se han identificado varios procesos y proteínas que median la selección e incorporación de estos RNA en exosomas; algunos de ellos incluyen:

- La implicación de la esfingomielinasa neural 2 (nSMase2), que se observa tras inducir la sobreexpresión de nSMase2 en células epiteliales mamarias. En este caso, se detecta un incremento en la producción de exosomas y en los niveles de miRNA exosomales secretados. De forma opuesta, la inhibición de la expresión de esta proteína correlaciona con la reducción en el número de miRNA exosomales.²⁶
- La contribución de las ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares sumoiledas (hnRNP) y motivos específicos de los miRNA. Se reconoce que hnRNP A2B1 es capaz de reconocer el motivo GGAG en la secuencia de miRNA, lo que se asocia con la incorporación de estos últimos en exosomas.²⁷ Un número elevado de repetidos de dicho motivo se halla presente en los miRNA que se encuentran enriquecidos comúnmente en exosomas, como es el caso de los producidos por células T.²⁷
- El papel de la secuencia 3' de los miRNA. Algunos estudios han implicado que las adenilaciones y las uridilaciones en el extremo 3' de los miRNA contribuyen directamente a la regulación de la incorporación de estos elementos en exosomas, con lo cual se sugiere la existencia de alguna señal (motivo), aún no identificada en esta región de estos RNA, que controle dicho proceso.²⁸
- La participación del complejo de silenciamiento inducido por miRNA (miRISC). Los miRNA

son capaces de interactuar con las proteínas AGO2 y GW182 para conformar el complejo miRISC. Este último ha sido detectado colocalizando con cuerpos multivesiculares existiendo una correlación entre la expresión de AGO2 y la incorporación de miRNA en exosomas; de esta forma, se ha observado que la inhibición en la expresión de AGO2 disminuye la abundancia y la diversidad de miRNA secretados en nanovesículas.^{29,30}

Por otra parte, en la actualidad se reconoce que distintos miRNA son transferidos entre células del sistema inmunológico con consecuencias funcionales que implican generalmente, la regulación de las respuestas inflamatorias. De forma interesante, se ha observado que la transferencia de miRNA entre células T y APC, mediada a través de exosomas, se ve favorecida tras la formación de una sinapsis inmunológica funcional.³¹

En cuanto a la regulación de la inflamación; diversos miRNA “responsivos” a lipopolisacárido (LPS) poseen múltiples genes “blanco” validados que codifican para proteínas involucradas en señalización vía receptores acoplados a proteínas G, destacando receptores de quimiocinas, señalización vía TLR y en la vía de señalización ejercida por TGF- β . En un estudio donde se determinaron los perfiles de miRNA presentes en exosomas purificados de dos líneas de APC distintas: RAW 264.7 (macrófagos de ratón) y THP-1 (línea monocítica humana), tanto en reposo como tras estimularlas con LPS, se demostró la variabilidad interespecie en el contenido de estas moléculas en microvesículas respecto al tipo celular y al estado fisiológico celular.²²

Igualmente, la estimulación con LPS en las células RAW 264.7 modifica de forma significativa las proporciones de RNA no codificantes presentes en exosomas; la presencia y el incremento de pre-miRNA y snoRNA (RNA nucleolares pequeños) en estas condiciones nos indica que las células receptoras de estos exosomas podrían ser susceptibles de modificaciones epigenéticas temporales que regulen la expresión de genes inflamatorios blanco.³² El influjo de pre-miRNA asociados con eventos inflamatorios en células estimuladas con LPS probablemente se asocia con la necesidad de una respuesta rápida durante la inflamación más que una regulación a nivel transcripcional dentro del núcleo. Los miRNA ma-

duros en este caso pueden mediar la regulación fina en estos procesos al alterar los niveles de mRNA de proteínas asociadas con el fenómeno inflamatorio de forma inmediata. En paralelo, los pre-miRNA que se incorporen representan un segundo evento de regulación que se iniciará posteriormente, después del procesamiento final de estas moléculas. En este sentido, los exosomas poseen la ventaja de mediar la incorporación de proteínas maduras y RNA reguladores ya listos (preformados) para actuar de forma inmediata al interior de la célula receptora.²²

Más allá de los miRNA y otros ácidos nucleicos ya mencionados, existen evidencias de la regulación mediada por fragmentos pequeños de mRNA. En cuanto a exosomas, se ha verificado la existencia de estos fragmentos enriquecidos en las regiones no traducidas 3' (3'UTR) de diversos mensajeros completos cargados en estas microvesículas.³³ Estas regiones 3'UTR poseen propiedades reguladoras ya que permiten la interacción de proteínas de unión a RNA que modulan la estabilidad y la eficiencia traduccional de los mensajeros. Dichas regiones también poseen múltiples secuencias blanco para miRNA que guían la asociación del complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC) y que media a su vez, eventos de degradación de los mensajeros y posterior represión traduccional.³³

Función inmunorreguladora de las proteínas exosomales

Dentro del proteoma de exosomas se han logrado identificar proteínas citoplásmicas, nucleares, endosomales y membranales.^{34,35,36} Dentro de estas destacan moléculas típicamente asociadas con tránsito vesicular (Rab GTPasas, SNARE, flotillina y anexinas), proteínas involucradas en la biogénesis exosomal (miembros del complejo ESCRT, ALIX, TSG101, etcétera), tetraspaninas (CD9, CD63, CD81, etcétera), proteínas de choque térmico (HSP70, HSP90, etcétera) y moléculas de histocompatibilidad, tanto de clase I como de clase II.³⁷ Cabe resaltar que los exosomas funcionan importantemente como acarreadores de mediadores solubles tales como las citocinas, una función particularmente relevante para la comunicación intercelular en el sistema inmunológico.³⁸

La mayoría de los estudios con exosomas y su efecto en el sistema inmunológico han sido llevados a cabo en el contexto del cáncer y la autoinmunidad; dentro de estos, se ha prestado mayor atención a la

regulación de dichos procesos por parte del sistema inmune adaptativo, aunque recientemente se han empezado a generar datos que apuntan a la participación de los exosomas regulando respuestas inmunes innatas.

Inmunidad innata

Las DC producen exosomas de forma constitutiva; dichas nanovesículas han sido implicadas por algunos estudios en la activación de la respuesta inmune innata (Figura 2). Tanto los exosomas de DC inmaduras (iDC) como aquellos de DC maduras (mDC) contienen en su superficie diversas proteínas pertenecientes a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), incluyendo por ejemplo a TNF α , TRAIL y FasL, mismas que se ha reportado pueden unirse a receptores presentes en células NK para favorecer su actividad citotóxica.² En este sentido, es interesante resaltar que la actividad de dichas células NK se ve favorecida cuando son estimuladas con exosomas liberados a partir de mDC activadas.³⁹

De forma análoga, otras proteínas presentes en exosomas pueden fungir como ligandos de receptores de células NK, tal es el caso de BAT3, que se puede unir a Nkp30 para generar activación celular.⁴⁰ En otro contexto, las DC activadas con lipopolisacárido (LPS) liberan vesículas extracelulares capaces de estimular la secreción de quimiocinas como IL-8 o RANTES por parte de células epiteliales, un fenómeno relevante durante la patogénesis de afecciones tales como la sepsis. Así también se ha demostrado la actividad de TLR presentes en exosomas provenientes de células estimuladas con LPS en la polarización de macrófagos distales M1 y el aumento de la expresión de genes proinflamatorios (CCL3, IL1B, TNF) y la generación de un estado refractario en la célula distal a través del aumento de TOLLIP.⁴¹

Inmunidad adaptativa

La presencia y abundancia de antígenos del complejo principal de histocompatibilidad, tanto de clase I como de clase II (MHC-I y MHC-II), así como de moléculas de coestimulación para células T, en la superficie de los exosomas derivados de DC, macrófagos y linfocitos B representan evidencia de su papel en los mecanismos de presentación antigénica de dichas células. En este sentido, se han propuesto tres posibles mecanismos mediante los cuales los exosomas liberados por APC son capaces de estimular la activación de linfocitos T:

particularmente aquellos secretados por DC, tienen el potencial de activar directamente linfocitos T CD4+ o CD8+ (Figura 2).^{45,49,50} A pesar de que este mecanismo de estimulación se ha observado principalmente con células T de memoria o células T previamente activadas,^{51,52} existen evidencias de que los exosomas pueden activar células T *naïve* de forma directa. Como se mencionó anteriormente, dicho fenómeno de activación requiere la presencia de moléculas de adhesión y de coestimulación en las vesículas, ejemplos de ello son ICAM1 y B7 respectivamente.⁵³

Ejemplos de este papel directo de los exosomas en la activación linfocitaria son estudios que han empleado APC "sintéticas" secretoras de exosomas (transfectadas con MHC-I determinados) capaces de inducir la actividad de células T CD8+ de ratón en un modelo *in vitro*,⁵³ así como la estimulación directa de linfocitos T CD8+ derivados de PBMC humanas en presencia de exosomas que contienen complejos MHC I-péptido en un modelo de infección viral.⁴⁸

Es importante mencionar que a pesar de que esta estimulación directa se ha demostrado con estos modelos, existen evidencias de que la actividad estimuladora de estas vesículas es de entre 10 a 20 veces menos eficiente con respecto a la presentación antigénica ejercida por una APC completa,^{54,55} sugiriendo que la interacción directa exosoma-célula T no necesariamente representa un mecanismo principal de activación de células T *naïve in vivo*.

Independientemente del mecanismo de presentación antigénica por parte de los exosomas, la capacidad para estimular células T puede depender del estado de activación de la APC generadora de dichas nanovesículas. Como es de suponer, los exosomas generados por DC maduras poseen mayor cantidad de MHC clase II, ICAM1 y moléculas de coestimulación respecto a los producidos por DC inmaduras,⁴⁸ un fenotipo que se relaciona con una mayor capacidad activadora. En contraste, los exosomas derivados de DC inmaduras han sido asociados con la generación de anergia en células T, así como la promoción de la activación de células T reguladoras (Treg), por lo que dichas nanovesículas emergen entonces como un posible tratamiento en ciertas enfermedades, particularmente aquellas con un componente autoinmune.^{56,57}

Potencial terapéutico de los exosomas

En años recientes, el uso de DC con fines inmunoterapéuticos para el cáncer y diversas enfermedades con algún componente inflamatorio se ha extendido, sin embargo, la factibilidad de los tratamientos basados en este enfoque se ha visto comprometida debido a las dificultades intrínsecas derivadas del uso de dichas células. En el presente escenario, los exosomas de DC adquieren relevancia debido a su facilidad relativa de manipularse y adaptarse a los procesos regulados de manufactura y almacenaje a largo plazo requeridos o deseados. Adicionalmente, la administración de exosomas reduce enormemente los riesgos y complicaciones potenciales derivados de la introducción de células exógenas (o propias pero manipuladas *ex vivo*) a un individuo dado.¹¹

Existen evidencias claras de la utilidad de exosomas de DC para el tratamiento de cáncer; se ha reportado que los exosomas derivados de DC aisladas de tumores son capaces de inducir la activación de linfocitos T citotóxicos específicos contra el tumor *in vivo* y que, además, la simple inyección de estas vesículas en el sujeto enfermo resulta en la disminución del crecimiento tumoral o la completa erradicación del mismo en un modelo murino.⁵⁸ Así, es evidente que los exosomas, al igual que las DC de las que provienen, mantienen su capacidad de presentar antígenos asociados con tumores para activar respuestas específicas dirigidas contra aquellas células que poseen estos antígenos.^{59,60}

Actualmente algunos estudios han demostrado la factibilidad de la producción a gran escala de exosomas derivados de DC, confirmando, además, su perfil de seguridad adecuado durante su administración a pacientes.⁶¹ En un ensayo clínico que incluyó pacientes con un estadio avanzado de melanoma, se demostró que tras la administración de una primera generación de exosomas de DC, dichos individuos mostraron un incremento relevante en las respuestas de células NK, no así las que involucran células T específicas.⁶¹ La inmunogenicidad limitada de las mencionadas nanovesículas llevó al desarrollo de una segunda generación de exosomas derivados de DC, en este caso obtenidos a partir de células tratadas con INF- γ , que expresan niveles mayores de CD40, CD80, CD86 e ICAM1 respecto a los exosomas de DC inmaduras, características que, como se ha mencionado, favorecen la inmunogenicidad de estas estructuras.⁶² Con este precepto, se desarrolló un ensayo

clínico fase II, incluyendo pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) no operable. Exosomas de DC tratadas con IFN- γ cargados con antígenos derivados de este tipo de tumor en complejo con moléculas de MHC-I y MHC-II fueron usados a manera de inmunoterapéutico de mantenimiento después de una quimioterapia de inducción. A pesar de las expectativas de generar actividad antitumoral por parte de células T, este ensayo solo pudo corroborar la exacerbación de la respuesta citotóxica por parte de células NK contra este tipo de tumores.⁶³

Los exosomas derivados de APC también han demostrado ejercer un efecto inmunosupresor en distintos modelos de enfermedad inflamatoria, incluyendo la artritis reumatoide.⁵⁷ En la artritis inducida por colágeno se ha observado una mejoría en la enfermedad tras la administración de DC transducidas para expresar IL-10 o tratadas con IL-10 recombinante murina.^{64,65}

Con esto en mente, se han desarrollado enfoques para la obtención de exosomas derivados de DC que sobreexpresan esta citocina y otras moléculas como IL-4, FasL y la enzima indoleamina 2,3 dioxigenasa (IDO). La administración sistémica de estos exosomas IL-10+ en un modelo de artritis inducida por carragenina en ratones demostró efectividad al frenar la progresión de la enfermedad; un efecto que no pudo ser reproducido en el mismo estudio tras la administración de IL-10 recombinante murina.⁶⁶ De la misma forma, al generar DC con sobreexpresión de IL-4 se observó la capacidad de estas células para reducir la inflamación en el mismo modelo de artritis inducida en ratón. Al igual que en el caso anterior, los exosomas derivados de

estas DC demostraron su efectividad al reducir la incidencia y severidad de la enfermedad inducida tras su administración sistémica, además de que se les atribuyó una mayor eficiencia respecto a dosis repetidas de IL-4 recombinante.⁶⁴ Consecuencias similares se observaron en el mismo tipo de modelo tras la administración de exosomas derivados de células con sobreexpresión de FasL.⁶⁵ Por último, para el caso de los exosomas que sobreexpresan IDO, se ha reportado que los mismos son capaces de reducir inflamación, inhibir la activación de células T y suprimir las respuestas de estas últimas células contra auto y aloantígenos.⁶⁷

Por otra parte, los exosomas, y particularmente su contenido, pueden ser empleados como biomarcadores para enfermedades inflamatorias. La presencia de exosomas en diversos fluidos corporales, una composición rica en proteínas, diversos RNA y lípidos característicos, así como la plasticidad mostrada por su contenido en respuesta a diversos estímulos hacen de estas vesículas un elemento biomarcador de alteraciones en el estado de salud de un individuo. La utilidad potencial de estas vesículas como fuente de biomarcadores en enfermedades inflamatorias se refleja en los datos mostrados en el Cuadro 1.

Conclusiones

Actualmente existe un enorme interés en dilucidar el papel de los exosomas, tanto en condiciones fisiológicas normales como en el caso de diversas enfermedades. Como se ha descrito, estas nanovesículas resultan de especial interés como potenciales acarreadores terapéuticos de diversas moléculas inmunomoduladoras, debido a que poseen diversas

Cuadro 1. Exosomas como biomarcadores en enfermedades inflamatorias

Enfermedad	Fuente de exosomas	Biomarcadores	Referencias
Artritis reumatoide	Suero y líquido sinovial	Proteínas citrulinadas y Hotair	68, 69
Lupus eritematoso generalizado	Orina	Bajos niveles de miR-26a y 29c, altos niveles de miR-146a	70, 71, 72
Síndrome de Sjögren	Saliva	miR-let7b, miR-let7c, miR-128, entre otros.	73
Enfermedad intestinal inflamatoria	Suero	Anexina A1	74
Hepatitis alcohólica	Plasma y suero	miR-192 y miR-30a	75

ventajas sobre otros enfoques tales como el empleo de vectores genéticos o liposomas. En este sentido, los exosomas pueden actuar como “nanoacarreadores” naturales membranosos y no tóxicos de diversas biomacromoléculas, particularmente útiles en contextos autólogos. Por otra parte, el contenido de estas estructuras ha sido estudiado ampliamente con miras a su empleo como biomarcadores útiles en el diagnóstico temprano de diversas enfermedades, debido a la naturaleza no invasiva de su obtención. Debido a estas razones, el estudio y comprensión de la biología exosomal adquiere relevancia en la

futura implementación de estrategias para hacer de la “medicina de precisión” una realidad aplicable a diversas enfermedades.

Agradecimientos

Los autores agradecen los donativos 240314 de CONACyT, PAPIIT-UNAM IA204316, PAPIIT-UNAM IA202318 y PAPIIT-UNAM IT201116. Ismael Martínez Cortés es becario Conacyt número 390987. Asimismo, agradecemos a Ari Kleinberg Bild, David E. Meza Sánchez y Rodrigo Cervantes Díaz, por su apoyo en la preparación del manuscrito.

Referencias

1. Kreuger J, Phillipson M. Targeting vascular and leukocyte communication in angiogenesis, inflammation and fibrosis. *Nature Rev Drug Discov.* 2016;15(2):125-142. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2015.2>
2. Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJ. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nature Rev Drug Discov.* 2013;12(5):347-357. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3978>
3. Mittelbrunn M, Gutierrez-Vázquez C, Villarroya-Beltri C, González S, Sanchez-Cabo F, Gonzalez MA, et al. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat Commun.* 2011;2:282. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms1285>
4. Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(8):581-593. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2567>
5. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9(6):654-659. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb1596>
6. Pitt JM, Kroemer G, Zitvogel L. Extracellular vesicles: masters of intercellular communication and potential clinical interventions. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1139-1143. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI87316>
7. Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. *Cell.* 2016;164(6):1226-1232. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.043>
8. Sun D, Zhuang X, Zhang S, Deng ZB, Grizzle W, Miller D, et al. Exosomes are endogenous nanoparticles that can deliver biological information between cells. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(3):342-347. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.002>
9. Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, Vincent J, Bruchard M, Remy-Martin JP, et al. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest.* 2010;120(2):457-471. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI40483>
10. Gangoda L, Boukouris S, Liem M, Kalra H, Mathivanan S. Extracellular vesicles including exosomes are mediators of signal transduction: are they protective or pathogenic? *Proteomics.* 2015;15(2-3):260-271. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pmic.201400234>
11. Zhang B, Yin Y, Lai RC, Lim SK. Immunotherapeutic potential of extracellular vesicles. *Front Immunol.* 2014;5:518. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00518>
12. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* 2007;81(1):1-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0306164>
13. Vivier E, Malissen B. Innate and adaptive immunity: specificities and signaling hierarchies revisited. *Nat Immunol.* 2005;6(1):17-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1153>

14. Théry C, Amigorena S. The cell biology of antigen presentation in dendritic cells. *Curr Opin Immunol.* 2001;13(1):45-51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0952-7915\(00\)00180-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0952-7915(00)00180-1)
15. Greening DW, Gopal SK, Xu R, Simpson RJ, Chen W. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;40:72-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcd.2015.02.009>
16. Chaput N, Théry C. Exosomes: immune properties and potential clinical implementations. *Semin Immunopathol.* 2011;33(5):419-440. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-010-0233-9>
17. Huang X, Yuan T, Tschannen M, Sun Z, Jacob H, Du M, et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNA by deep sequencing. *BMC Genomics.* 2013;14:319. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-14-319>
18. Koh W, Sheng CT, Tan B, Lee QY, Kuznetsov V, Kiang LS, et al. Analysis of deep sequencing microRNA expression profile from human embryonic stem cells derived mesenchymal stem cells reveals possible role of let-7 microRNA family in downstream targeting of hepatic nuclear factor 4 alpha. *BMC Genomics.* 2010;11(Suppl 1):S6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-11-S1-S6>
19. Nolte-'t-Hoen EN, Buermans HP, Waasdorp M, Stoorvogel W, Wauben MH, 't-Hoen PA. Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(18):9272-9285. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gks658>
20. Xiao D, Ohlendorf J, Chen Y, Taylor DD, Rai SN, Waigel S, et al. Identifying mRNA, microRNA and protein profiles of melanoma exosomes. *PLoS One.* 2012;7(10):e46874. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0046874>
21. Bhatt DM, Pandya-Jones A, Tong AJ, Barozzi I, Lissner MM, Natoli G, et al. Transcript dynamics of proinflammatory genes revealed by sequence analysis of subcellular RNA fractions. *Cell.* 2012;150(2):279-290. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.043>
22. McDonald MK, Tian Y, Qureshi RA, Gormley M, Ertel A, Gao R, et al. Functional significance of macrophage-derived exosomes in inflammation and pain. *Pain.* 2014;155(8):1527-1539. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.029>
23. Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(31):E2110-E2116. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1209414109>
24. Stoorvogel W. Functional transfer of microRNA by exosomes. *Blood.* 2012;119(3):646-648. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-11-389478>
25. Squadrito ML, Baer C, Burdet F, Maderna C, Gilfillan GD, Lyle R, et al. Endogenous RNA modulate microRNA sorting to exosomes and transfer to acceptor cells. *Cell Rep.* 2014;8(5):1432-1446. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2014.07.035>
26. Kosaka N, Iguchi H, Hagiwara K, Yoshioka Y, Takeshita F, Ochiya T. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs regulate cancer cell metastasis. *J Biol Chem.* 2013;288(15):10849-10859. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.446831>
27. Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Madrid F, Mittelbrunn M. Sorting it out: regulation of exosome loading. *Semin Cancer Biol.* 2014;28:3-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.04.009>
28. Koppers-Lalic D, Hackenberg M, Bijnsdorp IV, Van-Eijndhoven MA, Sadek P, Sie D, et al. Nontemplated nucleotide additions distinguish the small RNA composition in cells from exosomes. *Cell Rep.* 2014;8(6):1649-1658. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2014.08.027>
29. Gibbings DJ, Ciaudo C, Erhardt M, Voinnet O. Multivesicular bodies associate with components of miRNA effector complexes and modulate miRNA activity. *Nat Cell Biol.* 2009;11(9):1143-1149. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb1929>
30. Zhang J, Li S, Lu L, Li M, Guo C, Yao J, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics, Proteomics Bioinformatics.* 2015;13(1):17-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gpb.2015.02.001>

31. Dustin ML. Signaling at neuro/immune synapses. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1149-1155. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI58705>
32. McCall CE, El-Gazzar M, Liu T, Vachharajani V, Yoza B. Epigenetics, bioenergetics, and microRNA coordinate gene-specific reprogramming during acute systemic inflammation. *J Leukoc Biol.* 2011;90(3):439-446. DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0211075>
33. Batagov AO, Kurochkin IV. Exosomes secreted by human cells transport largely mRNA fragments that are enriched in the 3'-untranslated regions. *Biol Direct.* 2013;8:12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6150-8-12>
34. Kowal J, Arras G, Colombo M, Jouve M, Morath JP, Primdal-Bengtson B, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(8):E968-E977. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1521230113>
35. Mathivanan S, Fahner CJ, Reid GE, Simpson RJ. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(Database issue):D1241-D1244. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkr828>
36. Kalra H, Simpson RJ, Ji H, Aikawa E, Altevogt P, Askenase P, et al. Vesiclepedia: a compendium for extracellular vesicles with continuous community annotation. *PLoS Biol.* 2012;10(12):e1001450. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1001450>
37. Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014;30:255-289. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101512-122326>
38. Yáñez-Mo M, Siljander PR, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles.* 2015;4:27066. DOI: <http://dx.doi.org/10.3402/jev.v4.27066>
39. Munich S, Sobo-Vujanovic A, Buchser WJ, Beer-Stolz D, Vujanovic NL. Dendritic cell exosomes directly kill tumor cells and activate natural killer cells via TNF superfamily ligands. *Oncoimmunology.* 2012;1(7):1074-1083. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/onci.20897>
40. Simhadri VR, Reiners KS, Hansen HP, Topolar D, Simhadri VL, Nohroudi K, et al. Dendritic cells release HLA-B-associated transcript-3 positive exosomes to regulate natural killer function. *PloS One.* 2008;3(10):e3377. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003377>
41. Srinivasan S, Su M, Ravishankar S, Moore J, Head P, Dixon JB, et al. TLR-exosomes exhibit distinct kinetics and effector function. *Sci Rep.* 2017;7:41623. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep41623>
42. Montecalvo A, Shufesky WJ, Stolz DB, Sullivan MG, Wang Z, Divito SJ, et al. Exosomes as a short-range mechanism to spread alloantigen between dendritic cells during T cell allorecognition. *J Immunol.* 2008;180(5):3081-3090. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.180.5.3081>
43. Qazi KR, Gehrman U, Domange-Jordö E, Karlsson MC, Gabrielsson S. Antigen-loaded exosomes alone induce Th1-type memory through a B-cell-dependent mechanism. *Blood.* 2009;113(12):2673-2683. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-153536>
44. Théry C, Duban L, Segura E, Véron P, Lantz O, Amigorena S. Indirect activation of naive CD4+ T cells by dendritic cell-derived exosomes. *Nat Immunol.* 2002;3(12):1156-1162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni854>
45. Segura E, Amigorena S, Théry C. Mature dendritic cells secrete exosomes with strong ability to induce antigen-specific effector immune responses. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;35(2):89-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2005.05.003>
46. Théry C, Regnault A, Garin J, Wolfers J, Zitvogel L, Ricciardi-Castagnoli P, et al. Molecular characterization of dendritic cell-derived exosomes. Selective accumulation of the heat shock protein hsc73. *J Cell Biol.* 1999;147(3):599-610. DOI: <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.147.3.599>
47. Véron P, Segura E, Sugano G, Amigorena S, Théry C. Accumulation of MFG-E8/lactadherin on exosomes from immature dendritic cells. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;35(2):81-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2005.05.001>

48. Segura E, Nicco C, Lombard B, Véron P, Raposo G, Batteux F, et al. ICAM-1 on exosomes from mature dendritic cells is critical for efficient naive T-cell priming. *Blood*. 2005;106(1):216-223. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-01-0220>
49. Utsugi-Kobukai S, Fujimaki H, Hotta C, Nakazawa M, Minami M. MHC class I-mediated exogenous antigen presentation by exosomes secreted from immature and mature bone marrow derived dendritic cells. *Immunol Lett*. 2003;89(2-3):125-131. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-2478\(03\)00128-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-2478(03)00128-7)
50. Luketic L, Delanghe J, Sobol PT, Yang P, Frotten E, Mossman KL, et al. Antigen presentation by exosomes released from peptide-pulsed dendritic cells is not suppressed by the presence of active CTL. *J Immunol*. 2007;179(8):5024-5032. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.179.8.5024>
51. Muntasell A, Berger AC, Roche PA. T cell-induced secretion of MHC class II-peptide complexes on B cell exosomes. *EMBO J*. 2007;26(19):4263-4272. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.emboj.7601842>
52. Admyre C, Bohle B, Johansson SM, Focke-Tejkl M, Valenta R, Scheynius A, et al. B cell-derived exosomes can present allergen peptides and activate allergen-specific T cells to proliferate and produce TH2-like cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1418-1424. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.06.040>
53. Hwang I, Shen X, Sprent J. Direct stimulation of naive T cells by membrane vesicles from antigen-presenting cells: distinct roles for CD54 and B7 molecules. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(11):6670-6675. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1131852100>
54. Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*. 1996;183(3):1161-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.183.3.1161>
55. Vincent-Schneider H, Stumptner-Cuvelette P, Lankar D, Pain S, Raposo G, Benaroch P, et al. Exosomes bearing HLA-DR1 molecules need dendritic cells to efficiently stimulate specific T cells. *Int Immunol*. 2002;14(7):713-722. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxf048>
56. Yin W, Ouyang S, Li Y, Xiao B, Yang H. Immature dendritic cell-derived exosomes: a promise subcellular vaccine for autoimmunity. *Inflammation*. 2013;36(1):232-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-012-9539-1>
57. Yang C, Robbins PD. Immunosuppressive exosomes: a new approach for treating arthritis. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:573528. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/573528>
58. Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, Wolfers J, Flament C, Tenza D, et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med*. 1998;4(5):594-600. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm0598-594>
59. Pitt JM, Charrier M, Viaud S, André F, Besse B, Chaput N, et al. Dendritic cell-derived exosomes as immunotherapies in the fight against cancer. *J Immunol*. 2014;193(3):1006-1011. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1400703>
60. Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(3):195-208. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3622>
61. Escudier B, Dorval T, Chaput N, Andre F, Caby MP, Novault S, et al. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell (DC) derived-exosomes: results of the first phase I clinical trial. *J Transl Med*. 2005;3(1):10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-3-10>
62. Viaud S, Ploix S, Lapierre V, Thery C, Commere PH, Tramalloni D, et al. Updated technology to produce highly immunogenic dendritic cell-derived exosomes of clinical grade: a critical role of interferon-gamma. *J Immunother*. 2011;34(1):65-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0b013e3181fe535b>
63. Besse B, Charrier M, Lapierre V, Dansin E, Lantz O, Planchard D, et al. Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC. *Oncoimmunology*. 2016;5(4):e1071008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1071008>
64. Kim SH, Kim S, Evans CH, Ghivizzani SC, Oligino T, Robbins PD. Effective treatment of established murine collagen-induced arthritis by systemic administration of dendritic cells genetically modified to express IL-4. *J Immunol*. 2001;166(5):3499-3505. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.3499>

65. Kim SH, Kim S, Oligino TJ, Robbins PD. Effective treatment of established mouse collagen-induced arthritis by systemic administration of dendritic cells genetically modified to express FasL. *Mol Ther.* 2002;6(5):584-590. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/mthe.2002.0712>
66. Kim SH, Lechman ER, Bianco N, Menon R, Keravala A, Nash J, et al. Exosomes derived from IL-10-treated dendritic cells can suppress inflammation and collagen-induced arthritis. *J Immunol.* 2005;174(10):6440-6448. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.174.10.6440>
67. Bianco NR, Kim SH, Ruffner MA, Robbins PD. Therapeutic effect of exosomes from indoleamine 2,3-dioxygenase-positive dendritic cells in collagen-induced arthritis and delayed-type hypersensitivity disease models. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):380-389. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24229>
68. Song J, Kim D, Han J, Kim Y, Lee M, Jin EJ. PBMC and exosome-derived Hotair is a critical regulator and potent marker for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med.* 2015;15(1):121-126. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-013-0271-4>
69. Skriner K, Adolph K, Jungblut PR, Burmester GR. Association of citrullinated proteins with synovial exosomes. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3809-3814. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22276>
70. Perez-Hernandez J, Forner MJ, Pinto C, Chaves FJ, Cortes R, Redon J. Increased urinary exosomal microRNAs in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138618. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0138618>
71. Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Horino T, Kimura J, Nakamura T, Matsumoto M, et al. Decreased miR-26a expression correlates with the progression of podocyte injury in autoimmune glomerulonephritis. *PLoS One.* 2014;9(10):e110383. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0110383>
72. Sole C, Cortes-Hernandez J, Felip ML, Vidal M, Ordi-Ros J. miR-29c in urinary exosomes as predictor of early renal fibrosis in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(9):1488-1496. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv128>
73. Tandon M, Gallo A, Jang SI, Illei GG, Alevizos I. Deep sequencing of short RNA reveals novel microRNAs in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2012;18(2):127-131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01849.x>
74. Leoni G, Neumann PA, Kamaly N, Quiros M, Nishio H, Jones HR, et al. Annexin A1-containing extracellular vesicles and polymeric nanoparticles promote epithelial wound repair. *J Clin Invest.* 2015;125(3):1215-1227. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/76693>
75. Momen-Heravi F, Saha B, Kodys K, Catalano D, Satishchandran A, Szabo G. Increased number of circulating exosomes and their microRNA cargos are potential novel biomarkers in alcoholic hepatitis. *J Trans Med.* 2015;13:261. Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-015-0623-9>



Clinical significance vs statistical significance. How to interpret the confidence interval at 95 %

Significancia clínica sobre significancia estadística. Cómo interpretar los intervalos de confianza a 95 %

José Darío Martínez-Ezquerro,¹ Alberto Riojas-Garza,² Mario Enrique Rendón-Macías^{2,3}

Abstract

The validity of a study depends on its proper planning, execution and analysis. If these are sufficiently correct, the decision to apply the recommendations issued depends on the expected clinical effect. This effect may have random variations, hence the need to use statistical inference. For years the p-value has been used to determine this statistical significance and the confidence intervals to measure the magnitude of the effect. In this review we present a proposal of how to interpret the 95 % confidence intervals (CI 95 %) as estimators of the expected effect variability based on considering the threshold or value of clinical significance and the null value of the difference or rejection of statistical significance. Thus, an association or effect where the CI 95 % includes the null value (no effect or difference) is interpreted as inconclusive; one between the null value and the clinical threshold (without including them) as possibly inconsequential; one that does not include the null value but the clinical threshold as yet not conclusive and one beyond the clinical threshold as conclusive.

Keywords: P-value; Confidence interval 95 %; Clinical decision

Este artículo debe citarse como: Martínez-Ezquerro JD, Riojas-Garza A, Rendón-Macías MA. Significancia clínica sobre significancia estadística, como interpretar los intervalos de confianza a 95 %. Rev Med Alerg Mex. 2017;64(4):477-486

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

²Universidad Panamericana, Escuela de Medicina. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

Correspondencia: Mario Enrique Rendón-Macías.
drmariorendon@gmail.com

Recibido: 2017-11-02
Aceptado: 2017-11-20

Resumen

La validez de un estudio depende de su adecuada planeación, ejecución y análisis. Si estas son suficientemente correctas, la decisión de aplicar las recomendaciones emitidas depende del efecto clínico esperado. Este efecto puede tener variaciones aleatorias, de ahí la necesidad de usar la inferencia estadística. Durante años se ha usado el valor de p para determinar esta significancia estadística y los intervalos de confianza para medir la magnitud del efecto. En esta revisión se presenta una propuesta de cómo interpretar los intervalos de confianza a 95 % (IC 95 %) como estimadores de la variabilidad del efecto esperado, con base en considerar el umbral o valor de significancia clínica y el valor nulo de diferencia o rechazo de significancia estadística. Con ello, una asociación en la cual el IC 95 % incluye el valor nulo (no efecto o diferencia) es interpretado como no concluyente; uno entre el valor nulo y el umbral clínico (sin incluirlos) como posiblemente intrascendente; uno que no incluye al valor nulo, pero sí al umbral clínico como aún no contundente y uno más allá del umbral clínico como contundente.

Palabras clave: Valor de p ; Intervalo de confianza a 95 %; Decisión clínica

Abreviaturas y siglas

DM, diferencia de medias
gl, grado de libertad

IC, intervalo de confianza
RM, razón de momios
TSSC, *Total Symptoms Severity Complex*

Introducción

La investigación médica tiene como propósito mejorar la atención de los pacientes mediante estudios diseñados de tal forma que permitan evaluar objetivamente el impacto de factores o intervenciones en la prevención o recuperación de la salud. Estos estudios se realizan con muestras lo más representativas posible de los pacientes que se beneficiarán a futuro de las intervenciones o recomendaciones emitidas. Debido a la necesidad de realizar investigaciones en muestras, la inferencia estadística es fundamental para predecir si el efecto encontrado sucederá igual en los no participantes. Esta inferencia se ha sustentado por años en la prueba de hipótesis con base en el valor de p y, más recientemente, en la estimación del efecto y su variabilidad con el cálculo de los intervalos de confianza a 95 %.^{1,2} Sin embargo, su interpretación aún sigue siendo inadecuada, tanto por algunos lectores, editores y revisores de artículos científicos, como por los propios investigadores.³

En esta revisión retomamos el significado de las pruebas de hipótesis y el valor de p , así como la estimación de la precisión a través de los intervalos de confianza a 95 %. Además, proponemos una estrategia de interpretación de los resultados basada en la significancia clínica y estadística mediante umbrales de decisión. Para ello se presenta un ejemplo con cuatro distintos escenarios.

Prueba de hipótesis y valor de p

El valor de p es una medida propuesta por Ronald A. Fisher en 1925⁴ como una guía numérica sobre la fuerza de la evidencia estadística en contra de la hipótesis nula.⁵ En su prueba de significancia, actualmente conocida como prueba de hipótesis, se comienza estableciendo una hipótesis nula estadística. En esta, dos grupos en comparación son equivalentes y la diferencia entre ellos y su error estándar se utilizan para construir una relación crítica; el valor de dicha relación corresponde a un valor de probabilidad llamado “ p ”, el cual denota la probabilidad

bajo la hipótesis nula de encontrar una diferencia al menos tan grande como el valor observado en esta diferencia.

Cuando el valor de p es menor a un límite preestablecido, llamado alfa y usualmente fijado en 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se tiene que aceptar la hipótesis de “no igualdad”. Por tanto, se dice que el resultado observado es “estadísticamente significativo”.⁶ Con este resultado se diría que si una diferencia en un efecto a favor de algún tratamiento, controlando todos los factores confusores, fuera una variación aleatoria, sería una muy rara (5 % o menos de las veces) de una distribución donde el promedio del efecto es cero. Por ello, se interpreta como una duda suficiente para rechazar esta posibilidad (hipótesis nula) y se opta por atribuir la explicación a un efecto a favor de uno de los tratamientos o factores de riesgo evaluados.

Es evidente que a menor valor de p , mayor evidencia estadística contra la hipótesis nula.

Este énfasis en $p < 0.05$ o $p \geq 0.05$ para definir si los resultados son o no estadísticamente significativos debería rechazarse dado que transmite poca información. Además, el valor de 0.05 es un valor de corte arbitrario que promueve un pensamiento perezoso⁷ y prácticas de piratería de valores de p (*p-hacking*),⁸ al pretender ejercer de manera incorrecta la dicotomía “todo o nada” para interpretar y evaluar los resultados de estudios cuya intención es su aplicación práctica inmediata. En estos casos de aplicación práctica, las decisiones necesitan equilibrar costos y beneficios, así como considerar la magnitud de ambos.

Por lo tanto, el tamaño del efecto siempre es importante en experimentos de aplicación práctica y confiar únicamente en las pruebas de hipótesis nula es inapropiado, debiendo distinguirse la significancia estadística de la significancia clínica o práctica.⁹ Esto no quiere decir que las pruebas de hipótesis y los valores de p no sean útiles en la interpretación de experimentos, si no que el análisis estadístico primario debe sustentarse en análisis más descriptivos e informativos.¹⁰

Precisión e intervalos de confianza a 95 % (IC 95 %)

Los intervalos de confianza (IC) representan el rango o intervalo de valores calculados mediante métodos estadísticos (media poblacional, mediana, variancia,

probabilidad o cualquier otra cantidad desconocida) que teóricamente incluyen el parámetro verdadero y que tras la repetición de muestreos tienen una probabilidad fija de contener el parámetro. El nivel de confianza de 95 % significa que el intervalo de confianza abarca el valor verdadero en 95 de 100 estudios desarrollados.^{11,12} Los IC son reportados con rangos o intervalos y estimadores puntuales. Los intervalos describen los valores inferiores y superiores (límites) de incertidumbre o márgenes de error. Su amplitud describe la magnitud del efecto o diferencia entre los grupos: cuando es grande (usualmente con tamaños de muestra pequeños) representa mayor incertidumbre y que los resultados no son claros; cuando es pequeña representa mayor certeza y claridad.

Los estimadores puntuales de una muestra poblacional son valores específicos que pueden ser la media de la muestra, la puntuación de la diferencia de grupos, el tamaño del efecto, la razón de momios (RM) o el riesgo relativo (RR), entre otros, y no representan el valor verdadero, sino el mejor estimador del valor verdadero del promedio de la muestra.¹³

A partir del ensayo de Rothman (1978) sobre la contraproducente y ocasionalmente engañosa postura dicotómica para clasificar los resultados de un estudio en una decisión de “todo o nada” mediante una prueba de significancia estadística,¹⁰ ocurrió un giro en el estilo para reportar los resultados de investigación hacia los IC, con o sin el acompañamiento de los valores de p .¹⁴

Al elegir una medida que cuantifique el grado de asociación o efecto en los datos y luego calcular un intervalo de confianza, se resume la fuerza de asociación de los datos y se permite la variación aleatoria de forma simple y sin ambigüedad. La posición exacta del límite del intervalo no es relevante para una interpretación apropiada. El límite de un intervalo de confianza depende también del grado de confianza, que por lo general se selecciona arbitrariamente a 90, 95 o 99 %; aunque estos intervalos difieren en anchura, rara vez generarán interpretaciones distintas porque la localización precisa de los límites al intervalo tiene poca consecuencia práctica. Lo que rige la interpretación es la posición aproximada del intervalo en su escala de medida.¹⁰

Canalizar todo el interés en la localización precisa del límite de un intervalo de confianza sería el equivalente a “todo o nada” de las pruebas de hipó-

tesis para la significancia estadística y, como ocurre con el pirateo de los valores de p , resultaría en prácticas de pirateo de los intervalos de confianza (*CI-hacking*). Sin embargo, la localización del intervalo de confianza en zonas de decisión preestablecidas es muy orientadora para la interpretación clínica.

Para explicar mejor cómo interpretar los intervalos de confianza se presenta el siguiente ejercicio hipotético con representaciones gráficas para ayudar a demostrar su valor clínico e interpretación.

Ejercicio

Un equipo de investigadores realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con dos grupos paralelos de pacientes con rinitis alérgica estacional. El objetivo fue probar si el tratamiento A (nuevo fármaco) es más eficaz que el B (más recomendado al momento) para atenuar o eliminar los síntomas de la enfermedad. Para evaluar la severidad de los síntomas se utilizó la escala TSSC (*Total Symptoms Severity Complex*). Esta escala califica la severidad en un rango de 0 a 14 (nula a máxima gravedad, respectivamente). En el estudio se incluyeron pacientes con puntuaciones pretratamiento de 10 a 14. El resultado fue evaluado a los 14 días de tratamiento. Ningún participante abandonó o se perdió durante el estudio.

A fin de comparar las pruebas de hipótesis (valor de p) y los intervalos de confianza a 95 % se describirán tres estudios hipotéticos con 5, 40 y 400 o 4000 participantes por grupo. Asimismo, la respuesta medida por la TSSC será analizada resumiendo el efecto con una medición cuantitativa (diferencia de las medias de los tratamientos con sus desviaciones estándares) o una cualitativa (respuesta al tratamiento en frecuencias simples y porcentajes, si la puntuación postratamiento fue ≤ 2).

Escenario hipotético 1

Estudio con una muestra de cinco pacientes por grupo y con la variable de resultado medida de forma cuantitativa. Al obtener el promedio de la puntuación de la TSSC en ambos grupos, la media del grupo con tratamiento A fue menor a la del B, con una diferencia de menos 1 (Cuadro 1a). Si se realiza una prueba de hipótesis para grupos independientes con t de Student se obtiene un valor de 0.87 (8 gl). De considerar una hipótesis nula unilateral (tratamiento A es igual o menor a B) el valor de p es 0.20, por arriba del umbral de 0.05, y, por tanto, no se rechaza

la hipótesis nula; ambos tratamientos parecen ser igualmente eficaces. De considerar una hipótesis nula de dos colas (la media del efecto entre los grupos es igual y contra alguno es diferente), el valor de p es 0.40, aún menos significativa.

¿Qué sucede si aumentamos el número de participantes en ambos grupos? En el mismo Cuadro 1a se observa que en ambos grupos la variabilidad entre sus participantes (desviaciones estándares) es menor y la diferencia entre las medias de ambos grupos disminuye ligeramente (menos 0.7 a favor del grupo A). Con el incremento de sujetos, la significancia estadística mejora: para una prueba de una cola, el valor de t de Student es de 1.78, con 78 gl, lo que da un valor de $p = 0.03$, meritorio de rechazar la hipótesis nula (media del grupo $A \geq B$), aunque no para una prueba de dos colas, con $p = 0.07$ ($A = B$). Los autores pudieran reportar la primera opción al justificar la hipótesis con dirección (una cola) ante la premisa de buscar si el nuevo tratamiento es mejor.

Ahora bien, si el número de participantes se incrementa sustancialmente a 400 por grupo, la diferencia entre las medias es de solo menos 0.5 puntos para el tratamiento A respecto al B, sin embargo, el valor de t de Student es de 6.21, con 789 gl. Con ello, tanto una prueba de una cola (unidireccional) como de dos colas (bidireccional) dan una $p < 0.0001$; en ambas, la hipótesis nula sería rechazada.

Como se puede ver en el ejemplo, la significancia estadística depende del tamaño de la muestra, siempre y cuando las condiciones del estudio sean iguales. El supuesto es que el efecto promedio no cambia y lo que se controla es la variabilidad entre los sujetos. A medida que aumenta el número de participantes es factible que la mayoría tenga valores cercanos a ese promedio y con ello se disminuye la variancia. Sin embargo, como observamos, el efecto real en la reducción de los síntomas entre grupos es mínimo e, incluso, sin una posible implicación clínica. Entonces, ¿cuánto cambia la decisión terapéutica o la satisfacción del paciente en una valoración de gravedad entre 3.7 y 4.3 si ambas son cercanas a una puntuación de 4? En realidad, ambas muestran una severidad baja.

Escenario 2

Para este ejemplo, los resultados del estudio hipotético serán los del Cuadro 1b. La diferencia es más notoria entre los tratamientos si el estudio incluyó solo

Cuadro 1. Resultados postratamiento

Pacientes por grupo	Tratamiento A Media \pm 1 DE	Tratamiento B Media \pm 1 DE	Diferencia de medias	IC 95 % de la diferencia	p 1 cola 2 colas
a) Escenario 1					
5	3.8 \pm 1.9	4.8 \pm 1.7	-1.0	-3.6 a 1.6	0.20 0.40
40	3.8 \pm 1.8	4.5 \pm 1.7	-0.7	-1.48 a 0.08	0.03 0.07
400	3.75 \pm 1.3	4.3 \pm 1.2	-0.55	-0.36 a -0.7	< 0.0001 < 0.001
b) Escenario 2					
5	3 \pm 2.5	7.0 \pm 3.5	-4	-8.3 a 0.4	0.04 0.07
40	2.5 \pm 1	8.5 \pm 3	-6	-5 a -7	< 0.0001 < 0.0001
400	2.2 \pm 0.5	8.3 \pm 1.2	-6.1	-5.9 a -6.2	< 0.0001 < 0.0001

DE, desviación estándar; IC, intervalo de confianza al 95 %

cinco pacientes. El tratamiento A redujo cuatro puntos el promedio en comparación con el tratamiento B. Si aplicamos la t de Student dará una puntuación de 2.08, con 8 gl, y un valor de p unidireccional de 0.04 o una bidireccional de 0.07, con lo cual se rechaza la hipótesis nula solo para la hipótesis unilateral.

Al aumentar el tamaño de muestra a 40 individuos por grupo, la diferencia se incrementa a 6 puntos a favor del tratamiento A; el valor de la prueba de t de Student es de 12, con 78 gl, y la prueba unidireccional o bidireccional dará una $p < 0.0001$, con lo que se rechaza la hipótesis nula y se acepta un efecto a favor del tratamiento A como posible explicación de esta rara distribución. Este tamaño de muestra ya es suficiente para tomar una decisión de preferir el tratamiento A si no hay contraindicación. Realizar un estudio con más pacientes no sería ético y sí más costoso para llegar a la misma conclusión, sin embargo, para fines del ejercicio mostramos el efecto de incrementar a 400 pacientes en cada grupo. Como se muestra en el Cuadro 1b, no cambia la interpretación.

En este escenario, desde el ensayo con cinco pacientes había una diferencia más notable y, por tanto, al incrementar un poco el número de participantes se evidenció la significancia estadística.

En los ejemplos anteriores observamos una evaluación a través de una escala cuantitativa, sin embargo, en la clínica suele ser más importante determinar si un paciente tiene mejoría en la resolución de su enfermedad, objetivo de un tratamiento. Por ello, si consideramos que una puntuación ≤ 2 en la escala TSSC es equivalente a la resolución del problema, podemos analizar a los pacientes como curados (puntuación ≤ 2) y no curados (puntuación > 2).

Escenario 3

Con un desenlace dicotómico, en el Cuadro 2a se observa que con cinco pacientes por grupo no hay diferencia en el riesgo de no curarse si los sujetos reciben el tratamiento A o B (20 % de cada grupo, RR = 1) y con valor de $p = 1.0$ no se rechaza la hipótesis nula (uni ni bidireccional). Al incrementar el número de pacientes, la proporción sube aproximadamente 30 % en ambos grupos y nuevamente el riesgo es

cercano a 1 (RR = 0.86) y aún no estadísticamente significativo. Finalmente, con 4000 pacientes en cada grupo, el porcentaje de falla entre los grupos es poca (22.5 contra 25 %), aunque el riesgo relativo de no curarse es estadísticamente menor con el tratamiento A (RR = 0.9), tanto con una hipótesis unilateral ($p = 0.004$) como bilateral ($p = 0.009$). Nuevamente, la significancia estadística depende del tamaño de muestra (si las condiciones de los ensayos son iguales), aún con un efecto pequeño.

Escenario 4

El Cuadro 2b muestra un resultado donde el tratamiento A logra un control de los síntomas mucho mayor que el tratamiento B. Con cinco pacientes se observa una diferencia de 60 % más de curados (RR = 0.25), a pesar de lo cual la diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0.13$ bilateral y $p = 0.06$ unilateral) y, por lo tanto, no se concluye que el tratamiento A sea mejor. Si se aumenta a 40 sujetos por tratamiento, esta diferencia se hace altamente significativa desde el punto de vista estadístico y más aún si el tamaño de la muestra se incrementa a 400 individuos por grupo. Nueva-

mente, el segundo incremento de pacientes se hace innecesario por el costo, pero principalmente por implicaciones éticas.

Intervalos de confianza

Como se comentó, la prueba de hipótesis con el valor de p solo permite establecer si se puede o no rechazar una hipótesis nula sin dar información sobre la magnitud y dirección del efecto. Los intervalos de confianza permiten determinar la variabilidad del efecto en un rango estimado de posibles muestras, en la que una significancia estadística de 5 % de error en la estimación equivale a 95 % de probabilidades de obtener ese intervalo. La amplitud del intervalo depende principalmente del tamaño de la muestra y del control (calidad) en la medición; de esta forma, a medida que ambas aumentan es menor el tamaño del intervalo. Entre más pequeño el intervalo es más preciso el estimado.

En los escenarios expuestos se observa que el intervalo de confianza se redujo a medida que aumentaron los participantes (Figuras 1a y 1b). Asimismo, cuando el intervalo de confianza no incluye al estimado nulo (valor 0 en una diferencia o 1 en

Cuadro 2. Pacientes que mantuvieron puntuaciones arriba de dos TSSC

Pacientes por grupo	Tratamiento A		Tratamiento B		RR	IC 95 %	p
	n	%	n	%			
a) Escenario 3							
5	1	20	1	20	1	0.08 a 11.9	1.00
40	11	27.5	13	32.5	0.84	0.43 a 1.6	0.62
4000	900	22.5	1000	25	0.90	0.83 a 0.97	0.008
b) Escenario 4							
5	1	20	4	80	0.25	0.04-1.52	0.13
40	7	17.5	27	67.5	0.39	0.24-0.62	0.0001
400	71	17.7	269	67.2	0.40	0.34-0.46	< 0.001

RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza a 95 %

una medida de asociación como el RR) hay suficiente confianza para decir que es estadísticamente diferente. Con cinco pacientes, el intervalo indica que la diferencia entre las puntuaciones con el tratamiento A comparadas con las del B puede ser desde menos 3.6 puntos a favor del tratamiento A, hasta menos 1.6 puntos para el tratamiento B y existe la posibilidad de una diferencia de 0 (Cuadro 1a); por tanto, no hay confianza en tomar partido sobre alguno. Cuando se aumentó el tamaño a 400 sujeto por grupo, la diferencia a favor del tratamiento A fue de menos 0.36 a 0.7. Hay confianza en 95 % de las ocasiones de aseverar que el tratamiento A reduce los síntomas más que el tratamiento B.

Intervalos de confianza y significancia clínica

Hasta ahora, tanto las pruebas de hipótesis como el IC 95 % han permitido determinar si una diferencia encontrada es estadísticamente significativa; es decir, no es una diferencia en gran parte atribuida a la variación aleatoria propia de una muestra pequeña.¹¹ Asimismo, han permitido mostrar que el incremento en el tamaño de la muestra a un nivel suficientemente grande logrará una significancia estadística, pero en las decisiones médicas las implicaciones clínicas son fundamentales. En cualquier investigación debe considerarse la estimación de un nivel de diferencia o asociación suficiente para justificar la realización

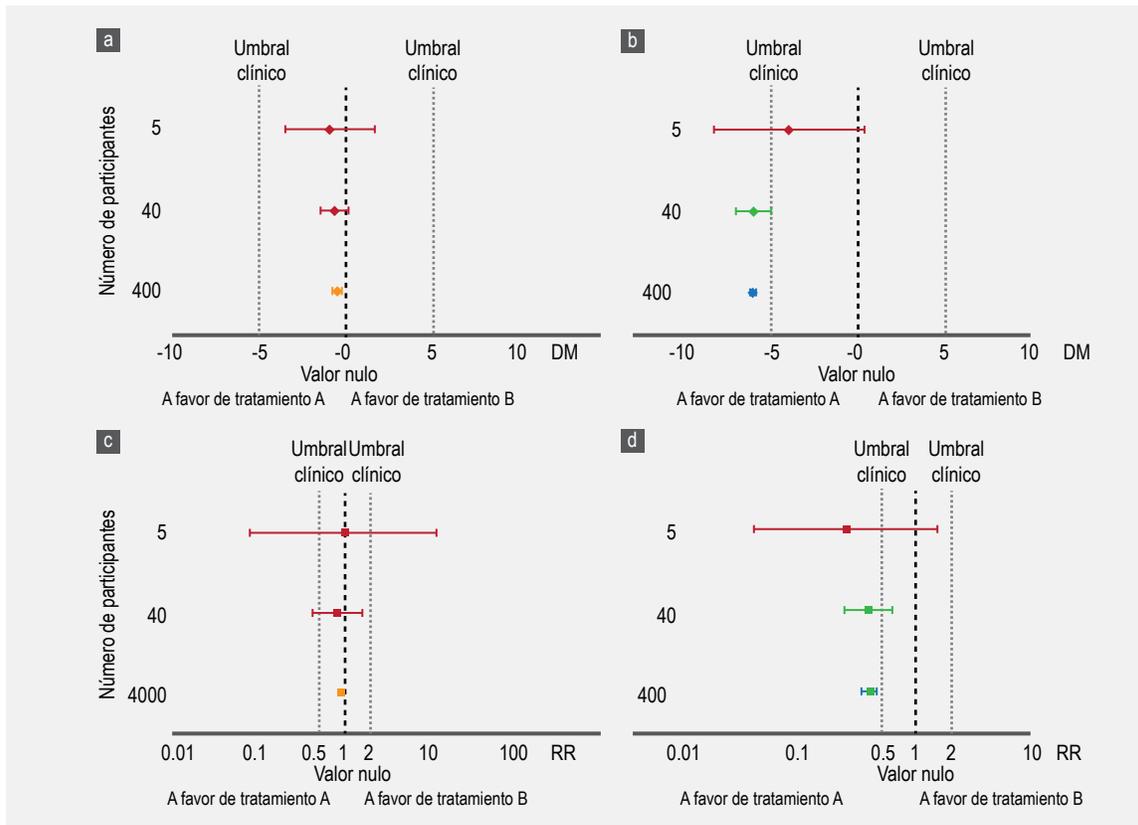


Figura 1. Localización de los intervalos de confianza 95 % (límite menor y mayor de cada línea horizontal) y del estimador (cuadrado o rombo) con relación al valor nulo [0 para A y B y 1 para C y D]). Los umbrales clínicos se establecieron para una diferencia de medias (DM) [A y B] de 5 unidades y para estimador de asociación (riesgo relativo o RR) [C y D] en 0.5 y 2 (a favor de A y a favor de B respectivamente). Los intervalos de confianza pueden interpretarse como diferencia o asociación no concluyente (rojo), diferencia o asociación intrascendente (naranja), diferencia o asociación no contundente (verde) y diferencia o asociación contundente (azul).

de acciones inmediatas. En nuestro estudio hipotético, si se desea concluir en recomendar o no el tratamiento A sobre el B se debe determinar a partir de cuál diferencia en la puntuación se tendrían implicaciones en los síntomas de los pacientes. En una escala de 0 a 14, quizá una diferencia de más de 5 puntos mostraría que con determinado tratamiento habría más pacientes con ausencia de síntomas o casos menos graves.

Si se establece este nivel de diferencia de 5 puntos como el clínicamente significativo para determinar una respuesta más eficaz, a este nivel se le denomina “umbral clínico”, diferente del “umbral de significancia estadística o valor nulo”.

Por otro lado, la decisión pudiera basarse en un estimado de asociación como el riesgo relativo (RR), razón de momios (RM), razón de hazard (HR). En estos casos, aunque los umbrales clínicos pudieran fijarse a criterio de quien realiza la investigación, en general se acepta que un factor es considerado como de riesgo o protección importante cuando incrementa o disminuye dos o más veces el riesgo de presentar algún desenlace; este nivel equivale a un RR (OR o HR) ≤ 0.5 .

Con estos dos umbrales y el IC 95 % del estimador del efecto estudiado podemos establecer diferentes interpretaciones para un estudio.^{1,2,15}

Interpretaciones

- *Diferencia o asociación no concluyente.* Sucede cuando el intervalo de confianza a 95 % del estimado del efecto incluye al valor nulo (independientemente de dónde esté situado el valor puntual del estimado). En todos los escenarios hipotéticos con cinco pacientes se dio este fenómeno, así como en los escenarios 2 y 3 con 40 pacientes. En los primeros dos escenarios, los intervalos de confianza a 95 % incluyeron el 0 y para las dos últimas el valor nulo de 1 (Figura 1; líneas horizontales de color rojo). En este escenario, el estimado encontrado podría estar a favor de cualquier tratamiento o no apoyar ninguno, de ahí que no se pueda obtener una conclusión. Esto no significa que haya o no un efecto real, solo que el estudio no aporta evidencias suficientes a favor o en contra de uno de los tratamientos.
- *Diferencia o asociación clínicamente intrascendente.* Sucede cuando el intervalo de confianza a 95 % se localiza entre el umbral estadístico y el

clínico, sin tocar ninguno. Aquí hay significancia estadística (el intervalo no incluye al valor nulo), pero está por debajo del umbral clínico, es decir, el efecto es tan escaso como para tener un impacto en la decisión médica. Esta condición sucede en el escenario 2 con 400 pacientes, donde el umbral estimado de una diferencia clínicamente importante se fijó en 5, y en el escenario 3 con 4000 participantes, con un umbral clínico a un riesgo de 0.5 (a favor del tratamiento A) o arriba de 2 (a favor del tratamiento B) (Figura 1; líneas horizontales de color naranja). Desde el punto de vista estadístico se puede rechazar la hipótesis nula, pero aun cuando el estudio esté bien realizado, el impacto real de la recomendación o maniobra parece ser escaso. Hay que aclarar que los efectos pequeños pueden tener grandes repercusiones en algunos estudios epidemiológicos, dado que el número de beneficiarios o perjudicados (según el estudio) se incrementa en grandes poblaciones.

- *Diferencia o asociación clínicamente no contundente.* Sucede cuando el intervalo de confianza a 95 % está por arriba o distal del umbral estadístico (valor nulo), pero incluye el umbral clínico (predeterminado). Por ello, no hay duda de un efecto superior de un tratamiento sobre otro desde el punto de vista estadístico, pero pudiera no ser tan importante como se esperaba, es decir, aún no hay suficiente evidencia para atribuir un efecto clínico esperado. Esta condición se muestra en los escenarios 2 y 4 con 40 pacientes: en el escenario 2, el umbral clínico se estableció en una diferencia de 5 puntos entre los tratamientos; en el escenario 4, un riesgo relativo de 0.5 (a favor del tratamiento A) o arriba de 2 (a favor del tratamiento B) (Figura 1; Líneas horizontales color verde).
- *Diferencia o asociación clínicamente contundente.* Sucede cuando el intervalo de confianza a 95 % se encuentra por arriba o distal al umbral clínico preestablecido (en consecuencia, tampoco incluye el valor nulo). Esto significa que aun con variación en el estimado analizado (diferencia o asociación), este se encontrará en 95 % de las probabilidades en un valor de importancia clínica para la toma de decisiones inmediatas. En los escenarios 2 y 4, con ensayos de 400 pacientes por grupo, se observa esta condición (es-

cenario 2 con umbral clínico por arriba de cinco puntos de diferencia y escenario 4 con umbral clínico menor a un RR de 0.5) (Figura 1; líneas horizontales de color azul).

Otros aspectos por considerar

Con la clasificación anterior, el clínico puede valorar mejor los resultados de un estudio. Cuando el intervalo de confianza de un resultado se encuentra situado en el área de contundencia no solo hay confianza en que el efecto es altamente posible de suceder, sino la magnitud a la cual pudiera suceder. Por otro lado, si el intervalo está en el escenario de no contundencia, el médico debería ser prudente en la recomendación. Si bien hay evidencia sobre el efecto buscado asociado con el o los factores considerados, este no es de la magnitud esperada o aún se requiere incrementar el número de ensayos para tener una mayor precisión.

Cuando se presenta una condición de ausencia de posible efecto clínico, pero con una significancia estadística (condición de intrascendencia), lo recomendado es desechar la asociación o relación. En este caso, incrementar el tamaño de la muestra no mejorará el apoyo al fenómeno estudiado, solo incrementará la significancia estadística y generará mayor confusión en la interpretación.

Cuando la condición de diferencia o asociación no concluyente está presente, es recomendable analizar la amplitud del intervalo de confianza. Si esta es muy grande y el estimado puntual se ubica en la

zona de contundencia, es necesario realizar más estudios para aclarar el escenario. Esto sucedió en los escenarios 2 y 4 con pocos pacientes. Cabe resaltar que la descalificación errónea de esta asociación solo por la ausencia de significancia estadística es muy frecuente. Contrario a esto, si el intervalo de confianza es muy corto (preciso) y el estimado puntual se localiza en el área de intrascendencia, no vale la pena continuar realizando más ensayos o incluyendo más pacientes dado que esto solo aumentará la significancia estadística, pero no la significancia clínica.

Por último, aún en un escenario en el que se obtenga un IC 95 % en el área de contundencia, la confirmación de la asociación o efecto real requiere el análisis profundo de los objetivos y supuestos bajo los cuales se realizó un estudio y asegurar la ausencia de sesgos importantes en la selección, ejecución e interpretación de los resultados de un estudio,^{12,16} así como validaciones posteriores.

Conclusiones

La interpretación de asociaciones o diferencias en estudios clínicos debe basarse en la implicación clínica de estas. Para mejorar la interpretación se propone analizar la localización de los intervalos de confianza a 95 % de los estimadores con relación al umbral preestablecido de importancia clínica y el valor de la hipótesis nula. Con ello se pueden establecer asociaciones o diferencias contundentes, no contundentes, intrascendentes y no concluyentes, que facilitarán la toma de decisiones clínicas inmediatas.

Referencias

1. Argimon JM. El intervalo de confianza: algo más que un valor de significación estadística. *Med Clin*. 2002;118(10):382-384. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)72393-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(02)72393-2)
2. van-Rijn MHC, Bech-A, Bouyer J, van-Den-Brand JAJG. Statistical significance versus clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32 Suppl 2:ii6-ii12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)72393-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(02)72393-2)
3. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: A guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):337-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-016-0149-3>
4. Fisher RA. *Statistical methods for research workers*. Escocia: Genesis Publishing; 1925.
5. Goodman S. A dirty dozen: Twelve p-value misconceptions. *Semin Hematol*. 2008;45(3):135-140. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.04.003>
6. Feinstein AR. P-values and confidence intervals: two sides of the same unsatisfactory coin. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(4):355-360. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00295-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00295-3)
7. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than P values: Estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6522):746-750. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.292.6522.746>

8. Head ML, Holman L, Lanfear R, Kahn AT, Jennions MD. The extent and consequences of p-hacking in science. *PLoS Biol.* 2015;13(3):e1002106. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1002106>
9. Frick RW. The appropriate use of null hypothesis testing. *Psychol Methods.* 1996;1(4):379-390. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.468.6113&rep=rep1&type=pdf>
10. Rothman J. A show of confidence. *N Engl J Med.* 1978;299(24):1362-1363. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197812142992410>
11. Du-Prel JB, Hommel G, Röhrig B, Blettner M. Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(19):335-339. DOI: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2009.0335>
12. Morey RD, Hoekstra R, Rouder JN, Lee MD, Wagenmakers EJ. The fallacy of placing confidence in confidence intervals. *Psychon Bull Rev.* 2016;23(1):103-123. DOI: <http://dx.doi.org/10.3758/s13423-015-0947-8>
13. Page P. Beyond statistical significance: clinical interpretation of rehabilitation research literature. *Int J Sports Phys Ther.* 2014;9(5):726-736.
14. Savitz DA, Tolo KA, Poole C. Statistical significance testing in the American Journal of Epidemiology, 1970-1990. *Am J Epidemiol.* 1994;139(10):1047-1052. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116944>
15. Manterola C, Pineda V, Grupo MINCIR. El valor de "p" y la "significación estadística". Aspectos generales y su valor en la práctica clínica. *Rev Chil Cir.* 2008;60(1):86-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262008000100018>
16. Clark ML. Los valores p y los intervalos de confianza: ¿en qué confiar? *Rev Panam Salud Publica.* 2004;15(5):293-296. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/v15n5/21999.pdf>



Severe atopic dermatitis and hiper-IgE

Dermatitis atópica severa e hiper-IgE

María de la Luz Cid del Prado-Izquierdo, Osvaldo Zarco-Cid del Prado, Ángel Visoso-Salgado

Abstract

Background: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory and complex skin disease, typically occurring in individuals with a personal or family history of atopy. It is characterized by lesions of dermatitis, pruritus and dry skin (xerosis) that evolve with chronic course and intermittent outbreaks alternating with remission phases. AD appears from 5-15 % of the general population, 10-20 % of the pediatric population, and 1-3 % of the adult population.

Case report: A 19-year-old male patient with a severe AD (SCORAD of 84.3), and hyper-IgE (34 400 UI/mL), who was treated with deflazacort, Healing creams and emollients, as well as detergent-free gel. With which did not progress favorably, so a combined therapy with deflazacort, methotrexate, tacrolimus, and transfer factor was prescribed, obtaining excellent results.

Conclusion: There are many algorithms reported in the literature for the treatment of AD, but the evolution of the disease is the only one that will give us the guidelines for the treatment to be followed.

Keywords: Atopic dermatitis; Chronic inflammatory skin disease; Immunoglobulin E

Este artículo debe citarse como: Cid del Prado-Izquierdo ML, Zarco-Cid del Prado O, Visoso-Salgado Á. Dermatitis atópica severa e hiper IgE. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):487-492

Médica Bosques, Clínica de Asma, Alergia e Inmunología. Toluca, Estado de México, México

Correspondencia: María de la Luz Cid del Prado-Izquierdo. lucy_14delprado@hotmail.com

Recibido: 2017-05-16

Aceptado: 2017-10-19

Resumen

Antecedentes: la dermatitis atópica es una enfermedad cutánea compleja, inflamatoria y crónica, que ocurre típicamente en individuos con una historia personal o familiar de atopia. Se caracteriza por lesiones de dermatitis, prurito y piel seca (xerosis) que evolucionan con curso crónico y brotes intermitentes que alternan con periodos de remisión. La padecen entre 5 y 15 % de la población general, entre 10 y 20 % de la población pediátrica y entre 1 y 3 % de la población adulta.

Caso clínico: hombre de 19 años, con dermatitis atópica severa (SCORAD de 84.3) e hiper-IgE (34 400 UI/mL). Se prescribió deflazacort y uso de cremas cicatrizantes y emolientes, así como de gel libre de detergente, tratamiento con el cual no evolucionó favorablemente, por lo que se indicó la combinación de deflazacort, metotrexate, tacrolimus y factor de transferencia, con la cual se obtuvieron excelentes resultados.

Conclusión: en la literatura se describen numerosos algoritmos para el tratamiento de la DA, pero la evolución de la enfermedad es la que marca la pauta para el tratamiento que debe seguirse.

Palabras clave: Dermatitis atópica; Enfermedad inflamatoria crónica de la piel; inmunoglobulina E

Abreviaturas y siglas

DA, dermatitis atópica

IgE, inmunoglobulina E

NK, *natural killer*

Antecedentes

En 1933, Wise y Sulzberger sugirieron el término dermatitis atópica (DA).¹ En la actualidad, la definición que habitualmente se usa es la referida por Hanifin y Rajka en 1980: es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por intenso prurito y periodos de remisión y exacerbación. Con frecuencia se asocia con manifestaciones respiratorias de origen alérgico, elevación de IgE sérica y eosinofilia tisular.² Actualmente se considera una enfermedad compleja y heterogénea en la que los subtipos dependen de las citocinas.^{3,4}

En Latinoamérica, la prevalencia promedio de la DA en niños es de 11.3 %, con un rango entre 6 y 30.8 % en esa misma población y entre 1 y 3 % en la población adulta. Las variaciones en la prevalencia dependen del grupo examinado, país, clima y método de recolección de la información, entre otros factores. Se ha observado que existe mayor frecuencia de DA en las zonas urbanas que en las rurales.⁶

Hace aproximadamente dos décadas, Wuthrich clasificó a la DA en dos formas básicas:

- *Extrínseca:* afecta aproximadamente entre 70 y 80 % de los pacientes adultos con sensibilización a alimentos o alérgenos ambientales y se acompaña de elevación sustancial de los niveles de IgE en suero.
- *Intrínseca:* se observa en 20 a 30 % de los casos, en combinación con bajos niveles de IgE y en ausencia de sensibilización alérgica detectable.⁷

Aproximadamente 80 % de los pacientes con DA tiene niveles séricos de IgE elevados asociados con variedad extrínseca;⁸ los niveles de IgE pueden ser > 10 000 UI/mL.⁹

Caso clínico

Hombre de 19 años, con antecedentes heredofamiliares (madre con dermatitis atópica) y personales patológicos: asma en la edad preescolar y dermatitis atópica leve a los 4 años, tratada con corticoides tópicos de baja potencia y antihistamínicos. En ese entonces se le realizaron pruebas cutáneas, las cuales

fueron positivas a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, por lo que se llevó a cabo inmunoterapia durante 8 meses, después de la cual no regresó a consulta hasta después de 15 años.

El padecimiento que se describe aquí lo inició al presentar DA generalizada con eritema, edema, erupciones, costras, liquenificación, escoriación, sequedad, zonas de hipopigmentación y prurito intenso. Conforme al índice SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), la puntuación fue de 84.3, con la que se clasificó la DA como severa (Figuras 1 y 2).

Se prescribieron 6 mg de deflazacort, una tableta cada 12 horas durante tres semanas; 500 mg de claritromicina, una tableta cada 12 horas por dos semanas, 75 mg/día de hidroxicina y uso de crema con sucralfato y cuidados generales de la piel con un gel libre de detergente y cremas emolientes.

Se solicitaron los siguientes estudios: biometría hemática, cuantificación de IgE sérica, citometría de flujo, biopsia de piel y química sanguínea de seis elementos. Dos semanas después, el paciente acudió a consulta con los resultados:

- *Biometría hemática*: eosinofilia de 8 %.
- *Química sanguínea*: resultados normales.
- *Citometría de flujo*: valores de células NK (*natural killer*) bajos CD 16+CD 56+/CD 45 (%) =

114; células NK CD 16+ CD 56+/CD 45 = 4.69; cociente (CD4/CD8) = 0.91; IgE de 34 400 UI/mL.

- *Biopsia de piel*: piel con hiperplasia epidérmica, espongirosis moderada y acantosis, hasta la formación de pequeñas vesículas subcórneas con escasos histiocitos en su interior; dermis con dilatación generalizada del plexo capilar superficial e intermedio, así como infiltrado histiocítico perivascular y aislados de eosinófilos y mastocitos. Diagnóstico de atopia crónica.

Dados los altos niveles de IgE y la severidad de la DA, se decidió aumentar la dosis del deflazacort a 1 mg/kg (60 mg/día) durante 12 semanas. Con esta nueva dosificación del medicamento, el SCORAD disminuyó a 26.2 (DA moderada), por lo que se continuó con la dosis por 12 semanas más. Como el SCORAD bajó a 11.4 (DA leve), se inició el descenso del fármaco: 6 mg cada semana.

A la semana 36 del tratamiento, la puntuación del SCORAD fue de 12.5 y los niveles de IgE fueron de 14 450 UI/mL, por lo que se disminuyó la dosis del medicamento a 48 mg/día por 6 semanas, después de las cuales el SCORAD fue de 14.2 y los niveles de IgE de 6800 UI/mL. Volvió a disminuirse la dosis del fármaco a 42 mg por 6 semanas y se



Figura 1. Piernas con dermatitis atópica severa: eritema, costras, liquenificación y zonas de hipopigmentación.



Figura 2. Brazo derecho con dermatitis atópica severa: eritema, costras y huellas de rascado.

adicionaron 15 mg de metotrexate, dos días a la semana. La disminución de la dosis de deflazacort se llevó a cabo hasta llegar a 18 mg, dosis de mantenimiento, continuando con 3 mg por 4 semanas y 3 mg cada 4 días por 4 semanas.

Una vez que se obtuvo índice de SCORAD de 3.5, IgE de 9978 UI/ML y estabilidad clínica, se tomó la decisión de suspender el deflazacort y el metotrexate. En total se administró deflazacort durante 57 semanas y el metotrexate durante 27 semanas.

Como tratamiento de mantenimiento se continuó con un corticoide tópico de baja potencia en las lesiones residuales de cuello y piernas. Se prescribió tacrolimus a 0.1 % en las lesiones donde ya había curación, para mantener estas áreas sin brotes nuevos. Al mismo tiempo se inició con el factor de transferencia (extracto dializado de leucocitos), 2 mg/24 horas por 4 días como terapia de inicio, 2 mg/dos veces por semana durante 5 semanas, 2 mg/una vez por semana por 5 semanas, 2 mg cada 10 días por seis semanas y finalmente 2 mg cada 15 días, dos dosis (Figura 3). Además, se indicó ácido fólico de lunes a viernes, vitamina D y calcio.

En los estudios de control que se llevaron cada dos meses no se registró mielosupresión, toxicidad hepática ni fibrosis pulmonar.



Figura 3. Piernas con zonas de hipopigmentación.

Durante el tratamiento, el paciente presentó rinosinusitis, faringitis, otitis media no supurada y dermatconjuntivitis, tratadas oportunamente.

Discusión

El caso presentado es interesante debido a que se describe un paciente con DA severa de larga evolución y niveles de IgE que llegaron a 34 400 UI/mL. Debe considerarse que la IgE está incrementada en 70 a 80 % de los pacientes con DA, elevación que tiende a correlacionarse con la extensión e intensidad de la enfermedad.¹⁰

El paciente fue tratado inicialmente con un esquema combinado de deflazacort y metotrexate (por el bajo costo y mayor nivel de adherencia terapéutica); posteriormente, cuando la puntuación del SCORAD descendió de 84.3 a 3.5, con cortisona tópica de baja potencia, tacrolimus y factor de transferencia, los cuales fueron prescritos en función de la evolución de la DA severa. El esquema combinado general no ha sido reportado en la literatura, solo el uso aislado de los medicamentos se encuentra referido en los algoritmos para el tratamiento de la DA.^{11,12,13}

Consideramos importante hacer énfasis, como se describe en la literatura,¹⁰ que la cuantificación de las células NK registró una baja de hasta 50 % y que el cociente CD4/CD8 se encontró bajo (0.91) en la citometría de flujo.

Siempre será necesario hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome de Job y diversas genodermatitis: síndromes de hiper-IgE, de Omenn, de Netherton, de la piel exfoliada tipo B, de dermatitis grave-alergias múltiples de desgaste metabólico, de Wiskott-Aldrich, de Loeys-Dietz, de IPEX, pentasomía X y déficits de prolidasa y de STAT5B.¹⁴

No existe una pauta en cuanto a la administración de corticoides orales y metotrexate en la DA severa. Al paciente referido se le prescribió por largo tiempo el corticoide, como se indica en la literatura;¹⁷ se eligió deflazacort porque causa menos efectos adversos en el metabolismo de los huesos y carbohidratos.¹⁵

Hasta el momento, aun cuando existen varios algoritmos para el tratamiento de la DA severa,^{16,17} no existe una modalidad capaz de modificar el curso de la enfermedad. Actualmente está disponible el dupilumap, un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea las interleucinas 4 y 13 (motores de la inflamación mediada por linfocitos T

helper-2), el cual ha demostrado tener buenos resultados en dermatitis atópica.¹⁸

Si bien es deseable que el tratamiento con deflazacort no se prolongue por tanto tiempo, en la prác-

tica privada hemos observado que los pacientes con escasos recursos económicos tienen impedimento para acudir a la consulta como se programa, lo que se traduce en periodos terapéuticos más largos.

Referencias

1. Del-Pino-Rivero-Suárez M, Carretero-Hernández G. Estudio clínico y alergológico en pacientes con manifestaciones cutáneas minor de dermatitis atópica. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93(4):231-242. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310\(02\)76564-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(02)76564-2)
2. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol Suppl (Stockh).* 1980;92(1):44-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555924447>
3. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):336-349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.010>
4. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4S):S65-S76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.011>
5. Staines-Boone AT, Piña-Osuna AK, Amaya-Guerra M, García-Campos JA, Reyes-Delgado K. Dermatitis atópica resistente en tratamiento con omalizumab. *Dermatol Rev Mex.* 2013;57(1):192-195. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2013/rmd133j.pdf>
6. Pueyo TS, García MA, García-Díaz R, Castro C. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica. Argentina: Sociedad Argentina de Dermatología; 2004.
7. Bieber T, Novak N. New concepts of atopic dermatitis: From non-IgE-mediated via IgE-mediated to autoimmune inflammation. *Allergy Clin Immunol Int.* 2005;17(1):26-29.
8. Arévalo-Jaramillo MD, Sánchez-Vaca F. Determinación serológica de IgE en pacientes con diagnóstico clínico de dermatitis atópica en el centro de la piel (CEPI) y su correlación con la gravedad evaluada con SCORAD y escala CEPI en el momento de toma de la muestra en el periodo de mayo a octubre de 2014. Tesis de licenciatura. Quito, Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2014. p. 95.
9. Yashapour M, Agarwal S, Jerome D, Yel L. Is it hyper IgE syndrome or something else? *MOJ Immunol.* 2004;1(2):1-4. Disponible en: <http://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-01-00010.pdf>
10. El Médico Interactivo [Sitio web]. Guerra-Tapia A. González G, E. Dermatitis atópica. Disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/Documentos/doc/dermatitis.pdf>
11. Sendagorta-Cudós E, De-Lucas-Laguna R. Tratamiento de la dermatitis atópica. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2009;11(15):49-67. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000300004
12. Laguna-Argente C, Vilata-Corell JJ. Dermatitis atópica del adulto. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2006;34(1):5-10. Disponible en: <http://www.medcutan-ila.org/images%5Cpdf/articulos/2006/1/pdf/05-095.pdf>
13. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of metrotexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):353-359. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.024>
14. Arjona-Aguilera C, Albarrán-Planelles, Tercedor-Sánchez J. Trastornos genéticos con eccema moderado-grave refractario y elevación de inmunoglobulina E: diagnóstico diferencial. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(2):116-124. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.09.013>
15. Hahn BH, Pletscher LS, Muniain M. Immunosuppressive effects of deflazacort-a new glucocorticoid with bone-sparing and carbohydrate-sparing properties: Comparison with prednisone. *J Rheumatol.* 1981;8(5): 783-790.

16. Kim JE, Kim HJ, Lew BL, Lee KH, Hong SP, Jang YH, et al. Consensus guidelines for the treatment of atopic dermatitis in Korea (Part II): Systemic treatment. *Ann Dermatol.* 2015;(27)5:578-592. DOI: <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2015.27.5.578>
17. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R. Actualización de dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actualización. *Actas Dermosifiligr.* 2013;104(1):4-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.12.008>
18. 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>



Hereditary angioedema by C1 inhibitor-deficit: Diagnostic and therapeutic challenges. Case report

Angioedema hereditario por déficit de inhibidor C1: desafíos diagnósticos y terapéuticos. Reporte de caso

Álvaro José Mayorga,¹ Gerardo José Ayestas-Moreno²

Abstract

Background: Hereditary angioedema is a disease which manifests itself with episodes of spontaneous edema on skin, mucosal and airway. Treatment includes acute and prophylactic approach to minimize the attacks and severity. In many parts of the world, androgen derivatives, antifibrinolytic and fresh frozen plasma are the therapies available for prophylaxis.

Case report: 16 years old teenager of without history of immune disease, has in the course of 1-year repetitive episodes of painless, non-pruritic angioedema, does not respond to antihistamine therapy, corticosteroids or adrenaline; fresh frozen plasma is applied in 1 occasion exacerbating episode with severity. The diagnosis is delayed because of the unavailability of the study in the country, so it is shipped abroad confirming the deficit of C1 Inhibitor (7.1 µg/mL). Initiating prophylactic therapy with Danazol, with subsequent episodes decreased.

Conclusion: The delay diagnosis involves considerable risk in these patients; the importance of long-term prophylactic treatment is ratified in the use of androgens, being as an available option in developing countries.

Keywords: Angioedema; Hereditary angioedema; Deficit C1 inhibitor

Este artículo debe citarse como: José Mayorga Á, José Ayestas-Moreno G. Angioedema hereditario por déficit de inhibidor C1: desafíos diagnósticos y terapéuticos. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):493-498

¹Centro de Neumología y Alergias. San Pedro Sula, Cortés, Honduras

²Centro de Neumología y Alergias, Medicina General. San Pedro Sula, Cortés, Honduras

Correspondencia: Álvaro José Mayorga.
alvaro_mayorga@yahoo.com

Recibido: 2017-07-27
Aceptado: 2017-09-27

Resumen

Antecedentes: el angioedema hereditario es una enfermedad que se manifiesta con episodios de edema espontáneo, de piel, mucosas y vía aérea. Su tratamiento se centra en las crisis y en la profilaxis para minimizar el número y severidad de estas. En diversas partes del mundo, los derivados de andrógenos, antifibrinolíticos y plasma fresco congelado son los recursos disponibles para la profilaxis.

Caso clínico: adolescente de 16 años sin antecedentes personales ni familiares, quien en el transcurso de 1 año presentó episodios recurrentes de angioedema indoloro, no pruriginoso; no respondió a antihistamínicos, corticosteroides o adrenalina, por lo que se aplicó plasma fresco congelado en una ocasión, que inmediatamente exacerbó la severidad del episodio. Se retrasó el diagnóstico porque no se disponía del estudio en el país; una muestra fue enviada al extranjero donde se confirmó el déficit del inhibidor C1 (7.1 µg/mL). Se inició tratamiento profiláctico con danazol, con respuesta favorable y posterior disminución en el número de episodios.

Conclusión: el retraso diagnóstico implica riesgo considerable en estos pacientes; la importancia del tratamiento profiláctico a largo plazo se ratifica en el uso de andrógenos, opción al alcance de los países en desarrollo.

Palabras clave: Angioedema; Angioedema hereditario; Déficit del inhibidor C1

Abreviaturas y siglas

AEH, angioedema hereditario
C1-INH, inhibidor C1

ANA, anticuerpos antinucleares
ANCA, anticuerpos antimitocondriales

Antecedentes

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad rara de transmisión autosómica dominante que se manifiesta con episodios de angioedema espontáneo impredecible, edema cutáneo, de submucosas y de la vía aérea, que puede representar un riesgo para la vida del paciente (Cuadro 1). Se produce por deficiencia o disfunción del inhibidor C1 (C1-INH)¹ y se presenta en alrededor de 1 entre 30 000 a 80 000 individuos de la población general. La enfermedad muestra un patrón autosómico dominante; 50 % en hombres y 50 % en mujeres. Los hijos de padres con AEH son afectados en la misma proporción.²

Existen tres tipos básicos de AEH:³

- El tipo 1 es el más frecuente (85 %) y se debe a déficit del inhibidor C1 (proteína inhibidora de la proteasa serina); los niveles bajos de C1-INH y C4 sugieren AEH por déficit C1-INH en todas las edades.

- El tipo 2 se debe a déficit funcional del inhibidor C1, con niveles normales o incluso elevados de la misma proteína.
- El tipo III tiene una presentación clínica similar a los tipos I y II, pero no se debe a deficiencia o alteración funcional de C1-INH.

El déficit cualitativo o cuantitativo de C1-INH ocasiona activación anormal de la vía clásica del sistema de complemento, con consumo de los factores C4 y C2. Durante dicha activación se liberan mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar y desencadenan el angioedema.⁴

La sospecha clínica de C1-INH-AEH por síntomas a cualquier edad es una indicación para realizar evaluación en este sentido, sin importar la historia familiar. Como sucede con numerosos desórdenes autosómicos dominantes, puede tratarse de una mutación *de novo* que puede pasar a futuros descendientes.⁵

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del AEH⁶

Criterios clínicos

- Angioedema subcutáneo no inflamatorio, autolimitado, sin urticaria, recurrente y de duración > 12 horas.
- Dolor abdominal autolimitado sin etiología orgánica, recurrente y de duración > 6 horas.
- Edema laríngeo recurrente.

Criterios analíticos

- Niveles de inhibidor C1 < 50 % de los niveles normales en 2 determinaciones después del primer año de vida.
- Función del inhibidor C1 < 50 % de lo normal en 2 determinaciones después del primer año de vida.
- Mutación del gen del inhibidor C1 (este criterio solo puede ser usado para el diagnóstico en pacientes < 1 año).
- Niveles bajos de C4 durante las crisis, habitualmente normales en periodos intercrisis.

*El diagnóstico requiere un criterio clínico y un criterio de laboratorio.

Tratamiento

El manejo del AEH incluye tratamiento agudo y profiláctico para prevenir o minimizar el número y severidad de ataques. Los objetivos del tratamiento agudo son minimizar la morbilidad y prevenir la mortalidad. El objetivo del tratamiento profiláctico es reducir la probabilidad de inflamación y la severidad de las crisis (profilaxis a largo plazo).⁷

El tratamiento farmacológico comprende concentrados plasmáticos derivados del inhibidor de C1, entre ellos Berinert[®] (CSL Behring, Alemania), aprobado para el tratamiento de ataques agudos de HEA en todas las edades, con dosis de 20 U/kg de peso corporal, vía intravenosa. Cinryze[®] (Shire Pharmaceutical) —derivado del plasma humano, con dosis de 1000 U de aplicación intravenosa (dos frascos), independientemente del peso corporal— está aprobado para el tratamiento de ataques agudos de AEH, así como para profilaxis a corto y largo plazos. Icatibant es un antagonista selectivo del receptor b2 de bradicinina. Ecallantide es una proteína recombinante de 60 aminoácidos que inhibe reversiblemente la actividad de la caliceína.

Los antifibrinolíticos (ácido ϵ -aminocaproico o ácido tranexámico) se sintetizan químicamente y ejercen su acción en AEH inhibiendo la conversión de plasminógeno a plasmina. En muchas partes del mundo, los derivados de andrógenos (metiltestosterona, danazol, estanozolol y oxandrolona) se utilizan para la profilaxis a corto y largo plazos. Los niveles plasmáticos de C1-INH se elevan con la administración de andrógenos atenuados, que proporcionan una explicación parcial para su efecto.⁸ Los agentes mencionados son eficaces y de bajo costo,

pero pueden causar una variedad de eventos adversos; la dosis de danazol no influye en los parámetros hematológicos.⁹

El plasma fresco congelado contiene inhibidor de C1 y varios estudios no controlados han reportado beneficio con su uso en las crisis agudas ocasionadas por AEH, sin embargo, su uso es controvertido porque contiene proteínas del sistema de complemento, que puede proporcionar el sustrato para la generación adicional de bradicinina, exacerbando los síntomas.¹⁰

Caso clínico

Mujer de 16 años sin antecedentes personales o familiares de trastorno inmunológico o alérgico. Presentó episodios recurrentes (aproximadamente en 5 ocasiones) de edema facial, manos y miembros inferiores (Figura 1) de un año de evolución, de inicio súbito, indoloros, no pruriginosos, de 24 a 48 horas de duración. Fue tratada con diversos esquemas de antihistamínicos y corticosteroides, sin mejoría de los síntomas. En numerosas ocasiones, los episodios se acompañaron de edema laríngeo y asfisia con cianosis, que para su manejo han requerido la hospitalización de la paciente y han puesto en peligro su vida.

En la visita médica ambulatoria se realizaron estudios hematoinmunológicos: leucocitos 9400/mm³, neutrófilos 55 %, linfocitos 33 %, eosinófilos 2.1 %. Se investigó factor alérgico desencadenante por examen de heces, negativo para parásitos, al igual que los exámenes de orina; la inmunoglobulina E fue de 139 mg/dL. Los anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antimitocondriales (ANCA) resultaron negativos. Los niveles de complemento



Figura 1. Edema localizado en mano como síntoma inicial del angioedema hereditario.



Figura 2. Edema facial severo exacerbado como resultado de la administración de plasma fresco.

fueron normales: C3, 153 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$; C4, 12 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$. En la segunda visita, la paciente mostraba remisión leve de los síntomas, por lo que se le aplicaron dos unidades de plasma fresco congelado; inmediatamente presentó exacerbación severa, angioedema generalizado y disfonía (Figura 2). A falta de respuesta con difenhidramina intravenosa, se le aplicaron 0.3 mL de adrenalina intramuscular, sin mejoría de los síntomas. El edema persistió durante 72 horas. La paciente permaneció en observación, sin que requiriera intubación endotraqueal (Figura 2).

Se solicitó cuantificación de los niveles del inhibidor C1 esterasa en el extranjero, ya que este estudio no está disponible en el país. Los niveles fueron bajos: 7.1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ (24-39 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$), con lo que se confirmó el diagnóstico de angioedema por déficit del inhibidor C1. Se comenzó tratamiento profiláctico con 600 mg/día de danazol durante 7 días, hasta disminuir la dosis de mantenimiento a 200 mg/día. Al momento de este reporte se había reducido el número de exacerbaciones: un episodio leve de angioedema por año.

Discusión

El diagnóstico de AEH es similar en adultos y niños. Los eventos clínicos en pacientes con C1-INH-AEH

se caracterizan por episodios recurrentes subcutáneos o submucosos edematosos sin erupciones ni prurito, cuya duración sin tratamiento puede prolongarse de 1 a 5 días antes de la resolución espontánea.¹¹ El estudio que se realiza por sospecha de AEH es la cuantificación de los niveles séricos de los inhibidores C1 y C4.

El retraso diagnóstico es común en los pacientes con AEH; a menudo se descarta por historia familiar negativa, sin embargo, aproximadamente 25 % de los pacientes con AEH presenta mutación nueva del inhibidor C1, no manifestada en su herencia.¹² La paciente de este caso no tenía antecedentes inmunológicos o alérgicos que orientaran el diagnóstico, por lo tanto, es muy probable que la mutación *de novo* del inhibidor C1 se manifestara efectivamente.

Existen múltiples fármacos para el tratamiento tales como Berinert, icatibant, ecallantide y Cynrise, que se administran durante las manifestaciones agudas y como profilaxis a largo plazo. En la paciente descrita no pudieron ser aplicados por dificultades sanitarias de la región; además, estos fármacos son inaccesibles económicamente, sin contar que no existen casos registrados de AEH en la región. Para

el tratamiento profiláctico a largo plazo del AEH se utilizan anabólicos con baja actividad androgénica, como el danazol, agentes antifibrinolíticos como los ácidos épsilon aminocaproico y tranexámico o el concentrado plasmático del inhibidor C1 derivado del plasma, que disminuyen la gravedad y frecuencia de los ataques agudos.¹³

Cuando los medicamentos derivados de concentrado plasmático del inhibidor C1 no están disponibles o accesibles, en una crisis aguda está indicado el uso de plasma fresco congelado, la dosis es de 10 mL/kg, pero puede administrarse a demanda (nivel de seguridad, evidencia III). La respuesta de

nuestra paciente coincidió con la referida en revisiones donde se describe riesgo de exacerbación de los síntomas.⁵ En ella se indicaron las características propias de la enfermedad con variante de mutación nueva sin antecedentes. Debido a restricciones sanitarias no se dispuso de derivados plasmáticos del inhibidor C1, por lo que se aplicó plasma fresco congelado, que agudizó la reacción. El uso profiláctico de andrógenos, como el danazol (opción al alcance de los países en desarrollo), ha disminuido considerablemente el número y severidad de las crisis en el último año, con notable mejoría de la calidad de vida de la paciente.

Referencias

1. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1710-1492-10-50>
2. Henao MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:701-711. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S86293>
3. Dulfary-Sánchez M, Cuervo J, Rave D, Clemen G, Yepes-Núñez JJ, Ortiz-Reyes B, et al. Angioedema hereditario en Medellín, Colombia: evaluación clínica y de la calidad de vida. *Biomédica.* 2015;35(3):419-428. DOI: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i3.2417>
4. Navarro-Ruiz A, Crespo-Diz C, J. Poveda-Andrés JL, Cebollero-de-Torre A. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo. *Farm Hosp.* 2013;37(6):521-529. DOI: <http://dx.doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.980>
5. Farkas H, Martínez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72(2):300-313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13001>
6. Vives-Toledo R, Sorlí-Guerola JV, Sierra-Santosa L, García-Ribes M. Angioedema hereditario. *Rev Clin Med Fam.* 2015;8(1):62-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2015000100008>
7. Zuraw BL, Banerji A, Bemstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(5):458-467. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.07.002>
8. Wahn V, Aberer W, Eberl W, Faßhauer M, Kühne T, Kurnik K, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents-a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr.* 2012;171(9):1339-1348. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-012-1726-4>
9. Viktória-Kóhalmi K, Veszeli N, Zotter Z, Csuka D, Benedek S, Imreh E, et al. The effect of long-term danazol treatment on haematological parameters in hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0386-2>
10. Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2008;359:1027-1036. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp0803977>
11. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3 Suppl):S51-S131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.047>

12. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(6):1147-1154. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.110471>
13. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema due to hereditary C1- inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012;67(2):147-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x>



Disseminated infection by *M. tuberculosis* complex in patient with IFN- γ receptor 1 complete deficiency

Infección diseminada por complejo *M. tuberculosis* en paciente con deficiencia completa del receptor 1 de interferón- γ

María Cecilia Martínez-Morales,¹ Carolina Deswarte,² Jessica Castañeda-Casimiro,³ Jacinta Bustamante,^{2,4} Lizbeth Blancas-Galicia,⁵ Selma Scheffler-Mendoza¹

Abstract

Background: Several mutations have been described leading to impaired immunity in the IL-12/IFN- γ axis and, they confer susceptibility to mycobacterial infections. One of the more serious clinical phenotypes is secondary to mutations at IFN- γ receptor 1 gene, characterized by an early onset and more severe disease.

Case report: We present a 3-month-old female patient with systemic *M. tuberculosis* complex who has a homozygous mutation, it affects the splicing site at *IFNGR1* c.201-1G> T. At time of this report, she is with antimycobacterial treatment in the protocol of pluripotent hematopoietic cell transplantation (TCHP).

Conclusion: It has been reported that antiphimic treatment should be maintained until the immune system is restored by the TCHP. If patients receive THCP before the age of 1 year old, they have a better prognosis. Diminish the levels of IFN- γ in plasma before the procedure is associated to better results.

Keywords: IFN- γ R1 deficiency; Mycobacteria; BCG; Primary immunodeficiency; Bone marrow transplantation

Este artículo debe citarse como: Martínez-Morales MC, Deswarte C, Castañeda-Casimiro J, Bustamante J, Blancas-Galicia L, Scheffler-Mendoza S. Infección diseminada por complejo *M. tuberculosis* en paciente con deficiencia completa del receptor 1 de interferón- γ . Rev Alerg Mex 2017;64(4):499-504

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

²Universidad París Descartes, Instituto de Enfermedades Genéticas (Institut des Maladies Génétiques, IMAGINE). París, Francia.

³Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Ciudad de México, México

⁴Hospital Necker-Niños Enfermos, Centro de Estudios de Deficiencias Inmunes. París, Francia

⁵Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

Correspondencia: Selma Scheffler-Mendoza.
drascheffler@hotmail.com

Recibido: 2017-09-24
Aceptado: 2017-11-07

Resumen

Antecedentes: Se han descrito diversas mutaciones que llevan a inmunidad alterada en el eje interleucina 12/interferón gamma (IL-12/IFN- γ) y confieren susceptibilidad a infecciones por micobacterias. Uno de los fenotipos clínicos más graves es secundario a mutaciones en el gen del receptor 1 de IFN- γ , caracterizado por su inicio a temprana edad y mayor gravedad.

Caso clínico: Paciente femenina de 3 meses de edad, con afección sistémica por complejo *M. tuberculosis*, en quien se identificó una mutación homocigota que afecta el sitio de *splicing* a nivel de *IFNGR1* c.201-1G>T. Al momento de este reporte es manejada con antifímicos en un protocolo de trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales.

Conclusión: Se ha informado que el tratamiento antifímico debe mantenerse hasta que se restaure el sistema inmunológico mediante trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales, cuyo mejor pronóstico se asocia con edad del receptor menor a un año y reducción de los niveles plasmáticos de IFN- γ .

Palabras clave: Deficiencia de receptor 1 de IFN- γ ; Micobacteria; BCG; Inmunodeficiencia primaria; Trasplante de médula ósea

Abreviaturas y siglas

IFN- γ , interferón gamma

IL-12, interleucina 12

MSMD, *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease*

STAT1, transductor de señal y activador de la transcripción 1

TCPH, trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas

Antecedentes

Las infecciones por micobacterias siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La protección inmunológica contra estos organismos depende de la inmunidad celular, cuyo principal efector es el macrófago activado por interferón gamma (IFN- γ). Los macrófagos son infectados por micobacterias, lo que induce la producción de derivados del oxígeno y de interleucina 12 (IL-12), la cual se fija a su receptor en los linfocitos T, y de células *natural killer* para inducir la producción de IFN- γ . Asimismo el IFN- γ ejerce su acción en el macrófago inicial a través de su receptor, lo que activa la fosforilación del activador de transcripción 1 (STAT1), sobrerregulando el IFN- γ .¹

Se han descrito déficits inmunitarios congénitos provocados por mutaciones en diferentes genes que confieren susceptibilidad a infecciones por micobacterias (MSMD, *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease*). También se han identificado

patrones de herencia autosómica recesiva y autosómica dominante.^{2,3} Los genes que se han asociado a MSMD son *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*, *TYK2*, *CYBB*, *IFR8*, *STAT1*, *ISG15* y *NEMO*. Estos trastornos son diferentes genéticamente, pero todos producen inmunidad alterada en el eje del IFN- γ . Los hallazgos histológicos y el fenotipo clínico dependen del tipo de defecto genético. Un diagnóstico genético molecular preciso es crucial para determinar el pronóstico y tratamiento de los pacientes.³

Una de las enfermedades genéticas más severas es secundaria a mutaciones bialélicas y ausencia de la función del receptor 1 de IFN- γ (IFN- γ R1). Tiene un inicio a edad temprana y se presenta con gravedad. Si los pacientes reciben trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas (TCPH) antes del año de edad tienen un mejor pronóstico.^{4,5}

A continuación se presenta el primer caso de deficiencia completa de IFN- γ R1 reportado en México, hasta donde tenemos conocimiento.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 3 meses de edad, originaria de Guanajuato, México, con antecedente de consanguinidad y de dos familiares de segundo grado con deficiencia completa de IFN- γ R1 diagnosticados y tratados en Estados Unidos (Figura 1). Recibió vacunación con BCG al mes de edad, según el calendario de vacunación del país. A los 2 meses de vida fue hospitalizada por adenopatías axilares de 1.5 cm de diámetro, no fistulizadas, bilaterales, aumento de volumen en miembro pélvico derecho, con dolor a la movilización y pápulas eritematosas desacomodadas, algunas umbilicadas, no pruriginosas, en cuello, tronco y extremidades inferiores (Figura 2).

Durante la evolución presentó dificultad respiratoria y sibilancias con desaturación, por las que requirió oxígeno; se diagnosticó neumonía viral. En la radiografía de tórax se encontraron imágenes nodulares en campos pulmonares (Figura 3A). La PCR de la secreción nasal fue positiva para coronavirus NL63 y parainfluenza 4. Se realizó broncoscopia, con la que se identificó traqueoendobronquitis leve. Con el cultivo de lavado bronqueoalveolar se aisló *Aerococcus viridans*.

Con la tomografía axial computarizada ósea se observaron lesiones osteolíticas en metafisis de fémur, tibias y falanges, además de ensanchamiento de costillas, indicativas de osteomielitis (Figura 3B). Con la resonancia magnética de extremidades

inferiores se observaron cambios compatibles con osteomielitis y periostitis femoral bilateral, adenomegalias inguinales bilaterales y en hueso poplíteo (Figura 3C). En de la valoración sistémica se encontró jugo gástrico, ganglio axilar, piel y lavado bronquial positivos a tinción de Ziehl-Neelsen. La biopsia de lesión cutánea fue positiva para PCR de complejo *M. tuberculosis*. También se reportó aislamiento del mismo complejo en el cultivo del ganglio.

Los hallazgos de laboratorio revelaron hemoglobina de 7.6 g/dL (niveles de referencia 9.4-11.2 g/dL), conteo leucocitario de 23 410/mm³ (6000-17500/mm³), conteo de plaquetas de 119 210/mm³ (150 000-350 000/mm³), proteína C reactiva de 15.8 mg/dL (< 1 mg/dL), VSG de 65 mm/h. Las enzimas hepáticas, los electrolitos y los niveles de creatinina y urea fueron normales. Los niveles de inmunoglobulinas fueron elevados para la edad (IgG 1210 mg/dL [176-581 mg/dL], IgM 82.1 mg/dL [24-89], IgA 136 mg/dL [4.6-46 mg/dL]). Se descartó infección por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr. Se reportó antígeno de *Aspergillus* negativo.

Por la infección por complejo *M. tuberculosis* y la osteomielitis multifocal se inició tratamiento antifímico (isoniacida 10 mg/kg/dosis, rifampicina 15 mg/kg/dosis, etambutol 20 mg/kg/día, claritromicina 15 mg/kg/día, levofloxacino 10 mg/kg/dosis) y profilaxis con 5 mg/kg/día de itraconazol, 5 mg/kg/día de trimetoprima con sulfametoxazol, con los cuales presentó mejoría clínica y disminución del diámetro del miembro pélvico afectado. Debido a los antecedentes familiares de deficiencia completa de IFN- γ R1 se realizaron estudios genéticos para determinar si estaba afectada. Con método Sanger se documentó una mutación homocigota en el sitio de *splicing*, a nivel de *IFNGR1* c.201-1G>T, la misma identificada en sus primos y que provoca falta total de respuesta al IFN- γ , así como supresión de la expresión de la proteína. Por la expresión clínica grave de la mutación, al momento de la elaboración de este informe la paciente se encontraba en protocolo de TCFH.

Discusión

La deficiencia de IFN- γ R1 se cataloga dentro del grupo de MSMD.^{3,6}

Existen dos tipos de herencia autosómica recesiva: parcial o completa, según la actividad residual;

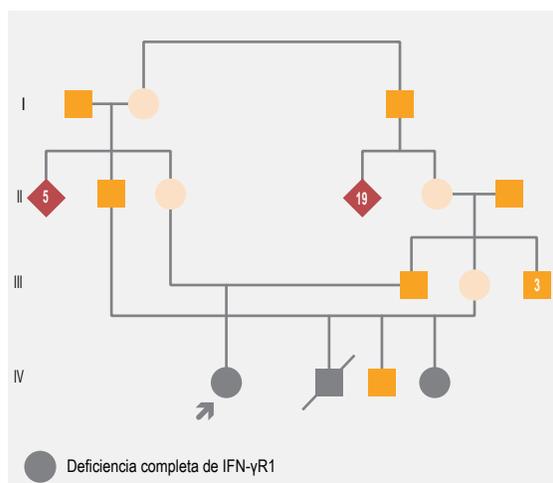


Figura 1. Árbol genealógico que en el que se representa a la paciente y a sus familiares afectados.



Figura 2. Se observan pápulas eritematosas descamativas, algunas umbilicadas, no pruriginosas, en tronco (A) y pierna derecha (B).

en ocasiones la deficiencia completa puede ser con o sin expresión de la proteína. La forma autosómica recesiva completa se caracteriza por falta de producción *in vitro* de IL-12 o TNF- α posterior a la activación con IFN- γ . La más frecuente de las deficiencias IFN- γ R1 es una forma parcial de deficiencia autosómica.⁴

Entre las características clínicas de la deficiencia autosómica recesiva completa de IFN- γ R1 está el inicio a edad temprana (en la paciente se manifestó a los 2 meses de vida), durante la cual la infección se asocia con la vacuna de BCG o a micobacterias atípicas. La paciente descrita presentó una infección micobacteriana, muy probablemente asociada con la aplicación de la vacuna BCG. En el cultivo de ganglio no se logró identificar la especie, solo se registró complejo *M. tuberculosis*. Con el tratamiento para cobertura antifimica se ha obtenido buena respuesta clínica. Una de las principales complicaciones es la infección diseminada, reportada hasta en 77 % de los casos, por lo que una sugerencia en estos pacientes es ampliar el tratamiento a afección sistémica, incluyendo hueso.^{3,4}

Dado que existe un defecto genético para el control de las infecciones por micobacterias, se ha reportado que el tratamiento antifimico debe mantenerse hasta que se restaure el sistema inmunológico mediante un TCPH.³

En los individuos con deficiencia completa del receptor 1 de interferón- γ se ha descrito afección por otros gérmenes como virus respiratorios. En la paciente descrita se detectaron coronavirus NL63 y parainfluenza 4, no reportados previamente. Es importante considerar que las infecciones virales son frecuentes en esta entidad; clínicamente se manifiestan con sibilancias.^{7,8}

Se requiere el diagnóstico oportuno que permita mantener al paciente en las condiciones ideales para realizar un TCPH, hasta el momento el tratamiento curativo. Los factores asociados con mejor pronóstico de respuesta a TCPH son estado libre de infecciones, bajo nivel de IFN- γ circulante en plasma, edad temprana al diagnóstico y donador emparentado compatible.⁹

Es importante considerar que estos pacientes tienen niveles en plasma de IFN- γ extremadamente altos, por lo cual se deben detectar tempranamente para establecer estrategias para su disminución, como parte del acondicionamiento, para lograr el injerto adecuado.¹⁰

En los pacientes pediátricos con infecciones micobacterianas se deben sospechar defectos genéticos, como la deficiencia de IFN- γ R1.

Agradecimientos

A la Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias A. C., por su apoyo.



Figura 3. A) Radiografía de tórax con imágenes nodulares de predominio parahiliar derecho (flechas). B) Resonancia magnética en secuencia T1 *fat sat*, contrastada con importante realce óseo y de tejidos blandos en metáfisis femoral bilateral (flechas). C) En la tomografía simple en corte coronal se observa con mayor detalle el compromiso cortical con lesiones osteolíticas en metáfisis femoral bilateral (flechas).

Referencias

1. Dorman SE, Holland SM. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000;11(4):321-333. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101\(00\)00010-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101(00)00010-1)
2. Sharma VK, Pai G, Deswarte C, Lodha R, Singh S, Kang LW, et al. Disseminated mycobacterium avium complex infection in a child with partial dominant interferon gamma receptor 1 deficiency in India. *J Clin Immunol.* 2015;35(5):459-462. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-015-0173-1>
3. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol.* 2014;26(6):454-470. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.008>
4. Dorman SE, Picard C, Lammas D, Heyne K, Van-Dissel JT, Baretto R, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet.* 2004;364(9451):2113-2121. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17552-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17552-1)

5. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, et al. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guérin infection. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1956-1961. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199612263352604>
6. Olbrich P, Martínez-Saavedra MT, Perez-Hurtado JM, Sanchez C, Sánchez B, Deswarte C, et al. Diagnostic and therapeutic challenges in a child with complete interferon-gamma receptor 1 deficiency. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(11):2036-2039. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25625>
7. Auld B, Urquhart D, Walsh M, Nourse C, Harris MA. Blurring the lines in interferon γ receptor deficiency: an infant with near-fatal airway disease. *Pediatrics.* 2011;127(5):e1352- e1355. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-0387>
8. Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1043-1051;quiz 1052-1053. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.037>
9. Roesler J, Horwitz ME, Picard C, Bordigoni P, Davies G, Koscielniak E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for complete IFN-gamma receptor 1 deficiency: a multi-institutional survey. *J Pediatr.* 2004;145(6):806-812. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.08.021>
10. Chen J, Feng X, Desierto MJ, Keyvanfar K, Young NS. IFN-gamma-mediated hematopoietic cell destruction in murine models of immune-mediated bone marrow failure. *Blood.* 2015;126(24):2621-2631. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-06-652453>



Delayed allergic reaction to amlodipine with a positive lymphocyte transformation test

Reacción alérgica tardía a amlodipino con positividad de la prueba de transformación de linfocitos

Olga Patricia Monge-Ortega,¹ Javier Domínguez-Ortega,^{2,3} Miguel González-Muñoz,⁵ Rosario Cabañas,^{2,4} Magdalena Lluch-Bernal,² Ana Fiandor,^{2,4} Luz Yadira Bravo-Gallego,⁵ Santiago Quirce^{2,3}

Abstract

Background: Amlodipine is one of the third generation dihydropyridine calcium channel blockers used for hypertension. Mild, moderate and severe reactions have been reported with calcium channel blockers. Cross-reactivity among these drugs has not been established.

Case report: We have presented the case of a patient who developed a delayed pruritic, and erythematous maculopapular skin exanthema after the intake of amlodipine. A positive lymphocyte transformation test (LTT) confirmed the implication of amlodipine in the reaction and showed positivity to another calcium channel blocker, nifedipine, demonstrating cross reactivity.

Conclusion: This is the first reported case of hypersensitivity to amlodipine in which the involvement of the drug is confirmed by a positive TTL. TTL could become a good diagnostic alternative for patients who experience late reactions to amlodipine and possibly cross-reactivity with nifedipine.

Keywords: Allergy; Amlodipine; Delayed reaction; Lymphocyte transformation test

Este artículo debe citarse como: Monge-Ortega OP, Domínguez-Ortega J, González-Muñoz M, Cabañas R, Lluch-Bernal M, Fiandor A, Bravo-Gallego LY, Quirce S. Reacción alérgica tardía a amlodipino con positividad de la prueba de transformación de linfocitos. Rev Alerg Mex 2017;64(4):505-508

¹Hospital San Juan de Dios, Departamento de Alergia. San José, Costa Rica

²Hospital La Paz, Departamento de Alergia. Madrid, España

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias. Madrid, España

⁴Consortio Piel en RED. Madrid, España

⁵Hospital La Paz, Departamento de Inmunología. Madrid, España

Correspondencia: Olga Patricia Monge-Ortega.

patmonor@hotmail.com

Recibido: 2017-09-01

Aceptado: 2017-11-03

Resumen

Antecedentes: el amlodipino es uno de los bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridinas de tercera generación utilizado para la hipertensión. Se han notificado reacciones leves, moderadas y graves con bloqueadores de los canales de calcio. No se ha establecido la reactividad cruzada entre estos fármacos.

Caso clínico: se presenta el caso de una paciente con exantema cutáneo maculopapular, eritematoso y pruriginoso tardío tras la ingestión de amlodipino. La prueba de transformación de linfocitos mostró positividad al amlodipino, lo que confirmó la implicación de este fármaco en la reacción; también mostró positividad al nifedipino, lo que demostró la presencia de reactividad cruzada.

Conclusión: este es el primer caso reportado de hipersensibilidad a amlodipino en el que se confirma la implicación del fármaco por medio de una prueba positiva de transformación de linfocitos, la cual podría convertirse en una buena opción diagnóstica en aquellos pacientes que experimentan reacciones tardías al amlodipino, así como posible reactividad cruzada con nifedipino.

Palabras clave: Alergia; Amlodipino; Reacción tardía; Prueba de transformación linfocitaria

Abreviaturas y siglas

CCB, bloqueadores de canales de calcio de dihidropiridina

LTP, proteínas de transporte de lípidos

SI, índice de estimulación

TTL, prueba de transformación de linfocitos

Antecedentes

El amlodipino es un fármaco de los bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridinas de tercera generación (CCB) utilizado para el control de la hipertensión; inhibe la afluencia de iones de calcio a través de los canales de calcio tipo L de los músculos lisos vasculares, causando vasodilatación. Por lo general se prescribe una vez al día debido a su vida media prolongada. Tiene alta biodisponibilidad que alcanza 60 a 80 %, con un tiempo de eliminación entre 40 y 60 horas.

El edema periférico es el efecto adverso que se reporta con más frecuencia; otros son enrojecimiento, mareo, astenia, cefalea, palpitaciones, vértigo y náuseas.¹ Se ha descrito angioedema en pacientes que reciben antagonistas de los canales de calcio,² así como casos aislados de necrosis epidérmica tóxica,³ penfigoide ampollosa con eritema multiforme,⁴ mucositis oral y síndrome de Steven-Johnson.⁵ Las reacciones de hipersensibilidad asociadas con amlodipino ocurren con menos frecuencia que con otros

bloqueadores de los canales de calcio, como el diltiazem. No se ha establecido bien la reactividad cruzada entre estos medicamentos.⁶

Caso clínico

Mujer de 55 años de edad, de origen español, atendida en el Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, con antecedente de hipertensión y dislipidemia. Su médico de atención primaria le prescribió amlodipino, que constituyó el primer fármaco antihipertensivo que utilizaba. Un mes después desarrolló lesiones cutáneas maculopapulares y pruriginosas en la región distal y anterolateral de ambos miembros inferiores, asociadas con edema local, motivo por el cual fue evaluada por un dermatólogo en el Departamento de Emergencias; los exámenes de laboratorio séricos resultaron normales, incluida la ausencia de eosinofilia en sangre. Por sospecha de que las manifestaciones clínicas tuvieran relación con el fármaco, se le recomendó que lo interrumpiera y se prescribieron antihistamínicos

orales y corticosteroides tópicos. La paciente ya no mostró síntomas después de 15 días de tratamiento. El amlodipino se sustituyó por enalapril, sin nuevas incidencias.

Tres meses después, en el Departamento de Alergia del mismo hospital, las pruebas intraepidérmicas (*prick test*) resultaron negativas para extractos comerciales de los aeroalérgenos comunes en la zona, principales alimentos, *Anisakis simplex*, látex, a un extracto de proteínas de transporte de lípidos estandarizadas (LTP) de melocotón (ALK®, Madrid, España y LETI Unipersonal®, Barcelona, España) y para amlodipino (5 mg/mL). También fueron negativas las pruebas de parche con una serie *true-test* estándar (SmartPractice Denmark ApS) y amlodipino, utilizando un comprimido pulverizado para obtener una concentración de 30 % en vaselina.⁷

Para aclarar el mecanismo subyacente, 5 meses después de la reacción se realizó una prueba de transformación de linfocitos (TTL) con amlodipino y nifedipino (otro fármaco bloqueador de los canales de calcio al que la paciente tenía acceso y que podía ser otra opción para tratar la hipertensión arterial en el futuro). Se realizó la medición de la proliferación de linfocitos, tomando en cuenta la utilidad de este parámetro.⁸ Se incubaron células mononucleares de sangre periférica frescas y separadas sobre un gradiente de densidad (Histopaque®-1077, Sigma-Aldrich, EUA) durante 6 días a 10^6 células/mL, en triplicado, con amlodipino (50 µg/mL-1 µg/mL) y nifedipino (200 µg/mL-1 µg/mL). Se utilizó fitohemaglutinina (5 µg/mL) como

control positivo. La proliferación se determinó mediante la adición de [³H] timidina (0.5 µCi/pocillo) durante las últimas 18 horas del periodo de incubación. La respuesta proliferativa se calculó con el índice de estimulación (SI), definido como la relación entre los valores medios de los recuentos por minuto del antígeno en cultivos y los obtenidos sin el antígeno. De amlodipino y nifedipino se obtuvo una respuesta positiva, definida como un SI > 2. En tres sujetos control, las TTL con amlodipino y nifedipino no mostraron respuestas proliferativas (Cuadro 1).

Como la paciente se negó a someterse a otra prueba *in vivo*, no se realizó prueba de exposición oral con amlodipino o nifedipino. La paciente continuó con buena tolerancia a omeprazol y atorvastatina como parte de su tratamiento habitual para sus comorbilidades crónicas.

Discusión

En la paciente descrita, la TTL mostró positividad que confirmó la implicación del amlodipino en la reacción alérgica; también mostró positividad a otro bloqueador de los canales de calcio, el nifedipino, lo cual demostró reactividad cruzada.

La TTL ha sido utilizada para evaluar la reacción alérgica tardía.^{9,10} Las ventajas que ofrece respecto al parche y las pruebas intradérmicas incluyen la completa seguridad del paciente y la evaluación de la respuesta de células T al fármaco, especialmente cuando se realiza de 3 a 9 meses después de que se inició la reacción. Al revisar la literatura internacional no identifica-

Cuadro 1. Resultados de las pruebas de transformación de linfocitos

Índice de estimulación						
	Amlodipino (µg/mL)			Nifedipino (µg/mL)		
	50	10	1	200	100	10
Paciente	0.8	2.2	1.8	4.8	1.2	1.1
Control 1	1.2	1.1	0.8	0.7	1.2	0.8
Control 2	0.5	1.1	1.0	0.8	1.5	1.5
Control 3	0.7	0.9	0.8	1.6	1.9	1.0

Resultados de TTL a diferentes concentraciones de amlodipino y nifedipino. Se expresan como un índice de estimulación media de cultivos triplicados

mos otro caso reportado de hipersensibilidad a amlodipino en el que se confirme la implicación del fármaco mediante una TTL, la cual podría convertirse en una buena alternativa diagnóstica en aquellos pacientes que experimentan reacciones tardías al amlodipino con posible reactividad cruzada con nifedipino.

Financiamiento

Los autores declaran que no se recibieron fondos para el presente estudio.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés para la publicación de este caso clínico.

Referencias

1. Fares H, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: A first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart*. 2016;3(2):e000473. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2016-000473>
2. Southward J, Irvine E, Rabinovich M. Probable amlodipine-induced angioedema. *Ann Pharmacother*. 2009;43(4):772-776. DOI: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1L527>
3. Baetz BE, Patton ML, Guiday RE, Reigart CL, Ackerman BH. Amlodipine-induced toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res*. 2011;32(5):158-160. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0b013e31822ac7be>
4. Park KY, Kim BJ, Kim MN. Amlodipine-associated bullous pemphigoid with erythema multiforme-like clinical features. *Int J Dermatol*. 2011;50:637-639. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04417.x>
5. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Oral mucositis, Steven Johnson syndrome and amlodipine usage in a case with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(2):112. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2012.08.016>
6. Gonzalo-Garijo MA, Pérez-Calderón R, De-Argila-Fernández-Durán D, Rangel-Mayoral JF. Cutaneous reactions due to diltiazem and cross reactivity with other calcium channel blockers. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(4):238-240. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/c51a/1213bf42340b2603d5d93f16a977793f889a.pdf>
7. Pichler WJ, editor. Drug hypersensitivity. Suiza: Karger; 2007.
8. Ariza A, Montañez MI, Fernández TD, Perkins JR, Mayorga C. Cellular tests for the evaluation of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016;22(45): 6773-6783. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612822666161107165917>
9. Domínguez-Ortega J, Entrala A, Pola-Bibian B, González-Muñoz M, Fiandor A, Quirce S. Delayed allergic reaction to acenocoumarol with a positive lymphocyte transformation test. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):273-275. DOI: <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0072>
10. González-Cavero L, Domínguez-Ortega J, González-Muñoz M, Mayor-Ibarguren A, Tomás M, Fiandor A, et al. Delayed allergic reaction to terbinafine with a positive lymphocyte transformation test. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):136-137. DOI: <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0133>



Fragments of immunological memory: An interview with Dr. Berrón

Fragmentos de memoria inmunológica: entrevista al doctor Renato Berrón

Mónica Rodríguez-González,¹ Saúl Oswaldo Lugo-Reyes,² Edna Venegas-Montoya,² Selma Cecilia Scheffler-Mendoza³

El doctor Renato Daniel Berrón Pérez fundó el Departamento de Inmunología Clínica del Instituto Nacional de Pediatría.

Nació el 17 de octubre de 1934 y falleció el 13 de febrero del 2017, en la Ciudad de México. Su color favorito era el rojo. Vivía con su querida esposa Martha Yolanda. Tuvo 8 hijos y 8 nietos. Era dueño de un perro Schnauzer llamado "Diva". Actualmente en México existen alrededor de 800 médicos alergólogos-inmunólogos clínicos gracias al campo que abrió el doctor Berrón, como resultado de circunstancias y suerte en una vida muy interesante. Este es el principio de nuestra historia...

La entrevista

Captura de antígeno: inspiración médica

—Desde que era niño dije: Voy a ser médico. Mi padre era abogado, pero siempre hablaba de los médicos de una manera realmente buena. Había un amigo cercano de la familia que venía de Campeche; se metieron en la Facultad de Medicina juntos, pero mi padre era bastante grosero y con un carácter difícil; así que fue expulsado. Pero siempre man-

tuvo a los médicos en un estatus realmente alto y los admiraba. Sus amigos médicos eran las únicas personas que podían ponerlo en su lugar. Cuando mi padre nos daba algún medicamento, sus amigos médicos le gritaban (de una manera amistosa) —¿Cómo puedes dar esto o aquello si no tiene nada que ver con los síntomas—. Supongo que le hubiera gustado ser médico. Era dócil con sus amigos médicos, así que decidí que era mejor ser médico que abogado.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-González M, Lugo-Reyes SO, Venegas-Montoya E, Scheffler-Mendoza SC. Fragmentos de memoria inmunológica: entrevista al doctor Renato Berrón. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):509-512

¹Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México, México

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

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

Correspondencia: Mónica Rodríguez González.
mon.medley@gmail.com

Recibido: 2017-07-18

Aceptado: 2017-09-30

Procesamiento y presentación de antígenos: escuela de medicina

—Entré en la Escuela Médica Militar porque, por un lado, mi padre había fallecido y, por otro lado, un muy buen amigo me dio un sabio consejo sobre asistir a la Escuela Médica Militar: era una educación gratuita. Uno de los médicos más influyentes fue el doctor Toro. Era muy estricto, muy buen doctor, era de Oaxaca. Fue tan bueno como muchos otros excelentes profesionales de Oaxaca, como Benito Juárez. Era un excelente maestro; pasé mis vacaciones con él, en una clínica donde se daba consulta al aire libre. Sin embargo, tenía un carácter fuerte. Era hematólogo y, al igual que muchos otros médicos del Hospital Infantil de la Ciudad de México, fue parte de quienes formaron la Escuela Militar; menciono al doctor Cravioto, al doctor Dorantes, al doctor Federico Gómez. Yo comencé a aprender de ellos, quería ser como ellos. Las personas más influyentes para mí en ese momento eran ciertamente hematólogos, pero en el Hospital Militar no había tantos recursos.

Activación celular, maduración y diferenciación: surgimiento de la inmunología

—El doctor Toro pasó un año en una visita académica en el Centro Médico del Ejército Walter Reed, en Washington, donde comenzó su carrera como inmunólogo clínico; se convirtió en uno de los pioneros en México. Por otro lado, en el Hospital Infantil de la Ciudad de México, el doctor Kumate era aficionado a la bioquímica, pero también había entrado en contacto con la inmunología dentro del campo clínico. Puedo recordar los primeros casos de inmunodeficiencia.

Estuve en contacto con los más importantes inmunólogos clínicos: el doctor Ruy Pérez Tamayo (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición), el doctor Córdova (Universidad Nacional) y el doctor Carlos Biro Rosenblueth (Instituto de Cardiología). Todos se reunían los lunes en el Hospital Infantil. Así que el doctor Toro me anunció: —Los lunes se reúnen los inmunólogos—. Así que empecé a asistir. Ellos resaltaron la importancia de tener un curso de educación formal sobre inmunología y la OMS apoyó la creación del Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, dirigido por el doctor Estrada Parra, actualmente profesor emérito de esa escuela.

Producción de anticuerpos y selección clonal: fundación del departamento de inmunología

—Comencé a pensar en la vinculación de la alergia y la inmunología con el fin de completar un perfil inmunológico para los alergólogos y viceversa, porque ¡compartimos la respuesta inmunológica! Pero eran tiempos difíciles. La inmunología era tabú, se referían a ella casi como ciencia ficción; yo les respondía a todos que si hay algo lógico, práctico y elemental es la inmunología. Las actitudes de rechazo persistieron, por ejemplo, cuando empecé a usar fármacos inmunosupresores me llamaron criminal.

Afinidad y avidéz: célula favorita

—Sabemos que todas las células inmunes (incluso las células menos conocidas) tienen una participación importante en la respuesta inmune, pero creo que el linfocito T ha sido esencial para la comprensión de las interacciones y mecanismos inmunológicos. Creo que es una célula importante e interesante. Todavía tenemos que averiguar su capacidad para regular respuestas precisas y adaptarnos a los cambios. Hay muchas cosas tan extrañas. Si elijo una célula favorita, la célula T.

Sistema inmune adaptativo: aprendiendo de los nuevos

—Siempre dije que los jóvenes eran de mentalidad abierta, así que mi objetivo principal era enseñar y convencer sobre la relevancia clínica de la inmunología y, por supuesto, prepararme para el uso de la inmunosupresión como parte del tratamiento cuando fuera necesario (como para la autoinmunidad). Es muy difícil poner en práctica el método científico, controlar todas las variables y ser capaz de decir “esto es todo”. Creo que en la práctica cotidiana y fuera de un laboratorio esto podría ser casi imposible, por lo tanto, necesitamos ser flexibles.

Inmunción: cuándo parar

—Me jubilé en el año 2004, nací en 1934, tenía setenta años. Creo que la jubilación en una edad determinada, tal vez 55 o 60 años, por regla general no vale la pena, pero cada uno de nosotros puede reconocer cuando él o ella ya no tiene las mismas capacidades intelectuales. El resultado de haber enseñado o compartido experiencias con estudiantes tan grandes y brillantes es que pueden tomar la iniciativa, pueden estar a cargo ahora. Con las mentes jóvenes y los

tiempos que cambian, los puntos de vista cambian y nos volvemos muy capaces de aprender lo nuevo. Por ejemplo, con las computadoras y la tecnología soy un novato.

Las células de memoria

—Las células de memoria permanecen en el cuerpo durante años: la experiencia de lo “viejo”... Por lo tanto, uno tiene que saber cuándo entrar en las mentes jóvenes. Pero nosotros y ellos debemos reconocer que la experiencia (que creo que ha sido infravalorada) es realmente importante, ya que es evidencia personal de lo que sucedió. Algunos dicen que es solo anecdótico, pero creo que es relevante.

De los primeros casos de inmunodeficiencia primaria

—Hace mucho tiempo había un niño con infección crónica por *Salmonella B*, otitis media crónica, sinusitis, infecciones respiratorias recurrentes y siempre con el mismo aislamiento bacteriano. Tenía historia familiar de un hermanito que había fallecido a los tres años. Mi paciente tenía cerca de 6 o 7 años y había estado sintomático durante al menos dos años. Los títulos de anticuerpos eran normales, por lo que consideré la posibilidad de una inmunodeficiencia celular. Le di el factor de transferencia de un hermano mayor. ¡Respondió! Se puso mejor, pero solo durante algunas semanas. Entonces decidí inmunizar a uno de sus tíos con *Salmonella B*. Tomé una unidad de sangre para obtener siete unidades de factor de transferencia; finalmente los síntomas desaparecieron. Le di una dosis más. Diez años más tarde era un adolescente perfectamente sano y saludable. Se le diagnosticó un defecto en el eje interleucina-12/interferón-gamma.

La inmunología como forma de ser: aspectos evolutivos y perspectivas futuras

—Tenemos que recordar que el progreso humano en la tecnología comienza con la educación y el estudio. Tal es el ejemplo del hombre que escribió el libro sobre hoyos negros, Hawking, y su impacto en la física; él reconoce que dejó aparte la biología. Lo cito: —Si vuelvo a nacer, estudiaré biología porque no sabemos nada de biología—. La vida no ha sido artificialmente creada, solo modificada; hay trasplantes, modificación de la supervivencia, pero no la generación de una sola célula. La biología es bastante

primitiva para la ciencia y todavía hay mucho que saber. Las enfermedades son un problema biológico del ser humano, por lo tanto, ser médico no es para quienes que se asustan fácilmente. Se necesitan cierto carácter y cierto valor, porque la materia de estudio es no hacer daño, pero se puede hacer daño sin querer.

Cambio de clases: matrimonios mexicanos

—Mira, los matrimonios internacionales tienen problemas. Yo creo que los mexicanos tienen la enorme fortuna de estar rodeados de mujeres mexicanas. En todo el mundo, las mujeres mexicanas son consideradas de un valor tan alto... por eso es peligroso. Los hombres extranjeros son peligrosos (risas). En México hay mucho machismo, pero poco a poco va bajando. Hay personas excepcionalmente buenas y altamente calificadas en todo México.

Ganancia inmunológica

—El dinero es muy importante. Mi consejo: conciliar el interés científico, académico y cultural con la actividad productiva. ¡Sin exagerar! Creo que los seres humanos son adictos a las cosas buenas. ¡Ganar dinero es bueno y se siente muy bien! ¡Vamos a reconocerlo!

Antecedentes genéticos: el papel de la música en los orígenes de la inmunología

—Mi abuelo fue director de banda (bandas de música tradicional de Tlaxcala). Puedo recordar esta foto de 1905, de él con una de sus bandas en Metepec, Hidalgo. Tenía cinco hijos: el más viejo era realmente famoso y era músico, estudió en el Conservatorio de Música, tocaba el violín e, incluso, tocó Beethoven con la Sinfónica Nacional dirigida por Carlos Chávez, en el Palacio de Bellas Artes. Otro hermano, Juan, fue músico también, pero solo se involucró con bandas populares, tocaba saxofón. Ma tía que se fue a vivir a los Estados Unidos era cantante de ópera. Mi madre tocaba el piano y era profesora de piano. Así que era una familia musical. Yo solo tenía un hermano mayor, él tocaba el piano. Era flojo para estudiar, pero tenía un oído natural y podía tocar cualquier cosa que escuchaba.

Yo era un buen bailarín cuando era joven. Creo que las piernas fuertes para bailar venían de jugar frontón; así que pude bailar en fiestas. Mi padre, por otra parte, no sabía bailar. Puedo recordarlo diciendo: “No tengo talento en los pies ...”; así que era

abogado. Era muy inteligente. Llevó a casa todos sus casos difíciles y siguió estudiándolos.

Formación de inmunocomplejos: aficiones

—Yo fui muy feliz y era un jugador compulsivo. Tengo la imagen de una vecina que nos veía siempre que jugábamos fútbol afuera de su casa. Crecí en la Ciudad de México en la colonia Doctores (Centro) de los 2 a 16 años. Vivía en un desarrollo residencial (56 casas) que había sido una fábrica de cigarros, El Buen Tono. Estaba rodeado de calles que llevaban el nombre de médicos famosos: Doctor Lucio, Doctor Navarro, Doctor Liceaga y Doctor Carmona y Valle. Jugaba fútbol y también patinaba sobre ruedas.

El problema vino en la escuela secundaria. Tuve un vicio atípico: empecé a jugar jai alai. Íbamos temprano, a las 6 de la mañana, a la cancha del Frontón México, porque éramos amigos del hijo de uno de los encargados de seguridad y nos dejaba entrar y jugar. Solo íbamos nosotros. Así que jugamos jai alai con un balón duro como una roca. Una vez, un coche me atropelló cuando andaba en bicicleta.

Era un taxi, un Oldsmobile. Tuve algunas heridas leves en un brazo. Nada serio (afortunadamente), pero vendí la bicicleta por 4000 pesos y decidí gastar este dinero en un viaje a Acapulco, con algunos vecinos. Alquilamos una casa que ofrecía 1 colchón, 1 manta y 1 desayuno, para todos.

Todo lo que visité me gustó. A veces me iba de excursión al Pico del Águila, para entrenar para el senderismo con un objetivo enorme: escalar el Volcán Popocatepetl. El día que salía para la primera caminata al Popo, mi mamá se despertó muy enferma, incluso gritando que se sentía mal. Cancelé mi viaje y llamé al médico... Ella no tenía nada, pero no quería que fuera; así que renuncié a ir al Popo. Los duraznos en almíbar en el Pico del Águila son las cosas más deliciosas que he comido en toda mi vida.

Mensaje para llevar a casa

—Lo que traté de hacer fue ser un buen médico. Las circunstancias me llevaron a la inmunología y a que me desarrollara dentro de ella.