

Síndrome látex-papaya: una asociación poco frecuente

Victoria Rojas-Mandujano *et al.*

Autorreporte de alergia al látex en estudiantes de medicina:
prevalencia y factores asociados

Iván Chérrez-Ojeda *et al.*

Prevalencia de sensibilización y alergia al kiwi (*Actinidia deli-*
ciosa) en adultos con enfermedades alérgicas

Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido *et al.*

Extractos alergénicos para inmunoterapia en Latinoamérica

Ricardo Cardona *et al.*

Inmunoterapia intradérmica con alérgenos de ácaros a bajas
dosis en pacientes con rinitis alérgica: un estudio conceptual

Alberto Vieira-Hernández *et al.*

Caracterización de los niños menores de cinco años con
sospecha de enfermedades alérgicas

Laura del Mar Vásquez *et al.*

Vitaminas antioxidantes en asma

Columba Citalalli Barrera-Mendoza *et al.*

Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

Revisión a partir de casos clínicos

Karen Estefanía Hernández-Moreno *et al.*

La importancia de los reportes de casos clínicos
en la investigación

Ricardo Pineda-Leguizamo *et al.*

¿Son seguros los productos naturales analgésicos en los
pacientes con alergia a los antiinflamatorios no esteroideos?

Iván Chérrez-Ojeda *et al.*

Anafilaxia secundaria a plantago psyllium. Reporte de caso

Rodrigo Collado-Chagoya *et al.*

Identificación de nuevas mutaciones en TCIRG1 como causa
de osteopetrosis maligna infantil en dos pacientes mexicanos

Claudia Hernández-Martínez *et al.*

CMICA

Presidente

Dr. Javier Gómez Vera

Vicepresidente

Dr. Eric Martínez Infante

Secretario

Dr. Elías Medina Segura

Comité Académico

Dr. Alfredo Arias Cruz

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
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 Buogermini.

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 65, núm. 1, enero-marzo 2018, 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. 04-2017-111610315400-203, 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 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

- 3 **Latex-papaya syndrome: an unusual association**
Victoria Rojas-Mandujano, Kitzia González-Juárez, Cecilia Hernández-Fernández, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Leonel G. Del Rivero-Hernández, Diana Andrea Herrera-Sánchez
- 10 **Latex allergy self-report in medical students: prevalence and associated factors**
Martín Bedolla-Barajas, Nicole Macríz-Romero, Ana Cecilia Jara-Ettinger, Michelle Macríz-Romero, María Fregoso-Fregoso, Jaime Morales-Romero
- 19 **Prevalence of sensitization and allergy to kiwi fruit (*Actinidia deliciosa*) among adults with allergic diseases**
Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Silvia Araceli Álvarez-Corona, Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, Benjamin Uribe-Cota, Tania González-Mendoza, Martín Bedolla-Barajas
- 25 **Allergen extracts for immunotherapy in Latin America**
Ricardo Cardona, Andrés Sánchez, Désirée Larenas-Linnemann, Edgardo Járes, Jorge Sánchez
- 41 **Intradermal immunotherapy with low-dose house dust mite allergens: a proof-of-concept study**
Alberto Vieira-Hernández, Arnaldo Capriles-Hulett, Mario Sánchez-Borges, Fabiola Fabiano, Carlos Albarrán-Barrios
- 52 **Characterization of children younger than five years with suspected allergic diseases**
Laura del Mar Vásquez, Manuela Olaya, Daniela Cleves, Luis Fernando Ramírez-Zuluaga, Carlos Serrano

Review articles

- 61 **Antioxidants vitamins in asthma**
Columba Citalili Barrera-Mendoza, Francisco Ayala-Mata, Christian Cortés-Rojo, Martha Estrella García-Pérez, Alain Raimundo Rodríguez-Orozco
- 78 **Aspirin-exacerbated respiratory disease. Case-based review**
Karen Estefanía Hernández-Moreno, Ricardo Cardona

Research methodology

- 92 **The importance of clinical case reports in research**
Ricardo Pineda-Leguizamo, Guadalupe Miranda-Navales, Miguel Ángel Villasis-Keever

Clinical reports

- 99 **Are natural analgesic products safe in patients with allergy to non-steroidal anti-inflammatory drugs?**
Iván Chérrez-Ojeda, Juan Carlos Calderón, Erick Calero, César Terán, Annia Chérrez
- 103 **Plantago psyllium-secondary anaphylaxis. Case report**
Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Gumaro Alejandro Eliosa-Alvarado, Ana del Carmen García-González, Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Sámano
- 108 **Identification of new mutations in TCIRG1 as a cause of infantile malignant osteopetrosis in two Mexican patients**
Claudia Hernández-Martínez, Mara Noemi Guzmán-Martínez, Selma Scheffler-Mendoza, Sara Elva Espinosa-Padilla, Cristina Sobacchi, Lizbeth Blancas-Galicia

Contenido

Artículos originales

- 3 **Síndrome látex-papaya: una asociación poco frecuente**
Victoria Rojas-Mandujano, Kitzia González-Juárez, Cecilia Hernández-Fernández, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Leonel G. Del Rivero-Hernández, Diana Andrea Herrera-Sánchez
- 10 **Autorreporte de alergia al látex en estudiantes de medicina: prevalencia y factores asociados**
Martín Bedolla-Barajas, Nicole Macríz-Romero, Ana Cecilia Jara-Ettinger, Michelle Macríz-Romero, María Fregoso-Fregoso, Jaime Morales-Romero
- 19 **Prevalencia de sensibilización y alergia al kiwi (*Actinidia deliciosa*) en adultos con enfermedades alérgicas**
Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Silvia Araceli Álvarez-Corona, Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, Benjamin Uribe-Cota, Tania González-Mendoza, Martín Bedolla-Barajas
- 25 **Extractos alérgicos para inmunoterapia en Latinoamérica**
Ricardo Cardona, Andrés Sánchez, Désirée Larenas-Linnemann, Edgardo Járes, Jorge Sánchez
- 41 **Inmunoterapia intradérmica con alérgenos de ácaros a bajas dosis en pacientes con rinitis alérgica: un estudio conceptual**
Alberto Vieira-Hernández, Arnaldo Capriles-Hulett, Mario Sánchez-Borges, Fabiola Fabiano, Carlos Albarrán-Barrios
- 52 **Caracterización de los niños menores de cinco años con sospecha de enfermedades alérgicas**
Laura del Mar Vásquez, Manuela Olaya, Daniela Cleves, Luis Fernando Ramírez-Zuluaga, Carlos Serrano

Artículos de revisión

- 61 **Vitaminas antioxidantes en asma**
Columba Citalili Barrera-Mendoza, Francisco Ayala-Mata, Christian Cortés-Rojo, Martha Estrella García-Pérez, Alain Raimundo Rodríguez-Orozco
- 78 **Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Revisión a partir de casos clínicos**
Karen Estefanía Hernández-Moreno, Ricardo Cardona

Metodología de la investigación

- 92 **La importancia de los reportes de casos clínicos en la investigación**
Ricardo Pineda-Leguizamo, Guadalupe Miranda-Navales, Miguel Ángel Villasis-Keever

Reportes clínicos

- 99 **¿Son seguros los productos naturales analgésicos en los pacientes con alergia a los antiinflamatorios no esteroideos?**
Iván Chérrez-Ojeda, Juan Carlos Calderón, Erick Calero, César Terán, Annia Chérrez
- 103 **Anafilaxia secundaria a plantago psyllium. Reporte de caso**
Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Gumaro Alejandro Eliosa-Alvarado, Ana del Carmen García-González, Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Sámano
- 108 **Identificación de nuevas mutaciones en TCIRG1 como causa de osteopetrosis maligna infantil en dos pacientes mexicanos**
Claudia Hernández-Martínez, Mara Noemi Guzmán-Martínez, Selma Scheffler-Mendoza, Sara Elva Espinosa-Padilla, Cristina Sobacchi, Lizbeth Blancas-Galicia

Latex-papaya syndrome: an infrequent association

Síndrome látex-papaya: una asociación poco frecuente

Victoria Rojas-Mandujano,¹ Kitzia González-Juárez,¹ Cecilia Hernández-Fernández,¹
Patricia María O'Farrill-Romanillos,¹ Leonel Del Rivero,¹ Diana Andrea Herrera-Sánchez¹

Abstract

Background: Latex-fruit syndrome (LFS) is characterized by allergy to latex and plants. Papain, chymopapain, caricaine and class I chitinases are papaya's most allergenic proteins. The similarity between latex hevein epitopes and papaya class I chitinases might explain the latex-papaya syndrome (LPS).

Objective: To describe the clinical characteristics of patients with LPS.

Methods: Cross-sectional, observational, descriptive study where 11 patients diagnosed with latex allergy by skin prick test and clinically diagnosed with papaya-induced anaphylaxis were included. The results were analyzed with descriptive statistics.

Results: Out of 11 patients with LPS, 72.7% were females (7 to 46 years), all with a history of papaya-induced anaphylaxis, identified by medical history and medical notes plus latex-positive skin prick tests, with 63.3% exhibiting anaphylaxis in the skin prick tests. Risk factors included multiple surgeries, another allergic disease, and being employed in the field of health; 63.6% were allergic to other foods, 45.4% to medications, 45.4% had allergic rhinitis and 27.3% had asthma.

Conclusions: Hypersensitivity to papaya increases the risk of anaphylaxis in patients with latex allergy and, therefore, mortality. Clinical data is the main diagnostic tool. Education for the management of anaphylaxis with adrenaline self-administration is essential.

Keywords: Hypersensitivity; Latex; Papaya; Anaphylaxis

Este artículo debe citarse como: Rojas-Mandujano V, González-Juárez K, Hernández-Fernández C, O'Farrill-Romanillos PM, Del Rivero L, Herrera-Sánchez DA. Síndrome látex-papaya: una asociación poco frecuente. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):3-9

ORCID

Victoria Rojas-Mandujano, 0000-0002-7446-7717; Kitzia González-Juárez, 0000-0002-1165-6369; Cecilia Hernández-Fernández, 0000-0003-3818-1129; Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Leonel Del Rivero, 0000-0003-0593-8316; Diana Andrea Herrera-Sánchez, 0000-0003-1621-6976

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

Correspondencia: Victoria Rojas-Mandujano.
vickrojas.pedia@gmail.com

Recibido: 2017-09-08
Aceptado: 2017-11-13
DOI: 10.29262/ram.v65i1.302



Resumen

Antecedentes: El síndrome látex-fruta (SLF) se caracteriza por alergia al látex y vegetales. La papaína, quimopapaína, caricaína y las quitinasas clase I son las proteínas más alergénicas de la papaya. La similitud entre epítomos de heveína del látex y las quitinasas clase I de la papaya puede explicar el síndrome látex-papaya (SLP).

Objetivo: Describir las características clínicas de pacientes con SLP.

Métodos: Estudio transversal, observacional y descriptivo. Se realizó a 11 pacientes con diagnóstico por punción cutánea de alergia al látex y diagnóstico clínico de anafilaxia a papaya. Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva.

Resultados: De 11 pacientes con SLP, 72.7 % fue del sexo femenino (7 a 46 años), todos con antecedente de anafilaxia a papaya, identificada por historia clínica y notas médicas más pruebas cutáneas positivas a látex; 63.3 % presentó anafilaxia en las pruebas cutáneas. Los factores de riesgo fueron múltiples cirugías, otra enfermedad alérgica y ser empleado en el ámbito de la salud; 63.6 % tenía alergia a otros alimentos, 45.4 % a medicamentos, 45.4 % rinitis alérgica y 27.3 % asma.

Conclusiones: La hipersensibilidad a la papaya incrementa el riesgo de anafilaxia en individuos con alergia al látex, por tanto, la mortalidad. La clínica es la herramienta principal para el diagnóstico. La educación para el manejo de la anafilaxia con autoadministración de adrenalina es fundamental.

Palabras clave: Hipersensibilidad; Látex; Papaya; Anafilaxia

Abreviaturas y siglas

GALAXIA, Guía de Actuación en Anafilaxia

SLF, síndrome látex-fruta

WAO, Organización Mundial de Alergia

Introducción

La presencia de reactividad cruzada entre alérgenos constituye un reto diagnóstico y terapéutico para el médico. Ocurre cuando un alérgeno condiciona una respuesta a otro con el que está estructuralmente relacionado, en un paciente previamente sensibilizado.

La Organización Mundial de Alergia (WAO) señala que una proteína puede tener reactividad cruzada con un alérgeno si comparten al menos 35 % de similitud en un fragmento de 80 aminoácidos o un péptido idéntico de 6 a 8 aminoácidos. Esto ocurre de forma independiente a su relación filogenética.¹

El síndrome látex-fruta (SLF), descrito en 1991, es un ejemplo de reactividad cruzada. Los pacientes con SLF presentan de forma simultánea alergia al látex del hule (*Hevea brasiliensis*) y otros alimentos de origen vegetal.^{2,3}

La prevalencia de alergia al látex en la población general se estima en 4.3 %. Las poblaciones con mayor riesgo son los trabajadores de la salud y pacientes con antecedentes de múltiples cirugías,

particularmente aquellos con defectos del tubo neural, malformaciones urinarias y cardiopatías congénitas. El SLF se presenta en 80 % de los pacientes con alergia al látex.⁴

El SLF se asocia con mayor frecuencia a la ingesta de aguacate, plátano, castaña y kiwi; se ha reportado reactividad cruzada también con la ingesta de papaya, piña, tomate, jícama, pepino, entre otros.^{5,6}

La papaya es una planta originaria de América; México se encuentra entre los primeros cuatro productores de papaya (*Carica papaya*) en el mundo, con una producción anual que alcanza un millón de toneladas. La planta consta de distintas partes con composición química variable (figura 1), incluyendo sustancias con actividad alérgica que predominan en el látex, sustancia acuosa coloidal blanquecina que se observa al corte del fruto, durante su cosecha y consumo.^{5,7}

Las proteínas de la papaya con actividad alérgica son papaína (alérgeno mayor, Car p 1), quimopapaína, caricaína (proteínasa 3 de papaya) y una



Figura 1. La papaya (*Carica papaya*) es una planta originaria de América que pertenece a la familia *Caricaceae*. En cada parte varía la composición química y las sustancias alergénicas, que predominan en la fruta, látex y polen.

glicilendopeptidasa (proteínasa 4 de papaya); todas son endopeptidasas de cisteína.⁸

Se han encontrado quitinasas clase I, localizadas en el fruto y polen, que tienen actividad alergénica por reactividad cruzada con quitinasas clase I de otras plantas, como el látex del hule. También se describen quitinasas clase II presentes en el látex de la papaya, pero no se ha demostrado su actividad alergénica.^{9,10,11}

Es posible que la explicación para entender la reactividad cruzada látex-papaya sea la presencia de los 15 alérgenos del látex del hule que han sido identificados y que se clasifican en panalérgenos y alérgenos constitutivos.^{5,12}

Los panalérgenos del látex del hule de mayor relevancia clínica son Hev b 1 y Hev b 3 en pacientes con espina bífida; Hev b 5, Hev b 6 y Hev b 15 en los trabajadores de la salud; y Hev b 2, 4, 7, 8, 11, 12 y 13, asociados con reactividad cruzada y SLF.^{5,12,13}

El alérgeno Hev b 6.02 es una proteína relacionada con quitinasas, y comparte 50 % de homología con quitinasas de plátano, aguacate y castaña, entre otras. El Hev b 11 es una quitinasa clase I, con una posible participación en este síndrome. Ambas quitinasas se proponen como responsables en la reactividad cruzada de látex-papaya.⁵

La anafilaxia sucede de forma más frecuente en pacientes con SLF comparados con pacientes alérgicos solo al látex del hule, posiblemente por epitopos

de alta similitud estructural entre la heveína y las quitinasas clase I de las frutas.^{14,15}

La alergia a papaya fue descrita en 1975 como una alergia ocupacional debido a la actividad proteolítica de la papaína, que se utiliza en la industria alimenticia, cervecera, farmacéutica y cosmética.^{16,17,18}



Figura 2. Prueba positiva a punción cutánea con látex. Se observa una erupción de 36 x 25 mm en antebrazo izquierdo de una paciente de 19 años de edad, a quien se la aplicó prueba cutánea con extracto de látex estandarizado. La prueba se consideró positiva en todos los pacientes con lesiones > 3 mm al control negativo.

También se ha demostrado actividad alérgica de la quimopapaína, utilizada anteriormente en la quimionucleólisis del cartílago intervertebral en pacientes con hernia de disco, quienes eventualmente desarrollaron sensibilización a la enzima, lo que contribuyó a que se descontinuara el procedimiento desde 2002.¹⁹

Considerando lo anterior, encontramos mayor frecuencia de anafilaxia en pacientes con SLF, relacionada con los alérgenos Hev b 2, Hev b 6.02, Hev b 7, Hev b 8, Hev b 11 y Hev b 12 y quitinasas clase I, tanto del látex como de diversas plantas.^{5,6,7}

La similitud estructural entre estos epítomos de heveína y quitinasas clase I en la papaya puede explicar el cuadro clínico que presentan los pacientes con SLF asociado con papaya (síndrome látex-papaya).

No contamos con una casuística nacional sobre la prevalencia de reacciones alérgicas secundarias a papaya y existe escasa información sobre su importancia como alérgeno asociado relacionado con SLF. El objetivo de este artículo fue describir las características clínicas de una cohorte de pacientes con síndrome látex-papaya.

Métodos

Estudio observacional, descriptivo y transversal en la Clínica de Alergia a Medicamentos y Alimentos del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Naional Siglo XXI, en el que se evaluaron a todos los pacientes que acudieron entre marzo de 2016 y febrero de 2017 para protocolo de estudio de alergia al látex.

En la muestra se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de alergia al látex y antecedente de reacción alérgica secundaria al contacto con papaya. Esta última se estableció con lo referido por el paciente durante el interrogatorio y la nota de referencia del servicio de urgencias de sus respectivos hospitales generales de zona. En los casos compatibles con anafilaxia por papaya se integró el diagnóstico según la definición de la WAO y se clasificó la gravedad con base en la puntuación de Sampson.²⁰

El diagnóstico de alergia al látex incluyó la historia clínica con el antecedente de reacción adversa a este y se corroboró con pruebas por punción cutánea, realizadas con extracto estandarizado de látex del laboratorio ALK® 500 µm/mL (figura 2).^{20,21}

Los resultados de las pruebas cutáneas con látex fueron interpretados de acuerdo con las guías inter-

nacionales. No se realizó prueba de punción cutánea con exposición directa a papaya fresca, dado el antecedente de anafilaxia, de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales.^{5,22}

Los pacientes que presentaron anafilaxia durante las pruebas cutáneas a extracto de látex fueron diagnosticados, clasificados y tratados de acuerdo con las guías de la WAO y Guía de Actuación en Anafilaxia 2016 (GALAXIA 2016).^{20,23}

Todos los resultados fueron analizados con estadística descriptiva usando el programa SPSS versión 22.

Resultados

Se evaluaron 11 pacientes con síndrome látex-papaya; 72.7 % de los pacientes fue del sexo femenino, con un rango de edad entre los siete y 46 años; 100 % tenía antecedentes clínicos de hipersensibilidad a papaya, caracterizada por alergia oral, urticaria, angioedema y disnea, que en conjunto establecen el diagnóstico de anafilaxia; un paciente presentó choque anafiláctico. Por los antecedentes de anafilaxia con pruebas cutáneas a extracto de látex no se realizó punción cutánea con exposición directa a papaya

Cuadro 1. Antecedentes alérgicos de los pacientes con síndrome látex-papaya

Características	n	%
Pruebas cutáneas al látex (extracto)		
Positivas	11	100
Anafilaxia durante pruebas		
Grado 1	3	42.8
Grado 2	0	0
Grado 3	4	57.1
Grado 4	0	0
Antecedente de anafilaxia por papaya		
Grado 1	0	0
Grado 2	7	63.6
Grado 3	3	27.2
Grado 4	1	9.2
Otras enfermedades alérgicas		
Alimentaria (otros)	7	63.6
Medicamentos	5	45.4
Rinitis	5	45.4
Asma	3	27.3

Cuadro 2. Pacientes con síndrome látex-papaya															
P	Edad (años)	Sexo	Antecedentes						Anafilaxia a papaya		Alergia al látex				
			AA	AM	Ri	As	Qx	Personal de salud	HC	Nota médica	HC	PC	Anafilaxia en PC	Grado anafilaxia	
1	7	M	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	3	
2	9	F	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	
3	12	F	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	3	
4	17	M	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	
5	18	M	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	
6	25	F	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	1	
7	35	F	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	3	
8	36	F	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1	
9	42	F	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	
10	46	F	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	3	
11	51	F	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	1	

P = paciente, M = masculino, F = femenino, AA = alergia a otros alimentos, AM = alergia a medicamentos, Ri = rinitis alérgica, As = asma, Qx = antecedentes quirúrgicos, HC = historia clínica, PC = pruebas cutáneas (punción con extracto estandarizado a látex ALK[®])

fresca, debido al riesgo de un nuevo evento de anafilaxia. En todos los pacientes se corroboró alergia al látex mediante pruebas cutáneas por punción; 63.3 % de los pacientes presentó anafilaxia durante las pruebas (cuadro 1). No se reportaron reacciones bifásicas.

Los factores de riesgo identificados en estos pacientes fueron antecedentes quirúrgicos, atopia y la ocupación (Cuadro 2); 72 % de los pacientes contaba con al menos otra enfermedad alérgica, entre las que se encontraron alergia a otros alimentos, alergia a medicamentos, rinitis alérgica y asma (cuadros 1 y 2). Los alimentos asociados con otras alergias alimentarias se resumen en el cuadro 3.

Discusión

El SLF es una reactividad cruzada relevante que se presenta hasta en 80 % de los pacientes con alergia al látex. Es relevante la asociación de este síndrome con la papaya, particularmente en nuestro país, uno de los principales productores y consumidores del mundo.

En el grupo de 11 pacientes con SLF asociado con papaya, llama la atención la mayor frecuencia del sexo femenino (72.7 %) y anafilaxia en 63 % de los pacientes durante la realización de pruebas cu-

Cuadro 3. Otras alergias alimentarias en pacientes con síndrome látex-papaya

Alimento	Pacientes	%
Papaya	11	100
Jícama	4	36.3
Plátano	3	27.2
Aguacate	2	18.1
Melón	2	18.1
Mango	2	18.1
Avellana	2	18.2
Nuez	2	18.2
Tuna	2	18.2
Durazno	2	18.2
Camarón	2	18.2
Nopal	2	18.2
Kiwi	1	9
Pescado	1	9
Tomate	1	9
Naranja	1	9
Piña	1	9



Figura 3. El equipo personal para manejo de anafilaxia con autoadministración de epinefrina consiste en un estuche metálico que contiene: A) Un ampolla de epinefrina de 1 mg/mL. B) Aguja de 20 G/3Z8 mm. C) Jeringa graduada de 1 mL. D) Torunda alcoholada. Este equipo es integrado en el propio servicio, ya que en México no se cuenta con autoinyectores de adrenalina.

táneas con látex. Ningún paciente presentó reacción bifásica ni ameritó hospitalización; todos recibieron educación para la prevención de anafilaxia y un kit para la autoadministración de adrenalina (figura 3).

En nuestro estudio se observó alta frecuencia de anafilaxia en pacientes con alergia a papaya: un paciente presentó anafilaxia grado 4, como dato de alta morbilidad en esta asociación.²⁴

De acuerdo con la literatura, los alérgenos que probablemente se encuentran relacionados son Hev b 1, Hev b 8 y papaína, por lo que una opción diagnóstica es la determinación de IgE sérica específica

para estas proteínas o bien el diagnóstico por componentes moleculares.

Entre los antecedentes alérgicos de los pacientes, 63 % tenía diagnóstico de alergia alimentaria. Después de la papaya, los alimentos responsables más frecuentes fueron jícama y plátano. En contraste con la literatura, la jícama no se ha reportado como un alimento frecuente en el síndrome látex-fruta.

Todos los pacientes tenían al menos un antecedente de cirugía previa; la de vías urinarias fue la más frecuente (25 %). Lo anterior corresponde a los informes en la literatura, donde las múltiples cirugías son un factor de riesgo para la sensibilización a látex, especialmente en los individuos con malformaciones congénitas.

Conclusiones

La frecuencia de alergia a papaya y de SLF asociado se desconoce en México. Los procedimientos quirúrgicos constituyeron el factor de riesgo más frecuente en nuestra población, especialmente de tipo urinario. Los datos clínicos son la herramienta diagnóstica principal para determinar SLF, por lo su conocimiento entre la comunidad médica puede prevenir resultados fatales. Una vez hecho el diagnóstico se requiere vigilancia estrecha, educación para la prevención y manejo de anafilaxia con autoadministración de adrenalina. Se concluye que la hipersensibilidad a papaya incrementa el riesgo de anafilaxia en pacientes con SLF.

Referencias

1. García BE, Lizaso MT. Cross reactivity symptoms in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):162-170. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue3/1.pdf>
2. Alenius H, Mäkinen-Kiljunen S, Ahlroth M, Turjanmaa K, Reunala T, Palosuo T. Cross reactivity between allergens in natural rubber latex and banana studied by immunoblot inhibition. *Clin Exp Allergy.* 1996;26(3):341-348. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1996.tb00101.x
3. Chelmińska M, Specjalski K, Różyło A, Kołakowska A, Jassem E. Differentiating of cross-reactions in patients with latex allergy with the use of ISAC test. *Postepy Dermatol Allergol.* 2016;33(2):120-127. DOI: 10.5114/ada.2016.59154
4. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? *J Occup Health.* 2016;58(2):138-44. DOI: 10.1539/joh.15-0275-RA
5. Cabañes N, Igea J, 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. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol22issue5/1.pdf>
6. Blanco C. The latex-fruit syndrome: A review on clinical features. *Internet Symposium of Food Allergens* 2000;2(3):125-35.

7. Yogiraj V, Goyal PK, Chauhan CS, Goyal A, Vyas B. Carica papaya Linn: An overview. *Int J Herb Med.* 2014;2(5):1-8. Disponible en <http://www.florajournal.com/archives/?year=2014&vol=2&issue=5&part=A>
8. Upadhyay RK. Latex and plant food allergens, its clinical effects and diagnosis: A review. *IJCBS* 2013;3:120-131.
9. Chakraborty P, Ghosh D, Chowdhury I, Roy I, Chatterjee S, Chanda S, et al. Aerobiological and immunochemical studies on Carica papaya L. pollen: An aeroallergen from India. *Allergy.* 2005;60(7):920-926. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00634.x
10. Huet J, Looze Y, Bartik K, Raussens V, Wintjens R, Boussard P. Structural characterization of the papaya cysteine proteinases at low pH. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;341(2):620-626. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.12.210
11. Silva LG, Garcia O, Lopes MT, Salas CE. Changes in protein profile during coagulation of latex from Carica papaya. *Braz J Mad Biol Res.* 1997;30(5):615-619. DOI: 10.1590/S0100-879X1997000500007
12. Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latexprofilin Hev b8 may act as confounder. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):11. DOI: 10.1186/2045-7022-3-11
13. Rihs HP, Sander I, Hermann H, Meurer U, Brüning T, Raulf M. The new latex allergen Hev b 15: IgE-binding properties of a recombinant serine protease inhibitor. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):160-162. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol25issue2/7-21.pdf>
14. Calemelli Elisabetta, Piccinno Valentina, Giannetti Arianna, Ricci Giampaolo, Pession Andrea. Latex-fruit syndrome and degree of severity of natural rubber latex: is there a link? *Clin Transl Allergy.* 2011;1(Suppl 1):O18. DOI: 10.1186/2045-7022-1-S1-O18
15. Volpicella M, Leoni C, Fanizza I, Placido A, Pastorello EA, Ceci RL. Overview of plant chitinases identified as food allergens. *J Agric Food Chem.* 2014;62(25):5734-5742. DOI: 10.1021/jf5007962
16. Tymoszuk D, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Papain induced occupational rhinoconjunctivitis and asthma - A case report. *Med Pr.* 2016;67(1):109-112. DOI: 10.13075/mp.5893.00317
17. Soto-Mera MT, López-Rico MR, Filgueira JF, Villamil E, Cidrás R. Occupational allergy to papain. *Allergy* 2000;55(10):983-984. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00780.x
18. Jiang N, Yin J, Wen L. Papain induced occupational asthma with kiwi y fig allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(2):170-173. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.2.170
19. Wardlaw D. Sciatica caused by disc hernation: Why is Chymopapain Chemonucleolysis denied to our patients? *Int J Spine Surg.* 2016;10(44):1-10. DOI: 10.14444/3044
20. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):32. DOI: 10.1186/s40413-015-0080-1
21. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis-a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):341-384. DOI: 10.1016/j.anai.2015.07.019
22. Macchia D, Melioli G, Pravettoni V, Nucera E, Piantanida M, Caminati M, et al. Guideline for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy. *Clin Mol Allergy.* 2015;13:27. DOI: 10.1186/s12948-015-0033-9
23. Cardona Victoria, Cabañes Nieves, Chivato Tomás, De-La-Hoz Belén, Fernández-Rivas Montserrat, Gangoiti-Goikoetxea Iker, et al. Guía de Actuación en Anafilaxia: GALAXIA 2016. España: SEaic; 2006.
24. Rodríguez-Mireles Karen A, Gaspar-López Arturo, López-Rocha Eunice G, Del-Rivero-Hernández Leonel, Segura-Méndez Nora Hilda. Síndrome de alergia oral en adultos de un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):65-72. Disponible en: revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/235

Latex allergy self-report in medical students: prevalence and associated factors

Autorreporte de alergia al látex en estudiantes de medicina: prevalencia y factores asociados

Martín Bedolla-Barajas,¹ Nicole Macriz-Romero,² Ana Cecilia Jara-Ettinger,² Michelle Macriz-Romero,² María Fregoso-Fregoso,³ Jaime Morales-Romero⁴

Abstract

Background: Prevalence of latex allergy in medical students is not known.

Objective: To determine the prevalence of self-reported latex allergy and associated factors in medical students.

Methods: Cross-sectional, analytical study of students with or without self-reported latex allergy. By means of a structured questionnaire, past personal and family history of allergic disease, time and frequency of exposure to latex gloves and symptoms after exposure to products or foods associated with latex allergy were inquired. Logistic regression models were carried out.

Results: Out of 854 subjects, 431 (50.5%) were females. Median age was 21 years. Overall prevalence of latex allergy was 4.3% (95% CI = 3.1 to 5.9). Associated risk factors were age (OR = 1.37; 95% CI = 1.05 to 1.79), personal history of atopic dermatitis (OR = 7.32; 95% CI = 3.14 to 17.08), use of gloves \geq 15/week (OR = 2.59; 95% CI = 1.17 to 5.76), use of latex products (OR = 5.76; 95% CI = 2.15 to 15.49) and fruit allergy (OR = 3.24; 95% CI = 1.27 to 8.27).

Conclusion: Four out of a hundred students reported latex allergy. Age, personal history of atopic dermatitis, higher frequency of exposure to latex gloves and history of fruit allergy were risk factors for self-report latex allergy.

Keywords: Latex hypersensitivity; Latex; Medical students; Self-reported

Este artículo debe citarse como: Bedolla-Barajas M, Macriz-Romero N, Jara-Ettinger AC, Macriz-Romero M, Fregoso-Fregoso M, Morales-Romero J. Autorreporte de alergia al látex en estudiantes de medicina: prevalencia y factores asociados. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):10-18

ORCID

Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582; Nicole Macriz-Romero, 0000-0003-4982-5444; Ana Cecilia Jara-Ettinger, 0000-0002-8769-0176; Michelle Macriz-Romero, 0000-0003-1338-8262; María Fregoso-Fregoso, 0000-0003-4500-3232; Jaime Morales-Romero, 0000-0002-1492-1797

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

²Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México

³Universidad Autónoma de Guadalajara, Departamento de Fisiopatología, Zapopan, Jalisco, México

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

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

Recibido: 2017-06-25

Aceptado: 2017-08-23

DOI: 10.29262/ram.v65i1.290



Resumen

Antecedentes: La prevalencia de la alergia al látex se desconoce en los estudiantes de medicina.

Objetivo: Determinar prevalencia y factores asociados con autorreporte de alergia al látex en estudiantes de medicina.

Métodos: Estudio transversal de estudiantes con o sin autorreporte de alergia al látex. Mediante cuestionario estructurado se indagó historia personal y familiar de enfermedad alérgica; tiempo y frecuencia de exposición a guantes de látex y síntomas tras la exposición a productos o alimentos relacionados con alergia al látex. Se realizaron modelos de regresión logística.

Resultados: De 854 sujetos, 431 (50.5 %) fueron mujeres. La mediana de edad fue de 21 años. La prevalencia global de alergia al látex fue 4.3 % (IC 95 % = 3.1 a 5.9). Los factores de riesgo relacionados fueron edad (RM = 1.37; IC 95 % = 1.05 a 1.79), historia personal de dermatitis atópica (RM = 7.32; IC 95 % = 3.14 a 17.08), uso de guantes \geq 15/semana (RM = 2.59; IC 95 % = 1.17 a 5.76), uso de productos con látex (RM = 5.76; IC 95 % = 2.15 a 15.49) y alergia a frutas (RM = 3.24; IC 95 % = 1.27 a 8.27).

Conclusión: Cuatro de cada 100 estudiantes reportaron alergia al látex. La edad, la historia personal de dermatitis atópica, la mayor frecuencia de exposición a guantes de látex y el antecedente de alergia a frutos fueron factores de riesgo para autorreporte de alergia al látex.

Palabras clave: Hipersensibilidad al látex; Látex; Estudiantes de medicina; Autorreporte

Introducción

El caucho es un derivado del árbol *Hevea brasiliensis*, a partir del cual se obtiene el látex. Desde hace varios años, la alergia al látex se ha convertido en un problema laboral para los trabajadores de la salud o para las personas que entran en contacto con él a partir de sus actividades. En población no seleccionada, la prevalencia de alergia al látex es aproximadamente de 1 %, ¹ en tanto, en el personal de la salud las cifras pueden ir de 10 a 45 %, ^{2,3,4,5,6,7} según el área donde laboran. En estudiantes, la información al respecto es escasa, pero se considera inferior a 10 %. ^{8,9}

Son múltiples los motivos por los cuales un sujeto llega a ser alérgico al látex; entre los factores más constantemente relacionados está la atopia personal, ^{9,10} sin embargo, otros elementos también han sido asociados con su génesis, entre ellos el sexo, ^{7,11} el tiempo de exposición a guantes o materiales derivados de látex, ^{6,7,9,12,13} el antecedente de múltiples o la historia personal de alergia a frutas. ^{13,15,16}

Los estudiantes de medicina, como parte del personal médico en su etapa de formación, tienen un riesgo potencial de alergia al látex derivado de las actividades que realizan. Sin embargo, no existen estudios epidemiológicos orientados a determinar la

frecuencia y los factores asociados con la alergia al látex.

Este estudio fue diseñado para establecer la prevalencia de autorreporte de alergia al látex en estudiantes de medicina e identificar los factores asociados con este problema.

Métodos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Universidad Autónoma de Guadalajara, México. Para participar, cada estudiante firmó la declaración de consentimiento informado.

Se trató de un estudio de carácter transversal. El marco muestral estuvo conformado por todos los alumnos que al momento de la encuesta estaban inscritos en cualquiera de los semestres (primero a décimo) de la Licenciatura de Médico Cirujano de la universidad sede del estudio. El periodo de selección fue de septiembre de 2013 a junio de 2014.

Tamaño de la muestra y tipo de muestreo
Considerando una población de estudiantes de primero a quinto año de 4866, un valor alfa de 5 %, un error de 1 % y una prevalencia esperada de alergia al látex de 3 %, se calculó un tamaño de muestra

mínimo de 910 estudiantes. La muestra fue incrementada 20 % considerando las posibles pérdidas.

Se realizó un muestreo probabilístico, estratificado y por conglomerados en tres etapas (figura 1). Pevio a ello se solicitaron a las autoridades de la universidad los datos correspondientes al censo escolar de 2013, así como la cantidad y los nombres de los alumnos.

En la primera etapa del muestreo, el conjunto de alumnos inscritos en el mismo semestre escolar fue considerado como un estrato (se definieron 10

estratos en total). En la segunda etapa, en cada estrato los grupos escolares correspondientes al mismo semestre se definieron como conglomerados. De cada estrato se seleccionó aleatoriamente al menos un grupo escolar, del que se obtuvo el listado nominal de los alumnos. En la tercera etapa, de acuerdo con el orden alfabético de la lista de alumnos de cada grupo, a cada nombre se le asignó un número progresivo e irrepetible y se realizó el muestreo mediante el empleo de números aleatorios generados por computadora. La cantidad de sujetos selecciona-

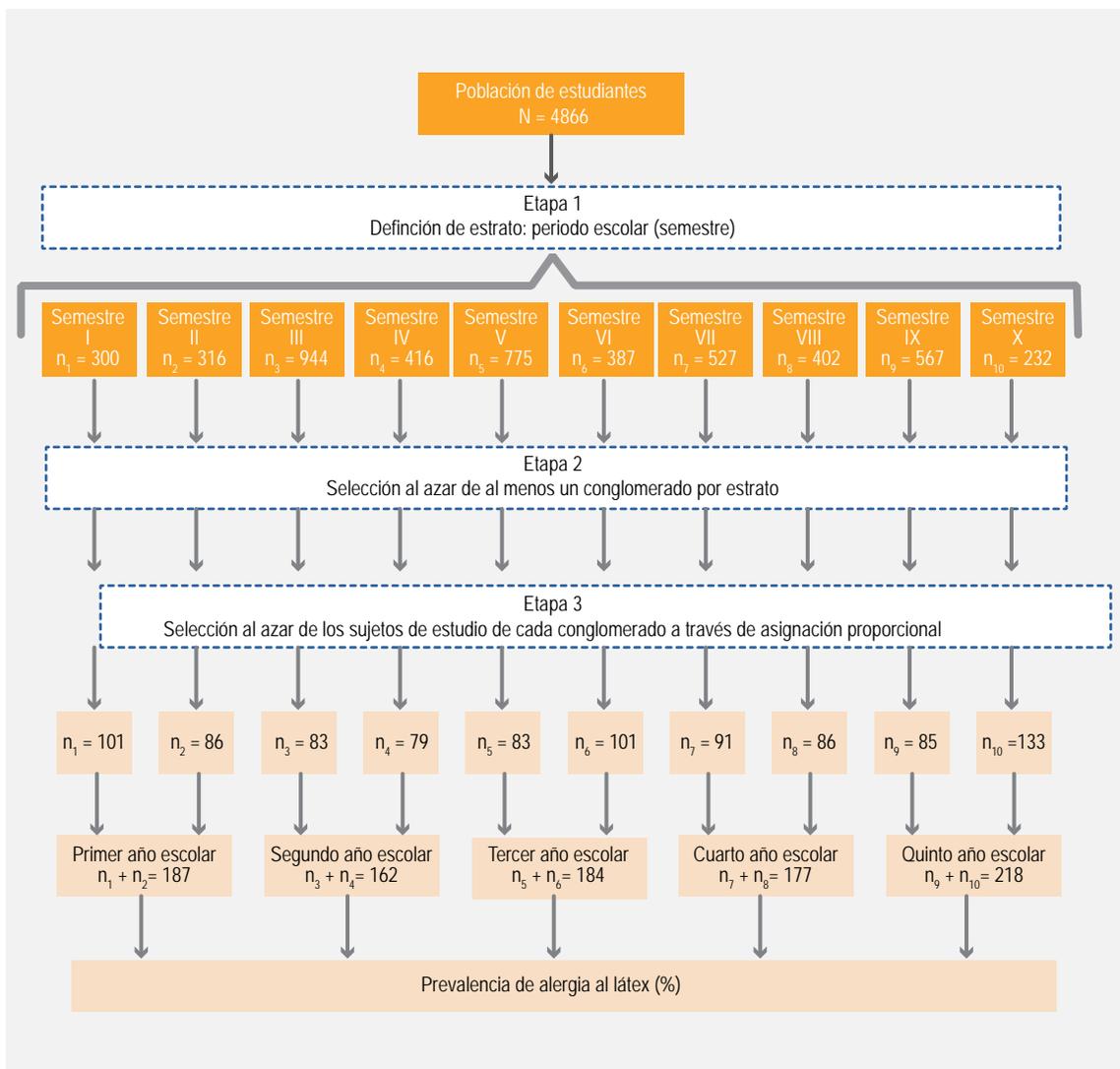


Figura 1. Tamaño de la muestra y método de selección de los estudiantes de medicina.

dos de cada conglomerado fue en la misma proporción con la que dicho grupo contribuyó al total de alumnos del semestre en cuestión. Con este tipo de muestreo todos los estratos contribuyeron con una submuestra.

Finalmente, los alumnos seleccionados fueron reagrupados de la siguiente manera: primer y segundo semestre: primer año; tercer y cuarto semestre: segundo año; y así consecutivamente hasta llegar al quinto año. En la figura 1 se resumen las etapas del muestreo.

Procedimiento

- **Prueba piloto:** Se llevó a cabo una prueba piloto con la finalidad de identificar posibles errores en los cuestionarios, insuficiente capacitación por parte de los encuestadores, falta de material o recursos insuficientes o problemas en la selección de sujetos. Se aplicó la entrevista a 50 alumnos de la Licenciatura de Odontología seleccionados aleatoriamente. Los resultados obtenidos no fueron incluidos en el análisis final. Inicialmente los posibles participantes fueron invitados a colaborar en el estudio. Luego, en caso de aceptar, firmaron un consentimiento informado para posteriormente contestar un cuestionario estructurado que incluía información sobre datos personales, antecedentes familiares y personales de atopia, tiempo y frecuencia de exposición a guantes, síntomas tras la exposición a productos con látex, alimentos más comúnmente relacionados con alergia al látex y los productos que causan erupciones o irritación en la piel después de la exposición a productos con látex.
- **Definiciones:** Para fines de esta investigación se determinó que había alergia al látex con la contestación afirmativa a la pregunta *¿eres alérgico al látex?*
- **Análisis estadístico:** Para determinar la prevalencia de alergia al látex se calculó su frecuencia, estimando intervalos de confianza a 95 % (IC 95 %) para proporciones. En el contraste de medias utilizamos la prueba t de Student y para comparar medianas, la prueba U de Mann-Whitney. En la comparación de proporciones usamos la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según fue necesario. Los riesgos fueron estimados mediante razón de momios (RM) ajustados a través de análisis de regresión

logística. Valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los datos fueron procesados en el programa SPSS (IBM, Armonk, NY, EE. UU.) para Windows versión 20.0.

Resultados

Fueron analizadas 928 encuestas, 74 (7.9 %) fueron eliminadas por información incompleta. Al final, se consideraron 854 encuestas, 93.8 % de la muestra programada.

De los 854 sujetos incluidos, 431 (50.5 %) fueron del sexo femenino. La mediana de edad fue de 21 años. La prevalencia global de alergia al látex fue de 4.3 % (IC 95 % = 3.1 a 5.9). Al contrastar el grupo de estudiantes alérgicos al látex con los no alérgicos, en los primeros predominó el sexo femenino ($p = 0.005$) y tuvieron mayor edad (22 *versus* 21 años, $p = 0.001$). El antecedente de rinitis alérgica en la madre y de asma en el padre fue más prevalente en los alérgicos al látex ($p = 0.033$ y 0.001 , respectivamente). Las comorbilidades atópicas que predominaron en el grupo con alergia al látex fueron rinitis alérgica ($p = 0.026$), dermatitis atópica ($p < 0.0001$) y asma ($p = 0.003$). Por otro lado, los sujetos alérgicos al látex utilizaron mayor cantidad de guantes por semana que los no alérgicos, 15 *versus* 4, $p < 0.001$ (cuadro 1).

Los productos que significativamente provocaron molestias cutáneas en la población con alergia al látex fueron los condones (4/37, 10.8 %), la ropa elástica (3/37, 8.1 %), los guantes no quirúrgicos (2/37, 5.4 %), los globos (2/37, 5.4 %) y las almohadas (2/37, 5.4 %) (cuadro 2). Entre las frutas asociadas significativamente con alergia al látex destacaron kiwi (4/37, 10.8 %), piña (4/37, 10.8 %), durazno (4/37, 10.8 %) y pera (2/37, 5.4 %); no hubo casos relacionados con aguacate, melón, papaya o plátano, entre otros (cuadro 3).

Diferentes modelos de regresión logística mostraron distintos factores asociados con la alergia al látex (variable dependiente), según las covariables de ajuste (cuadro 4). Con el modelo 1 se identificó el sexo femenino (RM = 2.9, $p = 0.005$), la edad (RM = 1.3, $p = 0.015$) y la atopia personal (RM = 2.7, $p = 0.005$) como factores asociados con la alergia al látex; sin embargo, con el modelo 2 se observó que cuando la historia personal de enfermedad atópica es categorizada por tipo de enfermedad, la dermatitis

Cuadro 1. Características de la población

	Alergia al látex						
	Total (n = 854)		Sí (n = 37)		No (n = 817)		P
Edad en años (mediana)	21		22		21		0.003
Uso de guantes/semana, mediana (P25-P75)	4 (1-20)		15 (5-30)		4 (1-18)		< 0.0001
	n	%	n	%	n	%	
Sexo femenino	431	50.5	27	73.0	404	49.4	0.005
Tabaquismo actual	173	20.3	8	21.6	165	20.2	0.833
Consumo actual de alcohol	499	58.4	19	51.4	480	58.8	0.372
Historia de atopía en madre							
Rinitis alérgica	144	16.9	11	29.7	133	16.3	0.033
Asma	36	4.2	1	2.7	35	4.3	0.999
Dermatitis atópica	29	3.4	0	0	29	3.5	0.632
Historia de atopía en padre							
Rinitis alérgica	31	3.6	0	0	31	3.8	0.640
Asma	30	3.5	5	13.5	25	3.1	0.001
Dermatitis atópica	29	3.4	3	8.1	26	3.2	0.126
Algún familiar con enfermedad alérgica	273	32.0	10	27.0	263	32.2	0.510
Historia personal de atopía							
Rinitis alérgica	195	22.8	14	37.8	181	22.2	0.026
Dermatitis atópica	57	6.7	13	35.1	44	5.4	< 0.0001
Asma	46	5.4	6	16.2	40	4.9	0.003
Historia de cirugía							
Ninguna	660	77.3	30	81.1	630	77.1	
Una	132	15.5	2	5.4	130	15.9	
Dos o más	62	7.3	5	13.5	57	7.0	

Valor de p obtenido por chi cuadrado, prueba exacta de Fisher o U de Mann-Whitney

atópica resultó fuertemente asociada con la alergia al látex (RM = 8.85, $p < 0.0001$). El modelo 3 permitió demostrar que la exposición frecuente a guantes (RM = 2.8, $p = 0.012$), el contacto con productos de látex (RM = 5.7, $p < 0.0001$) y la alergia a frutos (RM = 4.7, $p = 0.001$) fueron otros factores asociados. Un modelo final fue construido a partir de las covariables identificadas previamente; encontramos que la edad, la historia personal de dermatitis atópica, la exposición a guantes, el contacto con productos que contenían látex, así como la alergia a frutas, permanecieron asociados significativamente con la alergia al látex.

Discusión

En la investigación realizada, la prevalencia de alergia al látex fue de 4.3 %. En nuestro conocimiento, en México no existen antecedentes del análisis de este problema en estudiantes de medicina. También se encontró que la alergia al látex se asoció con factores como la edad, la historia personal de dermatitis atópica, el uso frecuente de guantes de látex, así como la alergia a frutos y el contacto con productos derivados del látex.

Nuestro estudio muestra que la prevalencia de alergia al látex en estudiantes de medicina no es con-

sistente con la observada en trabajadores de la salud. El grupo en el que se observó mayor frecuencia de alergia al látex es el de los odontólogos: las cifras de afectación oscilaron entre 24 y 34 %.^{5,7} Entre los médicos, los cirujanos han mostrado mayor frecuencia de afectación, 25 % a 45.3 %, por su parte, en los anestesiólogos y las enfermeras puede ser casi de 10 %.^{2,3} Cuando se utilizó la determinación de IgE específica para medir la prevalencia de alergia al látex, ya sea por pruebas cutáneas o mediante la cuantificación sérica, las cifras oscilaron entre 10 y 25 %, según la actividad que realizaba el personal de salud.^{4,17,18,19}

En México, los estudios relacionados con la alergia al látex en personal de salud son escasos; en uno de ellos, la frecuencia de sensibilización al antígeno de látex en médicos cirujanos fue de 24 %;²⁰ en otro solamente se detectaron factores asociados con alergia al látex y no se estimó la prevalencia.²¹ Diversos factores pueden afectar las cifras de prevalencia de alergia al látex, entre ellos el tipo de actividad que efectúa el grupo poblacional, los métodos utilizados para su detección, así como el tiempo de exposición a los productos fabricados con látex. También son infrecuentes los estudios encaminados a determinar la prevalencia de alergia al látex en estudiantes de las áreas de la salud. Los estudios existentes han analizado principalmente a los estudiantes de odontología, en quienes la prevalencia de alergia al látex va de 5 a 10 %, ^{8,9} similar a la documentada en el presente estudio.

Finalmente, al contrastar la prevalencia de alergia al látex documentada en nuestro estudio (4.3 %) con la observada en la población general (1.37 %) encontramos que existe una diferencia notoria; de igual forma, la frecuencia de sensibilización tiende a ser menor en la población general (< 1 %),²² lo que hace suponer que diversos factores relacionados con las actividades que realizan los estudiantes pueden favorecer el proceso de alergia.

Un factor que confiere mayor riesgo de desarrollar alergia al látex es la predisposición genética. En nuestro estudio, el antecedente personal de atopia estuvo asociado con la alergia al látex (modelo 1), sin embargo, fue la historia de dermatitis atópica, no de asma o rinitis alérgica, la que se mantuvo como un fuerte predictor de alergia al látex (modelo final). Este comportamiento ya ha sido descrito en otras investigaciones.^{9,10} Recientemente se ha hecho énfasis en que los pacientes con dermatitis atópica muestran

Cuadro 2. Factores que causan erupciones o irritación en la piel después de la exposición a productos con látex

	Alergia al látex				p
	Sí (n = 37)		No (n = 817)		
	n	%	n	%	
Condones	4	10.8	7	0.9	0.001
Ropa elástica	3	8.1	6	0.7	0.005
Guantes no quirúrgicos	2	5.4	3	0.4	0.017
Globos	2	5.4	4	0.5	0.025
Almohada	2	5.4	4	0.5	0.028
Botellas	1	2.7	3	0.4	0.163
Bandas de látex	1	2.7	5	0.6	0.234

Valor de p obtenido por chi cuadrado o prueba exacta de Fisher

alteraciones en la función de barrera de la piel, circunstancia que facilitaría la mayor sensibilización a los alérgenos;²³ de esta manera se podría explicar el motivo por el cual la dermatitis atópica se asocia significativamente con la alergia al látex. Del mismo modo, los cambios en la fisiología de la piel podrían desencadenar no solo las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, sino también a las influidas por células.

Cuadro 3. Frutos más frecuentemente relacionados con alergia al látex

	Alergia al látex				P
	Sí (n = 37)		No (n = 817)		
	n	%	n	%	
Kiwi	4	10.8	6	0.7	0.001
Piña	4	10.8	8	1.0	0.001
Durazno	4	10.8	9	1.1	0.002
Peras	2	5.4	2	0.2	0.010
Granada	1	2.7	1	0.1	0.085
Chabacano	1	2.3	1	0.1	0.091
Nectarina	1	2.7	2	0.2	0.125
Aguacate	2	5.4	15	1.8	0.165
Manzanas	1	2.7	4	0.5	0.199
Mango	1	2.7	6	0.7	0.267

Valor de p obtenido por chi cuadrado o prueba exacta de Fisher

Cuadro 4. Análisis multivariado de factores asociados con alergia al látex

	Modelo no ajustado			Modelo ajustado		
	RM	IC 95 %	p	RM	IC 95 %	p
Modelo 1						
Sexo femenino	2.88	1.36-6.12	0.006	2.90	1.37-6.15	0.005
Edad	1.34	1.07-1.69	0.011	1.33	1.06-1.67	0.015
Atopia materna	0.82	0.37-1.82	0.628	—	—	0.860
Atopia paterna	1.95	0.81-4.69	0.137	—	—	0.153
Atopia personal	2.64	1.26-5.53	0.10	2.72	1.36-5.44	0.005
Modelo 2						
Sexo femenino	2.52	1.16-5.45	0.020	2.43	1.12-5.29	0.025
Edad	1.43	1.12-1.82	0.003	1.48	1.17-1.87	0.001
Historia personal de rinitis alérgica	1.14	0.52-2.48	0.745	—	—	0.568
Historia personal de asma	1.94	0.65-5.77	0.236	—	—	0.194
Historia personal de dermatitis atópica	7.74	3.45-17.36	< 0.0001	8.85	4.05-19.30	< 0.0001
Modelo 3						
Sexo femenino	2.85	1.28-6.31	0.010	2.85	1.28-6.31	0.010
Edad	1.38	1.06-1.81	0.017	1.38	1.06-1.81	0.017
Uso de guantes, ≥ 15/semana	2.76	1.25-6.09	0.012	2.76	1.25-6.09	0.012
Uso de productos con látex	5.74	2.22-14.84	< 0.001	5.74	2.22-14.84	< 0.0001
Alergia a frutas	4.67	1.89-11.51	0.001	4.67	1.89-11.51	0.001
Modelo final						
Sexo femenino	2.19	0.96-4.97	0.062	—	—	0.057
Edad	1.45	1.09-1.91	0.008	1.37	1.05-1.79	0.021
Historia personal de dermatitis atópica	6.11	2.56-14.59	< 0.0001	7.32	3.14-17.08	< 0.0001
Uso de guantes ≥ 15/semana	2.37	1.08-5.26	0.034	2.59	1.17-5.76	0.019
Uso de productos con látex	5.58	2.07-15.05	0.001	5.76	2.15-15.49	0.001
Alergia a frutas	3.39	1.33-8.67	0.001	3.24	1.27-8.27	0.014

RM = razón de momios estimada mediante regresión logística, IC 95 % = intervalos de confianza a 95 %

En comparación con los hombres, diversos estudios han documentado mayor prevalencia de alergia al látex en las mujeres;^{7,11} en nuestro caso no observamos este predominio. En su lugar, la exposición a productos con látex y la alergia a frutas, entre otros, surgieron como factores relacionados. Otro factor relacionado con la alergia al látex es la exposición a este o a los productos fabricados a partir de él.

Dadas las características de nuestra población de estudio, que tiene mayor probabilidad de exponerse a guantes fabricados con látex, decidimos explorar qué tanto los guantes actuarían como un agente pro-

ductor de alergia. Encontramos que utilizar mayor número de guantes incrementó el riesgo de alergia al látex. Desafortunadamente, no se indagó sobre el tiempo de uso continuo de guantes, que también ha sido señalado como un factor de riesgo.^{6,7,9,12,13} Por otro lado, se observó que la exposición a productos que contienen látex, como condones, ropa elástica, guantes no quirúrgicos o globos, también es un factor de riesgo en el desarrollo de alergia al látex. En particular ha sido informado que el uso de condones confiere hasta tres veces más la posibilidad de desarrollar alergia al látex.¹³

En nuestro estudio, los sujetos alérgicos al látex no reportaron mayor frecuencia de cirugías previas, en comparación con el grupo de sujetos no alérgicos, lo que contrasta notoriamente con análisis previos, donde la historia de múltiples cirugías incrementó el riesgo de alergia al látex;^{6,14} hallazgos similares a los nuestros han sido reportados en Sudáfrica y Brasil.^{13,16} Tal vez esta inconsistencia se deba a que el número y el tipo de cirugías no es uniforme en los grupos de estudio; también existe la probabilidad de que durante las cirugías se utilicen materiales con menor concentración de látex.

La alergia a frutos estuvo asociada significativamente con la alergia al látex, hallazgo consistente con los obtenidos en otras investigaciones.^{13,15,16} El mecanismo por el cual se presenta este fenómeno es la presencia de una reactividad cruzada entre las proteínas del látex y algunos frutos;^{24,25} en nuestra investigación pudimos identificar que el kiwi tuvo una asociación más frecuente y significativa, sin embargo, la piña y el durazno sobresalieron como los alimentos que habitualmente muestran asociaciones.

Entre las limitaciones de este análisis debemos señalar la imposibilidad de confirmación del

diagnóstico de alergia al látex mediante la historia clínica, por lo que en su defecto se utilizó un cuestionario. Además, en los sujetos que declararon ser alérgicos al látex no se realizó una prueba de sensibilización al látex. Adicionalmente, existieron dificultades para definir si la reacción alérgica fue mediada por IgE o por células o si fue de tipo irritativo. Finalmente, un posible sesgo de memoria podría haberse presentado por la dificultad para precisar la exposición a guantes de látex por parte de los estudiantes.

Conclusiones

La prevalencia de alergia al látex en estudiantes de medicina encontrada en esta investigación representa una primera aproximación al problema en los estudiantes; los resultados deberán ser ratificados en estudios posteriores, sobre todo utilizando la determinación de IgE específica. Por otro lado, los estudiantes de medicina con antecedentes de atopia personal, en particular de dermatitis atópica y alergia a ciertos frutos, deberán tener cuidado con el uso de guantes de látex, que forman parte del equipo de protección en la práctica profesional.

Referencias

1. Bousquet J, Flahault A, Vandenplas O, Ameille J, Duron JJ, Pecquet C, et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: A systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(2):447-454. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.048
2. 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: 10.1016/S0091-6749(96)70087-8
3. Brown RH, Schauble JF, Hamilton RG. Prevalence of latex allergy among anesthesiologist: Identification of sensitized but asymptomatic individuals. *Anesthesiology.* 1998;89(2):292-299. DOI: 10.1097/0000542-199808000-00004
4. 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: S0034-98872005000500004
5. Gholizadeh N, Khoeini-Poorfar H, Mehdipour M, Johari M, Rashidi Y, Jabbari-Khamnei H. Prevalence of allergy to latex gloves among dental practitioners and its association with other materials. *Avicenna J Dent Res.* 2011;3(1):37-42.
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: 10.2478/v10001-010-0040-5
7. 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.* 1994;20(3):343-345.
8. Krasteva A, Stoeva I, Nikolov G, Petrunov B, Dimitrova S, Kisselova A. Latex sensitivity among dental students. *OHDMBSC.* 2008;7(1):31-34.

9. Vangveeravong M, Sirikul J, Daengsuwan T. Latex allergy in dental students: A cross-sectional study. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(Suppl 3):S1-S8.
10. Tarlo SM, Sussman GL, Holness DL. Latex sensitivity in dental students and staff: A cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(3):396-401. DOI: 10.1016/S0091-6749(97)70058-7
11. Epling C, Duncan J, Archibong E, Østbye T, Pompeii LA, Dement J. Latex allergy symptoms among health care workers: Results from a university health and safety surveillance system. *Int J Occup Environ Health.* 2011;17(1):17-23. DOI: 10.1179/107735211799031176
12. 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: 10.1590/S0034-70942006000200005
13. Buss ZS, Fröde TS. Latex allergen sensitization and risk factors due to glove use by health care workers at public health units in Florianópolis, Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(1):27-33. DOI: 10.1067/mai.2003.45
14. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Pucci N, Monaco MG, Vierucci A, 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: 10.1067/mai.2003.45
15. Chen YH, Lan JL. Latex allergy and latex-fruit syndrome among medical workers in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2002;101(9):622-626. Disponible en: <http://www.fma.org.tw/jfma/PDF/2002-101/Issue%2009/A3.pdf>
16. Phaswana SM, Naidoo S. The prevalence of latex sensitisation 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: 10.1136/bmjopen-2013-002900
17. Liss GM, Sussman GL, Deal K, Brown S, Cividino M, Siu S, et al. Latex allergy: Epidemiological study of 1351 hospital workers. *Occup Environ Med.* 1997;54(5):335-342. DOI: 10.1136/oem.54.5.335
18. 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.
19. Tang MB, Leow YH, Ng V, Koh D, Goh CL. Latex sensitisation in healthcare workers in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34(5):376-382. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/b2e6/9c6c96a78c9d2ffd0bc46fb2dd3af5252b72.pdf>
20. Moreno HL, Ávila E, Angulo Y, Portillo J, Moreno L, Reza G, et al. Frequency in allergy to proteins of latex in health care workers. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005;33(4):210-213. DOI: 10.1157/13077745
21. Pérez-Fort P, Jiménez-Saab NG, Sánchez-Hernández G, Durán-Salgado MB, Navarrete-Sánchez JI. Riesgo de hipersensibilidad al látex entre profesionistas del área de la salud. *Med Int Mex.* 2012;28(6):560-563. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2012/mim126f.pdf>
22. Liss GM, Sussman GL. Latex sensitization: Occupational versus general population prevalence rates. *Am J Ind Med.* 1999;35(2):196-200. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0274(199902)35:2<196::AID-AJIM12>3.0.CO;2-Y
23. De-Marchi F, Piacentini GL, Piazza M, Sandri M, Boner AL, Peroni DG. Correlation of skin barrier impairment in atopic dermatitis with aeroallergen sensitization. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(6):e127-e133. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3872
24. Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Cur Allergy Asthma Rep.* 2003;3(1):47-53.
25. Blanco 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>

Prevalence of sensitization and allergy to kiwi fruit (*Actinidia deliciosa*) among adults with allergic diseases

Prevalencia de sensibilización y alergia al kiwi (*Actinidia deliciosa*) en adultos con enfermedades alérgicas

Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido,¹ Silvia Araceli Álvarez-Corona,¹ Tonantzin Isis Bedolla-Pulido,² Benjamín Uribe-Cota,¹ Tania González-Mendoza,² Martín Bedolla-Barajas¹

Abstract

Background: The kiwi fruit (*Actinidia deliciosa*) is a food that has been recognized for its allergenic capability for more than 30 years. In general, kiwi allergy is characterized by local discomfort, but systemic reactions such as rash, angioedema, rhinitis, conjunctivitis or anaphylaxis can be triggered.

Objective: To determine the prevalence of sensitization and allergy to kiwi in adults with allergic diseases.

Methods: By means of a cross-sectional, retrospective study, data corresponding to 370 patients aged ≥ 16 years were analyzed.

Results: 226 patients had positive skin reaction against aeroallergens. The prevalence of food sensitization was 84/226 (37.2%; 95 % CI = 31.1 to 43.6). Overall, the prevalence of sensitization to kiwi fruit was 15/226 (6.6%; 95% CI = 3.9 to 10.7), and of kiwi allergy, 2/15 (13.3%; 95% CI = 2.5 to 39.1); one patient had symptoms consistent with oral allergy syndrome, and another, gastrointestinal and cutaneous manifestations.

Conclusion: The prevalence of sensitization to kiwi fruit is not a rare event; in contrast, symptoms related to its consumption are uncommon.

Keywords: Food hypersensitivity; Actinidia; Actinidiaceae; Allergic rhinitis; Asthma

Este artículo debe citarse como: Bedolla-Pulido TR, Álvarez-Corona SA, Bedolla-Pulido TI, Uribe-Cota B, González-Mendoza T, Bedolla-Barajas M. Prevalencia de sensibilización y alergia al kiwi (*Actinidia deliciosa*) en adultos con enfermedades alérgicas. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):19-24

ORCID

Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, 0000-0002-5292-0728; Silvia Araceli Álvarez-Corona, 0000-0001-9828-1397; Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, 0000-0002-3374-8061; Benjamín Uribe-Cota, 0000-0002-5946-960X; Tania González-Mendoza, 0000-0003-4121-0293; Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582

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

²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México.

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

Recibido: 2017-07-08
Aceptado: 2017-09-12
DOI: 10.29262/ram.v65i1.293



Resumen

Antecedentes: El kiwi (*Actinidia deliciosa*) es un alimento reconocido por su capacidad alergénica desde hace más de 30 años. Por lo general, la alergia al kiwi se caracteriza por molestias locales, pero pueden desencadenarse reacciones sistémicas como urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis o anafilaxia.

Objetivo: Determinar la prevalencia de sensibilización y alergia al kiwi en adultos con enfermedades alérgicas.

Métodos: Mediante un estudio transversal se analizaron los datos correspondientes a 370 pacientes \geq 16 años de edad.

Resultados: Tuvieron reacción cutánea positiva contra aeroalérgenos 226/370 pacientes. La prevalencia de sensibilización a alimentos fue 84/226 (37.2 %; IC 95 % = 31.1 a 43.6). En general, la prevalencia de sensibilización al kiwi fue de 15/226 (6.6 %; IC 95 % = 3.9 a 10.7) y de alergia al kiwi de 2/226 (0.9 %; IC 95 % = 0.03 a 3.4), un paciente tuvo síntomas compatibles con síndrome de la alergia oral y otro, manifestaciones gastrointestinales y cutáneas.

Conclusión: La prevalencia de sensibilización al kiwi no es un evento raro; en contraste, los síntomas relacionados con el consumo del fruto son poco frecuentes.

Palabras clave: Hipersensibilidad a alimentos; *Actinidia*; *Actinidiaceae*; Rinitis alérgica; Asma

Antecedentes

La planta del kiwi (*Actinidia deliciosa*) es originaria de China; su fruto se comercializa mundialmente desde 1970. El fruto del kiwi es una baya ovalada de piel marrón y cubierta de pelos finos, que puede llegar a medir hasta 8 cm de largo; la pulpa del fruto es verde brillante y contiene numerosas semillas negras.¹ En promedio, un kiwi pesa 74 g y su aporte calórico es de 45 kcal, generado a partir de su contenido de proteínas, lípidos y carbohidratos.²

El kiwi es un alimento reconocido por su capacidad alergénica desde hace más de 30 años. Por lo general, la alergia al kiwi puede provocar desde molestias locales, como el síndrome de alergia oral y la urticaria por contacto, hasta molestias sistémicas, como urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis o anafilaxia.³

Se ha identificado que el kiwi contiene al menos 31 alérgenos,⁴ sin embargo, cinco de ellos son los mayormente implicados en reacciones alérgicas: quitinasa (Act d 3), actidina (Act d 1), kiwelina (Act d 2), TLP (Act d 4) y cistatina (Act d 4).³

Dado que los estudios que abordan la alergia al kiwi en población adulta son escasos en México, esta investigación tuvo como objetivos determinar

la prevalencia de sensibilización y alergia al kiwi, así como describir las características clínicas en este tipo de pacientes.

Métodos

Los datos fueron obtenidos de forma retrolectiva, mediante la aplicación de una cédula estructurada que se requisó a partir de los expedientes clínicos de los pacientes que acudieron por primera vez a un servicio de alergología y que requirieron pruebas cutáneas; el periodo de revisión comprendió de enero a diciembre de 2016. Se incluyó la información correspondiente a los pacientes con edad \geq 16 años, con historia de enfermedad alérgica, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica o alergia a alimentos.

De manera convencional, en nuestro servicio se realizan pruebas cutáneas a alimentos, pero solo en los pacientes que muestran reactividad cutánea positiva al menos a uno de los aeroalérgenos probados. En ese mismo momento o en la próxima visita médica, se interrogó por la presencia de síntomas producidos por el alimento sensibilizante.

Sensibilización al fruto del kiwi se definió por la presencia de una prueba cutánea por punción, positiva al alérgeno de ese fruto (Allerquim®); para de-

finir alergia al kiwi, además de lo anterior, durante el interrogatorio clínico, el paciente debió referir síntomas dentro de las siguientes dos horas posteriores a la ingesta del fruto.

Las pruebas cutáneas se realizaron colocando el alérgeno sobre la región volar de ambos antebrazos de cada paciente, luego, se hizo una punción con una lanceta estandarizada (Hollister-Stier®). Después de transcurridos 15 minutos, se realizó la interpretación de las pruebas cutáneas de acuerdo con estándares internacionales;⁵ la prueba se consideró positiva cuando el tamaño de la pápula fue ≥ 3 mm en comparación con el control negativo.

Análisis estadístico

La frecuencia de sensibilización y alergia al fruto del kiwi se presenta como prevalencia; además se estimaron intervalos de confianza a 95 % (IC 95 %)

para proporciones. El sistema IBM SPSS (IBM Co., Armonk, NY, Estado Unidos) versión 20.0 para Windows sirvió para procesar los datos.

Resultados

En total se evaluaron los datos correspondientes a 370 pacientes, de ellos, 226 tuvieron al menos una prueba cutánea positiva a alguno de los aeroalérgenos probados; en esos mismos pacientes, la prevalencia de sensibilización a alimentos fue 84/226 (37.2 %; IC 95 % = 31.1 a 43.6).

La sensibilización al kiwi tuvo una prevalencia de 15/226 casos (6.6 %; IC 95 % = 3.9 a 10.7); 13 de esos casos correspondieron a mujeres y los otros dos a hombres; la edad mediana del grupo fue 38 años, un mínimo de 17 años y un máximo de 74 años (cuadro 1). Rinitis alérgica tuvieron 13/15 (86.7 %), asma en 6/15 (40 %) y alergia a alimentos en 2/15 (13.3 %).

Cuadro 1. Características clínicas de los casos con sensibilización y alergia al kiwi

Caso	Sexo	Edad (años)	Rinitis alérgica	Asma	Alergia a alimentos	Sensibilización a otros alimentos	Síntomas
1	H	68	-	+	-	Durazno	
2	H	31	+	-	-	Aguacate, almendra, cacahuate, camarón, durazno, fresa, mango, manzana, melón, piña, zanahoria	
3	M	50	+	+	-	Mango	
4	M	46	+	+	-	Mango	
5	M	38	+	-	-	-	
6	M	47	+	-	-	-	
7	M	17	+	+	+	Soja	Vómito, náusea, dolor y distensión abdominal y exantema
8	M	52	+	-	+	Aguacate, almendra, camarón, durazno, mango, melón, plátano, piña, soya	Prurito palatino y opresión faríngea
9	M	74	-	+	-	Durazno, fresa, mango, pera, plátano	
10	M	21	+	-	-	Almendra, camarón, durazno, fresa, melón, soja	
11	M	59	+	-	-	Camarón, durazno, fresa, nuez, piña, soya	
12	M	32	+	-	-	Mango, manzana, piña, soja	
13	M	35	+	-	-	-	
14	M	33	+	-	-	Piña	
15	M	21	+	+	-	-	

H = hombre, M = mujer

Solamente 2/226 casos (0.9 %; IC 95 % = 0.03 a 3.4) manifestaron síntomas después de consumir el kiwi; uno de ellos fue compatible con el síndrome de la alergia oral, el otro tuvo manifestaciones gastrointestinales y cutáneas. La monosensibilización al kiwi se observó en cuatro pacientes sensibilizados a alimentos; en dos pacientes, además del kiwi, se detectó sensibilización a 10 y 11 alimentos, respectivamente. Entre los alimentos sensibilizadores que mayormente acompañaron al kiwi estuvieron el durazno y el mango (40 % cada uno). En ninguno de

los 15 casos hubo síntomas con la exposición a productos derivados del látex.

En los pacientes sensibilizados al kiwi, los aeroalérgenos que mostraron reactividad cutánea más frecuente fueron ácaros del polvo casero (67 %), gato (67 %), *Fraxinus udhei* (60 %), *Prosopis juliflora* (53 %), *Ambrosia elatior* (53 %), *Chenopodium ambrosoides* (47 %), *Shorgum halepensis* (40 %) y *Phleum pratense* (40 %) (figura 1). Por su parte, en los pacientes alérgicos al kiwi, uno de ellos estuvo sensibilizado a los siguientes aeroalérgenos:

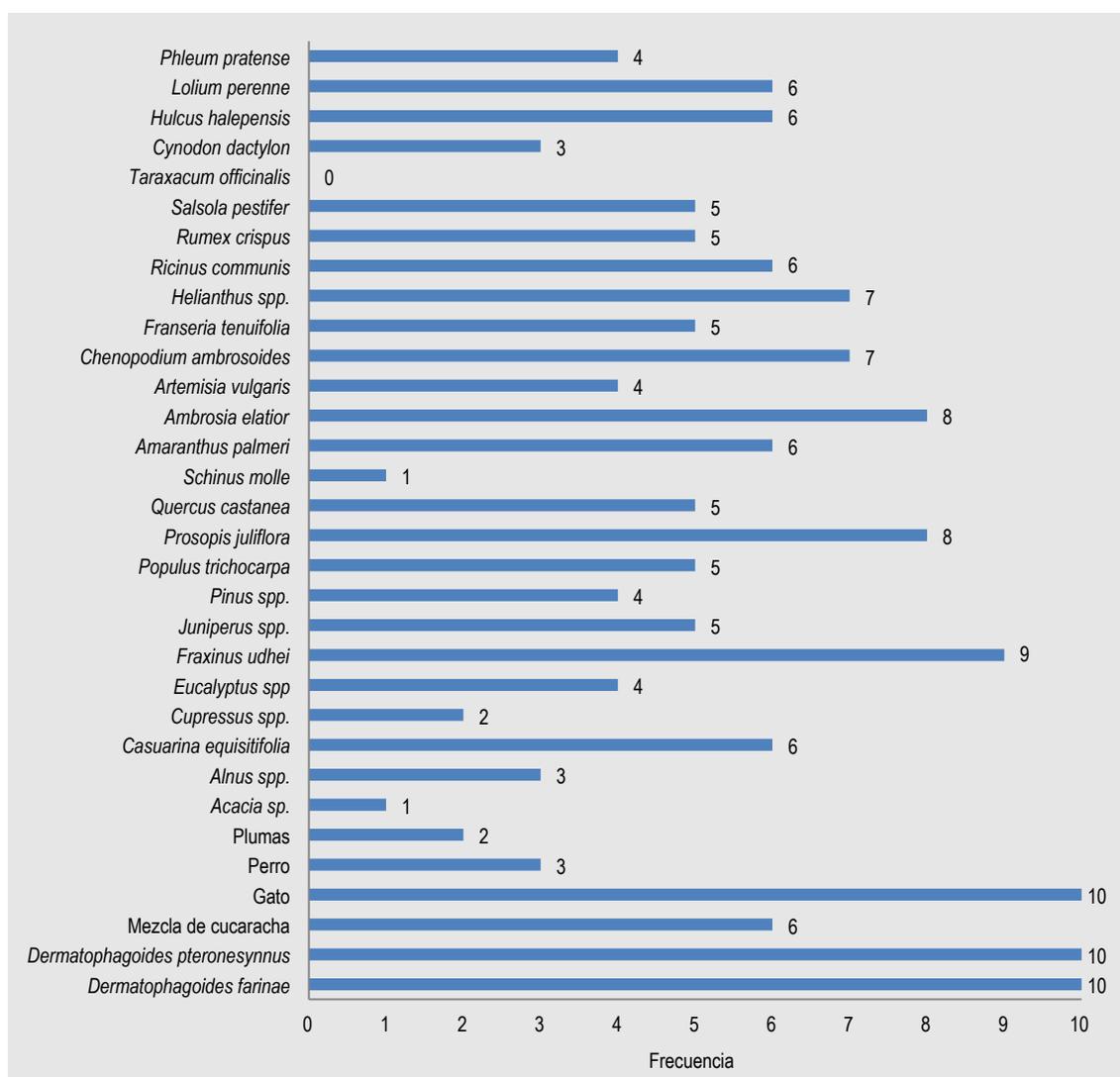


Figura 1. Frecuencia de reacción cutánea positiva a aeroalérgenos en 15 pacientes con sensibilización al kiwi.

ácaros del polvo casero, epitelio de gato, alisos, casuarinas, cipreses, juníperos, álamos, mezquites, quelite, estafiate, epazote, amargosilla, higuierilla, lengua de vaca y diversos pastos. El otro paciente estuvo sensibilizado a epitelio de gato, casuarinas, fresnos, álamos, pinos, mezquites, robles, quelite, epazote, girasol, higuierilla, lengua de vaca y pastos.

Discusión

En población adulta con enfermedades alérgicas, la prevalencia de sensibilización al kiwi no es un evento infrecuente; en comparación, la presencia de síntomas relacionados con el consumo del fruto es un suceso raro.

En Latinoamérica, el estudio de la alergia al kiwi es limitado. Así, nuestra investigación ofrece información relevante en ese sentido. La mayoría de los análisis realizados hasta el momento han centrado su atención en la prevalencia de autorreporte de alergia y no en la frecuencia de sensibilización o alergia al kiwi; por ejemplo, en Europa la prevalencia acumulada en población adulta fue de 5.2 %, mucho mayor en España, donde se ubicó por arriba de 10 %, en cambio, en el Reino Unido, la prevalencia fue de 1.5 %.⁶ En el occidente de México se informó que 0.5 % de la población adulta joven percibió ser alérgica al kiwi;⁷ en cambio, hasta 1.4 % de los estudiantes de una universidad pública señalaron tener síntomas después de comer kiwi.⁸ Sin embargo, al tratarse de estudios de percepción, se recomienda interpretar los resultados con reserva. En cuanto a la prevalencia de sensibilización al kiwi, estudios realizados en la India, Estados Unidos o Australia, han mostrado las siguientes cifras: 8.2, 5.2 y 4.1 %, respectivamente,^{6,9} y estos hallazgos son consistentes con los nuestros.

En nuestro estudio, menos de 15 % de los pacientes sensibilizados al kiwi manifestaron síntomas

después de haberlo comido; esta diferencia en las cantidades probablemente no es exclusiva de los alimentos, pues un estudio multicéntrico realizado en Europa mostró que un poco más de 80 % de los pacientes sensibilizados a algún tipo de pasto tuvo síntomas relacionados con la exposición a él; en ese mismo estudio, en el resto de aeroalérgenos analizados, más de 60 % de las sensibilizaciones registradas fueron clínicamente relevantes;¹⁰ así, nuestro estudio muestra que la prueba cutánea positiva al kiwi guarda poca relación con las molestias clínicas. Posiblemente, diferencias en la potencia alérgica de los alérgenos utilizados para detectar la sensibilización desempeñan un papel preponderante.¹⁰

En relación con las molestias producidas por el consumo del fruto del kiwi, estas consisten principalmente en síntomas orales, en menor medida, urticaria, compromiso respiratorio y cardiovascular.³ Nosotros documentamos un caso de síndrome de la alergia oral y otro caso con síntomas gastrointestinales y cutáneos. Por otro lado, ninguno de los dos pacientes con alergia al kiwi mostró síntomas asociados con productos derivados del látex (síndrome látex-fruta).

Entre las principales limitaciones de este estudio se debe destacar la escasez de casos de alergia al kiwi, por otro lado, la obtención retrolectiva de los datos, ambas circunstancias que factiblemente modifican las cifras de prevalencia.

En resumen, la prevalencia de sensibilización al kiwi en población adulta guarda similitudes con la informada alrededor del mundo; en consecuencia, su detección de manera regular, mediante la realización de pruebas cutáneas específicas, debería ser una práctica habitual en la consulta del alergólogo. Por otro lado, ante la sensibilización al kiwi, ahora se sugiere interrogar sobre la presencia de síntomas tras su ingesta.

Referencias

1. Plants of the World Online Portal. [Sitio web]. *Actinidia chinensis* var. *deliciosa*. England: Royal Botanic Gardens, Kewscience. [Actualización 2017]. Disponible en: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/170332?fgcd=&manu=&facet=&format=&count=&max=25&offset=&sort=default&order=asc&qlookup=kiwi+fruit&ds=&qt=&qp=&qq=&qn=&q=&ing=>
2. USDA Branded Food Products Database. [Sitio web]. Full report (all nutrients): 45212448, kiwi fruit, UPC: 78056286032. Estados Unidos: [Consultado 2017 Mar 30]. [aprox. 1 página]. Disponible en: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/188761?fgcd=&manu=&facet=&format=&count=&max=50&offset=&sort=default&order=asc&qlookup=kiwi+fruit&ds=&qt=&qp=&qq=&qn=&q=&ing=>

3. Hassan AK, Venkatesh YP. An overview of fruit allergy and the causative allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47(6):180-187.
4. Allergome. [Sitio web]. Act d [fruit]. Italia: Mari A; 2017. Disponible en: http://www.allergome.org/script/dettaglio.php?id_molecole=1697
5. Van-Kampen V, De-Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, et al. EAACI position paper: Skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy.* 2013;68(5):580-584. DOI: 10.1111/all.12120
6. Burney PG, Potts J, Kummeling I, Mills EN, Clausen M, Dubakiene R, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy.* 2014;69(3):365-371 DOI: 10.1111/all.12341
7. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Camacho-Peña AS, González-García E, Morales-Romero J. Food hypersensitivity in Mexican adults at 18 to 50 years of age: A questionnaire survey. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(6):506-511. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.6.5118
8. Puente-Fernández C, Maya-Hernández RL, Flores-Merino MV, Romero-Figueroa MS, Bedolla-Barajas M, Domínguez-García MV. Self-reported prevalence and risk factors associated with food hypersensitivity in Mexican young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(6):523-527. DOI: 10.1016/j.anai.2016.03.01
9. Mahesh PA, Wong GW, Ogorodova L, Potts J, Leung TF, Fedorova O, et al. Prevalence of food sensitization and probable food allergy among adults in India: The EuroPrevall INCO Study. *Allergy.* 2016;71(7):1010-1019. DOI: 10.1111/all.12868
10. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2) LEN skin test study II: Clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy.* 2009;64(10):1507-1515. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02089.x

Allergen extracts for immunotherapy in Latin America

Extractos alérgicos para inmunoterapia en Latinoamérica

Ricardo Cardona,¹ Andrés Sánchez,^{2,3,4} Désirée Larenas-Linnemann,⁵ Edgardo Járes,⁶ Jorge Sánchez^{1,2,3}

Abstract

Background: The Latin American Society of Allergy, Asthma, and Immunology (SLAAI) presents a document about the use of immunotherapy (IT) in Latin America, where administration patterns, indications and contraindications, effects on health, adverse events and socioeconomic impact are reviewed.

Objective: To review publications analyzing the use of IT in Latin America.

Methods: A literature review was carried out in order to identify works addressing IT in Latin America. This review was focused on practical scientific information available on IT in the region, and a parallel comparison was made with practices observed in the United States and European countries.

Results: Of the 21 Latin American countries included, only 9 had original articles meeting the selection criteria; a total of 82 articles were selected, most of them from Brazil and Mexico. Most widely used allergenic extracts in Latin America tropical and subtropical regions were those of mites and pollen.

Conclusion: Although it is true that there are huge challenges for the future of IT in Latin America, studies on subcutaneous IT and sublingual IT are increasing, but most of them are retrospective and some have design bias, and more prospective studies are therefore required, using internationally validated scales for clinical evaluation.

Keywords: Extracts; Allergen; Immunotherapy; Subcutaneous; Sublingual

Este artículo debe citarse como: Cardona R, Sánchez A, Larenas-Linnemann D, Járes E, Sánchez J. Extractos alérgicos para inmunoterapia en Latinoamérica. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):25-40

ORCID

Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413; Andrés Sánchez, 0000-0001-7460-3427; Désirée Larenas-Linnemann, 0000-0002-5713-5331; Edgardo Járes, 0000-0001-9411-0582; Jorge Sánchez, 0000-0001-6341-783X

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

²Universidad de Cartagena, Instituto para la investigación inmunológica, Grupo de Inmunogenética y Alergia Experimental, Cartagena de Indias, Colombia

³Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas, Cartagena de Indias, Colombia

⁴Corporación Universitaria Rafael Núñez, Departamento de Inmunología, Cartagena de Indias, Colombia

⁵Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

⁶Fundación LIBRA, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Ricardo Cardona.

rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2017-06-20

Aceptado: 2018-01-16

DOI: 10.29262/ram.v65i1.287



Resumen

Antecedentes: La Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI) presenta un documento acerca del uso de la inmunoterapia en Latinoamérica en el que se revisan los patrones de administración, indicaciones y contraindicaciones, efectos sobre la salud, eventos adversos e impacto socioeconómico.

Objetivo: Revisar las publicaciones que abordaron el uso de la inmunoterapia en América Latina.

Métodos: Se llevó a cabo revisión de la literatura para identificar trabajos enfocados en la inmunoterapia en América Latina. Esta revisión se enfocó en la información científica práctica disponible en la región sobre la inmunoterapia y se realizó un paralelo a lo observado en Estados Unidos y países europeos.

Resultados: De los 21 países latinoamericanos incluidos, solo nueve tenían artículos originales que cumplieran con los criterios de selección; en total se seleccionaron 82 artículos, la mayoría de Brasil y México. Los extractos alergénicos más utilizados fueron los de ácaros y polen en las regiones tropicales y subtropicales de América Latina.

Conclusión: Si bien hay grandes desafíos para el futuro de la inmunoterapia en América Latina y los estudios de inmunoterapia subcutánea e inmunoterapia sublingual están aumentando, la mayoría son retrospectivos y algunos con sesgo de diseño, por lo que se requieren más trabajos prospectivos en los que se utilicen escalas validadas internacionalmente para la evaluación clínica.

Palabras clave: Extractos; Alérgeno; Inmunoterapia; Inmunoterapia subcutánea; Inmunoterapia sublingual

Abreviaturas y siglas

BMVR, extractos bacterianos mixtos de las vías respiratorias

CeID, células dendríticas

CFP, cultivo de proteínas filtradas

CMH, complejo mayor de histocompatibilidad

CpG, oligodeoxinucleótidos

dxCeID, CeID tratadas con dexametasona

EAC, ensayos aleatorios controlados

EAV, Escala Análoga Visual

HDM, mezclas de ácaros de polvo

HSP65, *heat shock proteins*

IT, inmunoterapia

ITLC, inmunoterapia local conjuntival

ITNT, inmunoterapia nasal tópica

ITSC, inmunoterapia subcutánea

ITSL, inmunoterapia sublingual

LPS, lipopolisacáridos

SLAAI, Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología

WAO, World Allergy Organization

Antecedentes

Durante más de 100 años, la inmunoterapia (IT) con alérgenos se ha utilizado en varias enfermedades alérgicas como herramienta terapéutica. Su eficacia se ha demostrado en la mejoría de condiciones alérgicas como la hipersensibilidad a picadura de insectos, asma alérgica, rinitis y conjuntivitis, entre otras. A pesar de la eficacia de las vacunas y que las reacciones adversas han sido reconocidas y descritas en varias publicaciones en Europa y Estados Unidos de América, poco se sabe sobre la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia en otras regiones. El

objetivo de este estudio es revisar las publicaciones que abordan estos temas en América Latina.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura para identificar trabajos enfocados en la inmunoterapia en América Latina. Por separado se exploraron las publicaciones indizadas en PubMed, LILACS, EMBASE, SAGE y SCOPE hasta julio de 2016 y posteriormente los resultados se combinaron para eliminar las duplicaciones. La estrategia de búsqueda incluyó artículos en español, inglés y portugués,

con las palabras clave “inmunoterapia” y “alérgeno” y el nombre de cada país de América Latina (México, Argentina, Colombia, Brasil, Cuba, Venezuela, Chile, Bolivia, Costa Rica, Guatemala, Haití, Honduras, Uruguay, Paraguay, Perú, Salvador, Panamá, Nicaragua, Jamaica, República Dominicana y Belice). Fueron usadas como palabras clave “seguridad”, “eficacia” y “efectividad”.

Los criterios de inclusión fueron estudios de investigación originales que evaluaron la seguridad, la eficacia, la efectividad y las investigaciones experimentales sobre IT. Se incluyeron ensayos aleatorios controlados (EAC), series de casos, estudios observacionales, experimentales y de cohortes. Para evitar omitir estudios, todos los resúmenes fueron evaluados independientemente por dos autores. La información extraída de los artículos fue el número de pacientes tratados, los alérgenos utilizados y su vía de administración, la duración del tratamiento, el diagnóstico, la evaluación de la respuesta clínica, el número y el tipo de reacciones adversas. También se incluyeron resúmenes con información completa sobre objetivos, metodología y resultados.

Los criterios de exclusión fueron artículos de revisión, artículos originales sin información suficiente para obtener conclusiones sobre la efectividad o reacciones adversas y estudios en los que los datos no se presentaron en forma completa.

Se evaluó la calidad de los artículos originales en cuanto al riesgo de sesgo siguiendo la descripción de Higgins *et al.*¹ Se excluyeron aquellos que mostraron un alto riesgo de sesgo. La calidad de la evaluación se revisó para elegibilidad y calificó de forma independiente por dos autores. Un tercer autor resolvió las discrepancias.

Resultados y discusión

Artículos seleccionados

Los resultados se presentaron como una revisión sistemática ya que la información obtenida no permitió llevar a cabo un metaanálisis. Con las búsquedas en las bases de datos se identificaron 272 artículos después de la exclusión de duplicados (44 artículos), 177 en PubMed y 139 en LILACS (1). Se seleccionaron 76 artículos de PubMed y LILACS y seis de otras bases de datos (EMBASE, SAGE, SCOPE), para un total de 82 artículos. De acuerdo con el título y resumen disponible en línea, 28 artículos adicionales podrían haber servido en esta revisión, pero no pudi-

mos acceder a los textos completos de 16 y 12 solo disponían de versión impresa.

De los 21 países latinoamericanos incluidos, solo nueve tenían artículos originales que cumplían con los criterios de inclusión, la mayoría de Brasil y México, con un total de 44. No se encontraron estudios publicados en Ecuador, Belice, Guatemala, Honduras, Salvador, Nicaragua, Haití, República Dominicana, Puerto Rico, Jamaica, Guyana, Bolivia, Paraguay y Uruguay. Los países y el número de artículos incluidos se describen en la figura 1.

Características generales de los extractos alérgicos

Las características generales de los artículos se presentan en la figura 2, los cuales son clasificados según sus objetivos. Los extractos alérgicos más utilizados fueron los de ácaros y polen, en las regiones tropicales y subtropicales de América Latina. En la mayoría de los estudios mexicanos se utilizó mezclas de ácaros de polvo (HDM, por sus siglas en inglés), polen y extractos de hongos. Sin embargo, las fuentes de alérgenos era muy diversa y en un estudio incluso se usó histamina bajo el nombre de IT. La “inmunoterapia con histamina” fue empleada por Rincón *et al.*² en el tratamiento de 16 pacientes con urticaria. De acuerdo con este estudio, después de casi cinco meses de seguimiento los pacientes presentaron una reducción de 60 % de las exacerbaciones en comparación con el periodo de pretratamiento. Sin embargo, no utilizaron escalas estandarizadas para evaluar esta disminución, no hubo grupo control y no registraron la medicación utilizada; por ese motivo, el uso de histamina como “inmunoterapia alérgica” podría ser considerado polémico.

Dos estudios en enfermedades respiratorias reportaron haber empleado vacunas de ácaros con o sin mezcla de bacterias^{3,4} Adicionalmente, otra investigación presentó una vacuna con lisados bacterianos con vitamina C para la prevención de enfermedades respiratorias.⁵

Se observaron diferencias relevantes entre los países respecto al tipo de extracto. En México, en la mayoría de las ocasiones se utilizaron extractos acuosos, algunos fabricados en el mismo país y otros en Estados Unidos. Además, la mayoría de las investigaciones (90 %) en Colombia, Argentina y Brasil se realizaron con extractos modificados.

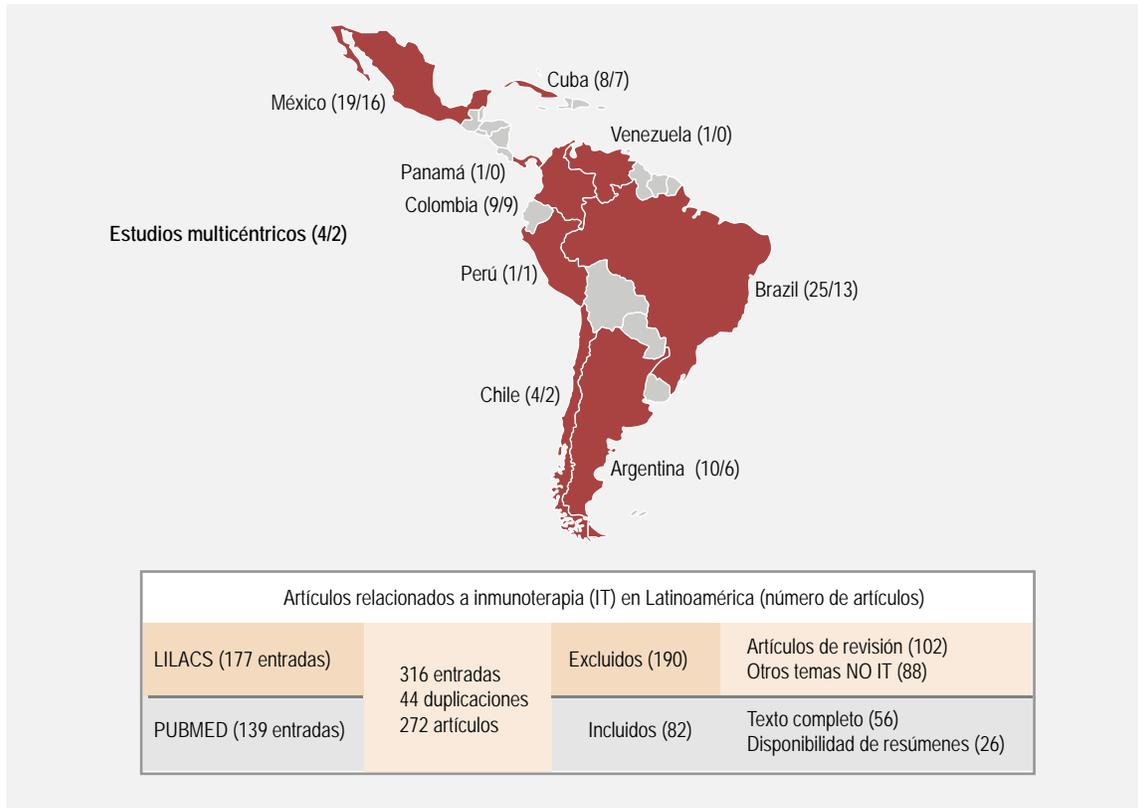


Figura 1. Diagrama de flujo y artículos por país en América Latina: México 19, Brasil 25, Argentina 10, Colombia 9, Cuba 8, Venezuela 1, Chile 4, Perú 1 y Panamá 1. Dos artículos multicéntricos.

La vía subcutánea fue la más utilizada (en 70 % de los artículos analizados), pero también se emplearon las administraciones sublingual, nasal y conjuntival (figura 3). En cuanto a la administración de la IT, en la mayoría de los países esta intervención fue administrada bajo la supervisión del alergólogo, pero los resultados de un cuestionario mostraron que en nueve de los 11 países la IT puede ser administrada por médicos generales; excepto en Venezuela y Paraguay solo están autorizados los alergólogos.⁶

Conclusiones del Comité SLAAI sobre los extractos alérgicos

Se identificó alta heterogeneidad en el tipo de extractos utilizados para IT en América Latina, sin embargo, el principal extracto alérgico en todos los países son los ácaros y la vía subcutánea es empleada con mayor frecuencia.

Seguridad

La seguridad de la IT en América Latina se evaluó en múltiples estudios (figura 4), la mayoría de los cuales fueron observacionales retrospectivos. El objetivo principal de los ensayos fue valorar las reacciones adversas graves, mientras que algunos se centraron en la efectividad y reacciones locales y sistémicas secundarias, con detalle suficiente como para ser incluidos en esta revisión.

Cardona *et al.*⁷ describieron a 575 pacientes que recibieron 7256 inyecciones con extracto de HDM (725 de dosis de inicio y 6533 dosis de mantenimiento) durante aproximadamente cuatro años. El rango de edad fue de 1 a 83 años. La IT se administró por enfermedad respiratoria en 544 sujetos y por dermatitis atópica en 101. Se hallaron 27 pacientes (4.6 %) que experimentaron 139 reacciones (reacciones/inyecciones: 1.9 %); 22 pacientes presentaron 134 reacciones locales (reacciones/inyecciones

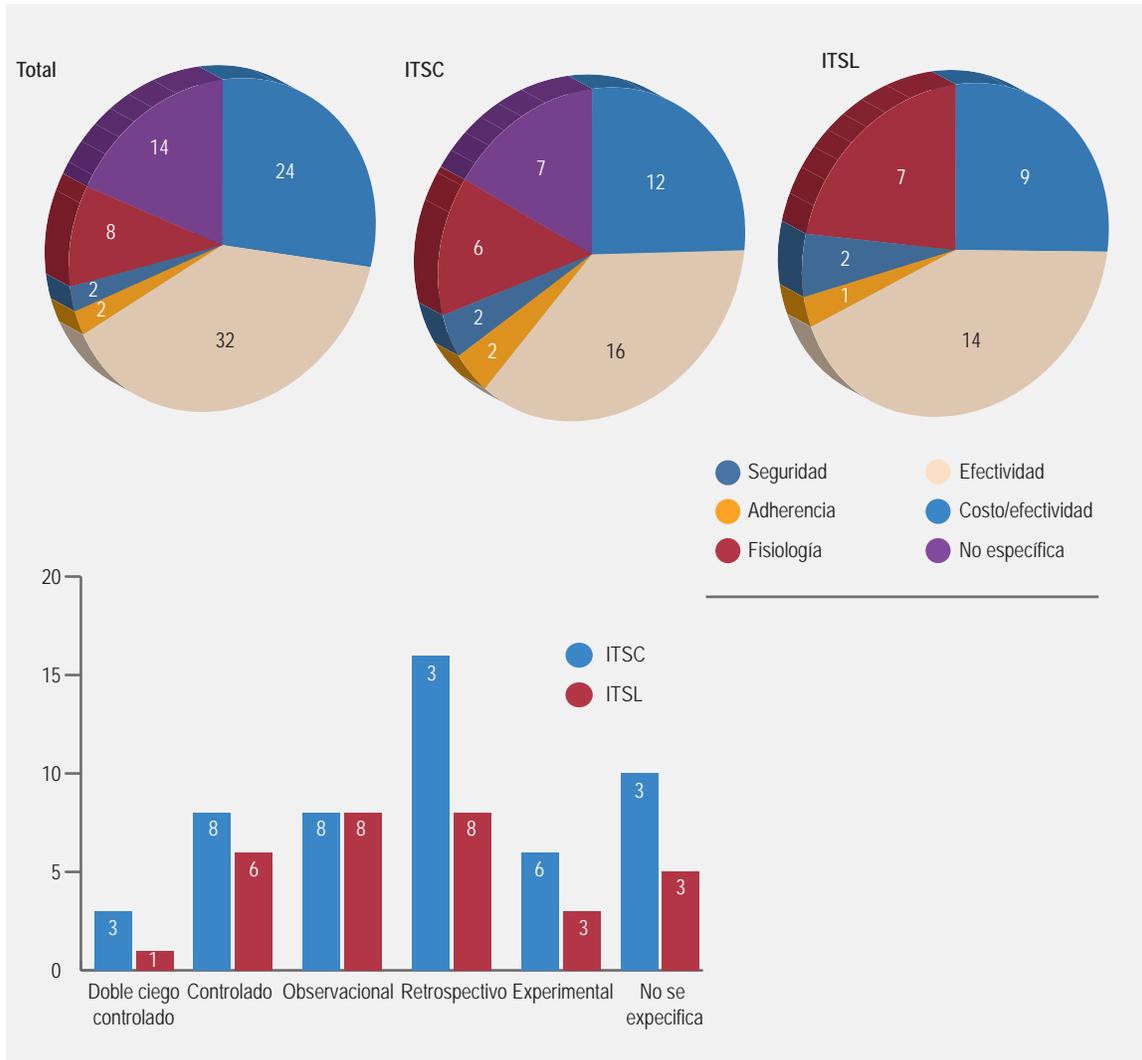


Figura 2. Características de los estudios. Artículos según el objetivo principal (pasteles) y diseño del estudio (barras). Algunos estudios incluyeron más de un objetivo.

locales: 1.8 %) y ocho (1.3 %), reacciones sistémicas (reacciones sistémicas/inyecciones: 0.1 %). Cinco reacciones sistémicas fueron grado 2 y tres grado 1, según el sistema de calificación 2010 para reacciones adversas sistémicas, recomendada por la World Allergy Organization (WAO).^{8,9} Se reportaron dos reacciones sistémicas durante el periodo de inicio de la IT. No se presentaron muertes. Las reacciones graves estuvieron bien documentadas, pero el informe de los autores podría ser una subestimación, ya que no se registraron las reacciones que se produ-

jeron fuera del periodo de observación en el Servicio de Alergología Clínica

Otros dos análisis publicados en Colombia describen resultados similares con extractos modificados (extractos tirosinados de ácaros). Ambos se realizaron en una muestra de 773 pacientes y cinco años de seguimiento. Cumplidos los dos años se analizaron los datos de 292 pacientes con rinitis o asma y 3760 dosis; se presentaron 40 reacciones sistémicas, con una tasa de reacción de 1.06 %.¹⁰ A final del seguimiento y 12546 dosis se registraron

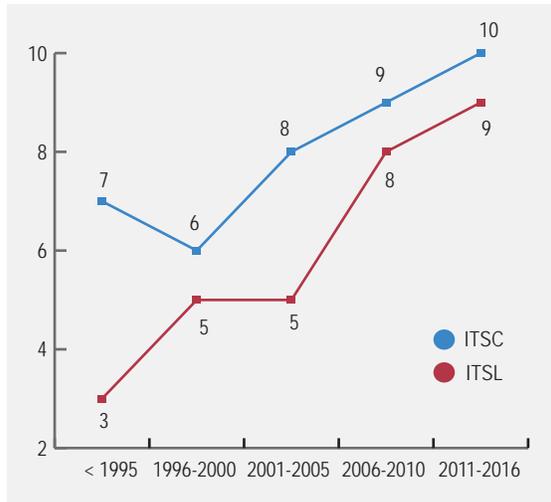


Figura 3. Estudios para ITSC e ITSL en el tiempo.

45 reacciones adversas sistémicas (tasa de reacción 0.35 % por 100 inyecciones), para una tasa de incidencia de 5.8 %. No se produjeron reacciones fatales.¹¹ Con el extracto de ácaros polimerizados, 622 pacientes tuvieron una tasa de reacción de 1.06 por 100 inyecciones, 93.1 % grados 1 y 2.¹² De acuerdo con estos tres estudios no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia o severidad de las reacciones entre estos dos extractos de ácaros modificados de inmunoterapia subcutánea (ITSC).

En Cuba, en una muestra de pacientes mayores de 18 años ($n = 100$) se reportó una incidencia de reacciones de 17 % (10 % de reacciones locales y 7 % de reacciones sistémicas), con ITSC utilizando extractos acuosos de ácaros.¹³ Esta alta frecuencia en comparación con estudios previos podría deberse al tipo de extracto (acuoso *versus* extractos modificados). Sin embargo, Sosa *et al.*¹⁴ en un estudio prospectivo abierto de 170 pacientes con ITSC de ácaros (extractos acuosos) encontraron una incidencia de 2.4 % de reacciones durante 10 meses de seguimiento y no observaron reacciones sistémicas. Puede haber diversas explicaciones para las diferencias entre los estudios cubano y mexicano: diferencias genéticas en las poblaciones, ambientales en la exposición a los ácaros o en la calidad y composición del extracto de ácaros o una combinación de factores, como lo reportan los mismos autores.

En un estudio con diseño prospectivo en Cuba, Rodríguez¹⁵ evaluó la seguridad de la inmunoterapia

sublingual (ITSL) en 138 niños entre los dos y cinco años. Observaron reacciones en 11 de 69 pacientes (15 %) que tenían diagnóstico de asma o rinitis (8.6 % leve y 7.2 % moderado), pero no especificaron el tiempo de seguimiento ni el número de reacciones por paciente o días de administración.

En otro análisis retrospectivo del mismo autor¹⁶ en una población de 34 pacientes menores de dos años que recibieron ITSL, solo se presentaron dos reacciones leves (5.8 %). Además, se reportó buena eficacia clínica, mejoría en la calidad de vida de acuerdo con algunos cuestionarios y reducción en el uso de medicamentos en el grupo de inmunoterapia, en comparación con un grupo control de 28 pacientes durante 24 meses de seguimiento, con lo que se concluyó que la ITSL es segura. En ese estudio retrospectivo no se aclaró el argumento para iniciar o detener la inmunoterapia, lo cual dificulta la evaluación de la eficacia clínica del tratamiento. La menor frecuencia de reacciones adversas en este grupo de pacientes, en comparación con el estudio de niños de dos a cinco años comentado en la misma población, sugiere que la administración temprana de ITSL podría ser una buena forma de prevenir reacciones graves, pero también podría deberse a menor relevancia clínica de la atopia. Otro hallazgo interesante fue que la frecuencia de reacciones en esas investigaciones con ITSL fue mayor que la observada con ITSC utilizando extractos modificados.

En 2002, en México, Rodríguez *et al.*¹⁷ presentaron una evaluación retrospectiva para otros extractos diferentes a los ácaros en 1149 pacientes durante un periodo de observación de cinco años. Encontraron 24 reacciones sistémicas en 20 pacientes para una proporción total de 1:2615 por inyección y 1:57 por paciente. En ese estudio se incluyeron combinaciones de diferentes extractos, 95 % de pólenes (malezas, pastos y árboles), 77 % de ácaros, 18 % de mohos y 4.5 % de cucaracha. Se observaron resultados similares en una población de pacientes < 5 años, pero no se especificó el extracto utilizado ni el momento de la evaluación.¹⁸ Estos resultados coinciden con los de otros estudios en México: Ávila *et al.*¹⁹ emplearon mezclas de extractos en una población pediátrica; reportaron 51 (2.3 %) reacciones adversas, en las cuales los ácaros del género *Dermatophagoides* fueron los alérgenos más comunes. Por su parte, Gonzales *et al.*, en un estudio retrospectivo con más de 2000 pacientes entre siete y 40 años,²⁰ no detallaron si un tipo específico de extracto se utilizaba con más frecuencia

en los pacientes con reacciones ni detallaron las proporciones de alérgenos en los extractos.

En la mayoría de las investigaciones la indicación para la IT fue asma, urticaria, rinitis o dermatitis, por lo que no fue posible evaluar si una enfermedad en particular aumentaba el riesgo de reacciones sistémicas; únicamente un artículo hizo referencia a mayor riesgo ante diagnóstico de asma.¹² Solo dos estudios describieron que a los pacientes se les indicó contactar a sus centros médicos y registraron reacciones tardías después de la IT, sin embargo, no describieron la frecuencia de estas reacciones. Uno fue el estudio de Cardona *et al.*⁷ y el otro fue el de Rodríguez *et al.*²¹ en una población de 43 pacientes tratados con ITSL (ácaros, granos de polen o cucarachas), con una mediana de edad de 11 años, todos con rinitis alérgica y 63 % con asma. Un total de siete reacciones sistémicas ocurrieron después de 23154 dosis. En este estudio, la frecuencia de reacciones sistémicas fue de 11.6 %, y todas fueron clasificadas como grado 2 (n = 6) o 3 (n = 1) en una escala de clasificación diferente a la de la WAO 2010.

En un estudio exploratorio de vigilancia de los efectos secundarios en México, Larenas *et al.*²² enviaron un cuestionario en línea sobre eventos adversos a todos los miembros del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia y el Colegio de Pedia-

tras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. Se calculó la frecuencia de eventos adversos graves y de reacciones cerca de ser mortales por año identificados por alergólogos practicantes; se notificaron 0.005 casos de eventos por año y los datos se extrapolaron para todo el país multiplicando por el total de alergólogos en México, lo que dio un total de 1.5 casos por año. La encuesta sobre eventos adversos fue devuelta por 16 % (59/359) de los miembros. De acuerdo con la información obtenida, esta frecuencia fue menor que la prevalencia presentada en otras investigaciones en México y en otros países, quizá debido al sesgo de memoria en los pacientes. Sin embargo, este estudio revela algunos aspectos interesantes sobre la diversidad de extractos utilizados en México: los de ácaros presentaron una mayor tasa de reacciones adversas, probablemente porque también son los más utilizados; no se reportaron casos fatales.

Conclusiones del comité de SLAAI sobre la seguridad

La mayoría de los estudios enfocados en la seguridad de la inmunoterapia no empleó escalas validadas, sin embargo, parece que la frecuencia de las reacciones es mayor con extractos acuosos en comparación con los extractos modificados. La frecuencia de la reacción sistémica con ITSC fue de aproximadamente 3 a 17 % y con ITSL de 1.4 % (figura 4).

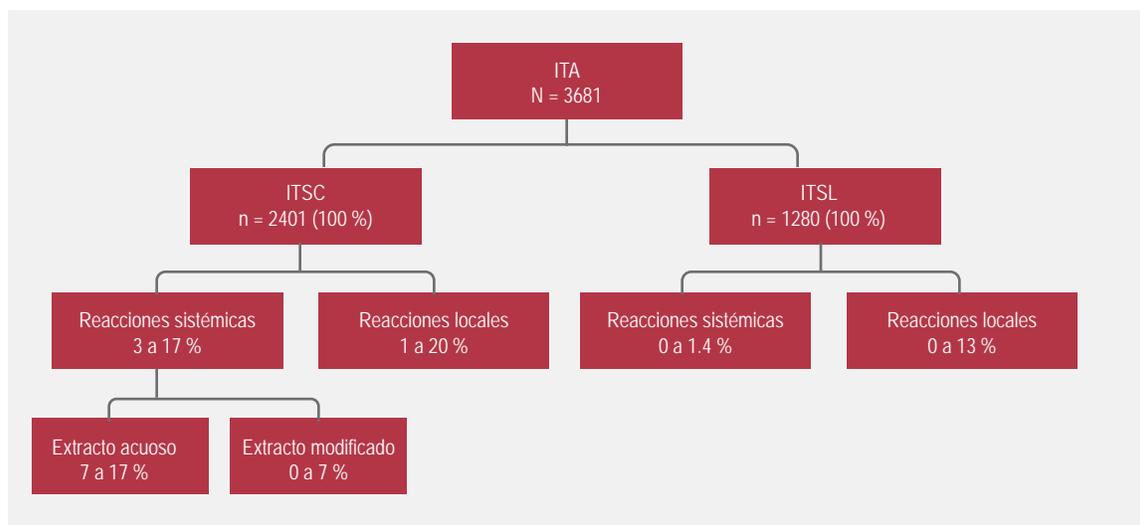


Figura 4. Reacciones locales y sistémicas por ITSC y ITSL. Las frecuencias de reacciones están representadas según el número de pacientes. Las reacciones de ITSL se clasificaron de acuerdo con la referencia en cada artículo. ITA = inmunoterapia con alérgenos, ITSC = inmunoterapia subcutánea, ITSL = inmunoterapia sublingual.

Eficacia

Tres estudios que incluyeron más de 100 pacientes (tres a 70 años) que padecían rinitis, uno realizado en México por Moncayo *et al.*,²³ otro en Colombia por Yepes *et al.*²⁴ y otro en Perú por Solari *et al.*²⁵ mostraron una mejoría significativa en la calidad de vida entre los seis y 12 meses después de la inmunoterapia con ácaros, mediante el uso de instrumentos como Kidscreen-27 y SF-36 para evaluar la calidad de vida de los pacientes.

La mayoría de las investigaciones en América Latina indicó mejoría en los diferentes parámetros de evaluación de la eficacia: evaluación subjetiva (porcentaje que depende de la patología, el tipo de extracto y de la vía de administración) (figura 5), reducción en el uso de medicamentos (entre 40 y 74 %) y reducción de los síntomas evaluados con parámetros objetivos (60 a 90 %). Estos resultados fueron independientes del tipo de extracto utilizado, pero en la mayoría fueron empleados ácaros o mezclas de ellos.

En la mayoría de los análisis de eficacia (16 de 24) se incluyeron pacientes con rinitis y asma, evidenciando y apoyando el uso de IT en niños,^{15,26,27} pero poco se ha investigado en los ancianos.¹³ En Argentina, Skire *et al.*,²⁸ en una población de 32 pacientes < 5 años con asma (16 solo con farmacoterapia y 16 con ITSC adicional a la farmacoterapia) observaron que los pacientes con IT para Der f y Der p tienen reducción más rápida en los síntomas con disminución significativa de las exacerbaciones y el uso de salbutamol y budesonida después de un año

de seguimiento. No se observaron diferencias significativas en las evaluaciones de laboratorio (IgE, hemograma). En Brasil, Baptistella E *et al.*²⁹ reclutaron a 104 pacientes de 55 años o mayores con rinitis alérgica y sensibilizados a Der p y Blo t tratados con ITSL y analizaron la respuesta a alérgenos después de un año de tratamiento; observaron que en los ancianos la ITSL fue eficiente y no tuvo efectos colaterales y que hubo mejoría en la prueba cutánea, sin embargo, no utilizaron escalas objetivas de control clínico ni realizaron comparación con un grupo más joven.

Sánchez *et al.*³⁰ compararon el efecto de ITSC a Der f y Der p durante 18 meses, entre dos grupos de pacientes con asma alérgica: mayores y menores de 14 años (34 y 30, respectivamente). Los 64 pacientes completaron el estudio. Todos los pacientes presentaron mejoría significativa de los síntomas y reducción del uso de medicamentos ($p < 0.05$), pero los pacientes menores de 14 años tuvieron menor uso de esteroides y menos exacerbaciones respiratorias ($p < 0.05$). Cuando se comparó la sensibilización (mono *versus* polisensibilización) en el análisis, el subgrupo de pacientes monosensibilizados menores de 14 años (40 %) tuvo la mejor respuesta en todos los parámetros.

La mayoría de los estudios que evaluaron la eficacia con IT se llevó a cabo con extractos de ácaros o con mezclas, pero no siempre se especificó la composición. Barrera³¹ presentó un estudio con 20 pacientes (12 con ITSC y ocho solo con farmacoterapia); midió la reactividad en pacientes con rinitis antes y después de la IT para mezcla de ácaros en

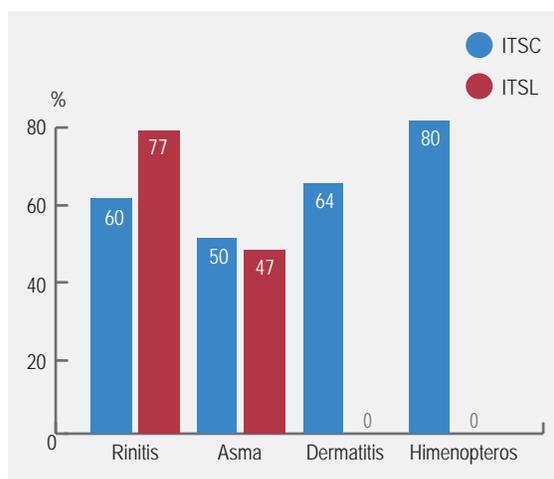


Figura 5. Eficacia de ITSL y ITSC según las manifestaciones alérgicas. Se incluyeron solamente artículos con al menos un año de seguimiento. El control de los síntomas se evaluó de diferentes formas; se presenta el porcentaje de pacientes con buen control clínico. Se incluyeron solo artículos con extractos de proteínas. Para ITSL no hubo estudios en dermatitis y alergia a himenópteros. El rango de control fue muy variable entre los estudios (rinitis ITSC 40 a 80 % y ITSL 45 a 70 %, asma ITSC 33 a 68 % y ITSL 24 a 70 %). Hubo pocos estudios de evaluación de eficacia para la dermatitis ($n = 1$) y alergia a himenópteros ($n = 2$), por lo cual no se pudo obtener la desviación estándar como se presenta para la rinitis y el asma. La media y la desviación estándar están representadas.

10 pacientes y en dos con IT para gramíneas usando pruebas de metacolina, IgE total (IgE), IgE específica, IgA, medicación y Escala Análoga Visual (EAV). Después de 12 meses no identificó diferencias significativas en los exámenes de laboratorio, pero los pacientes con ITSC presentaron mejor PC20 ($p = 0.02$), EAV ($p = 0.0004$) y reducción significativa en la medicación ($p = 0.0008$).

Como se mencionó en la sección de generalidades,³ se evaluó si el uso de extractos bacterianos mixtos de las vías respiratorias (BMVR) en los extractos de Der p podría reducir los síntomas de rinitis y las puntuaciones de medicación en cuatro grupos de estudio (Der p, Derp + BMVR, BMVR y placebo). En la prueba intraepidérmica se observó que los grupos que recibieron Der p (con o sin extracto bacteriano) tuvieron mejor respuesta clínica, sin diferencias significativas entre ellos.

En América Latina hay muy poca información accesible sobre ITSC con himenópteros; Santos *et al.*³² reportaron dos pacientes que presentaron anafilaxia a picaduras y fueron tratados con ITSL; uno tuvo una segunda picadura después de 10 meses de tratamiento y presentó buena tolerancia. En Chile se describió una serie de 10 pacientes entre los seis y 58 años de edad con reacciones anafilácticas después de picaduras de himenópteros: seis pacientes tuvieron reacciones adversas de diferente gravedad durante los protocolos de tratamiento con ITSC y buena respuesta a las medidas terapéuticas inmediatas; después de estos eventos continuaron el protocolo sin problemas. Dos pacientes tratados con vacunas de abeja sufrieron picaduras accidentales durante la fase de mantenimiento y desarrollaron solo reacciones locales,³³ indicativas de adquisición de tolerancia.

Solo hay dos investigaciones que evalúan la eficacia de la IT en pacientes con dermatitis. El primero, realizado por Sánchez, Cardona *et al.*,³⁴ se trata de un ensayo controlado con pacientes afectados por dermatitis atópica, a 31 de los cuales se les administró IT y a 29 solo farmacoterapia; el seguimiento se realizó durante 12 meses con evaluación clínica cada tres meses, periodo en el que se observó que los síntomas y la medicación se redujeron significativamente en el grupo de IT (grupo activo) después de seis meses. En el segundo, efectuado por los mismos autores, se observó aumento significativo de los niveles de IgG4 específicos a ácaros en el grupo activo, comparado con otros tres grupos. Estos cambios

en la respuesta inmunológica persistieron durante el segundo año de seguimiento.³⁵

López *et al.*,³⁶ en un estudio retrospectivo, evaluaron el impacto de la ITSC con ácaros (Der f, Der p y Blo t) en 28 pacientes con queratoconjuntivitis; observaron reducción significativa en la escala de síntomas y medicación en 71 % de los pacientes durante el primer año. A pesar de estos resultados se necesitan más investigaciones con un grupo de control para establecer si este efecto fue la evolución natural de la enfermedad o fue resultado de la IT.

También se han explorado las vías para la IT conjuntival y nasal; Núñez *et al.*,³⁷ en un ensayo doble ciego placebo controlado con 12 pacientes por grupo, observaron que la inmunoterapia local conjuntival (ITLC) con Der p fue un tratamiento alternativo eficaz de la conjuntivitis alérgica. La respuesta clínica se evaluó con la prueba de provocación conjuntival después de seis meses de seguimiento, en la cual los pacientes con IT tuvieron mejor tolerancia que los pacientes sin IT. Para evaluar la eficacia de la inmunoterapia nasal tópica (ITNT), Medeiros *et al.*³⁸ seleccionaron 40 pacientes con rinitis alérgica perenne leve o moderada para un estudio aleatorizado doble ciego por un año. El grupo I ($n = 20$) fue tratado con ITSL de extractos de ácaros y placebo con ITNT y el grupo II ($n = 20$) con placebo para la ITSL y extractos de alérgenos de ácaros como ITNT. Se realizaron ocho evaluaciones durante el tiempo de seguimiento para determinar la gravedad de la rinitis, el consumo de medicamentos y anomalías de la mucosa nasal. Se utilizaron muestras de suero de 22 sujetos antes y después de la IT para determinar anticuerpos IgE e IgG4 contra Der p, sin encontrar diferencias. Veinticinco sujetos continuaron hasta el final del estudio (grupo I [$n = 11$] y grupo II [$n = 14$]). Hubo reducción significativa en la severidad de la rinitis y el consumo de medicamentos antes y después del tratamiento en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos. Además, hubo reducción significativa en las anomalías de la mucosa nasal antes y después del tratamiento en pacientes del grupo I. No se identificaron cambios en los niveles de anticuerpos IgE o IgG4 para Der p antes ni después de la IT en ambos grupos.

Conclusiones del comité de SLAAI sobre la eficacia
Hay numerosos estudios que demuestran una buena respuesta clínica de la inmunoterapia en el asma y la

rinitis, sin embargo, la mayoría es de naturaleza abierta, además, existe poca información sobre la eficacia de la inmunoterapia en otras enfermedades alérgicas.

Estudios experimentales de IT en América Latina

Los estudios experimentales sobre inmunoterapia en América Latina se han enfocado en los biomarcadores que pueden predecir el efecto clínico de la inmunoterapia, los mecanismos de acción y la potencia de los extractos disponibles comercialmente.^{39,40} Han sido analizados los cambios inmunológicos de la inmunoterapia con extractos de ácaros. Los biomarcadores evaluados son el recuento de células, IgE total, IgE específica e IgG4, para enfermedades respiratorias; los cambios durante el tiempo de estos biomarcadores en el asma y la rinitis tienen resultados diferentes. Algunos estudios no han identificado diferencias significativas según los resultados de laboratorio; Skire *et al.* no registraron cambios después de 12 meses en el recuento celular e IgE total;²⁸ Barrera³¹ reportó que no existieron diferencias significativas en los exámenes de laboratorio para IgE total, IgE específica, IgA, después de 12 meses con ITSC para ácaros y gramíneas en pacientes con rinitis; sin embargo, en ambas investigaciones, los pacientes presentaron reducción significativa en la medicación y los pacientes con ITSC tuvieron mejor PC20 en los resultados de la prueba con metacolina ($p = 0.02$).³¹

En otro análisis realizado en Brasil,³ los niveles séricos de IgE, IgG4 e IgG1 a los alérgenos Der p, Der p 1 y Der p 2 fueron evaluados antes y después de un año de tratamiento. Se encontró que la ITSC con extracto de Der p reduce los niveles de IgE a Der p 2, mientras que los extractos bacterianos disminuyen los niveles de IgE del extracto completo de Der p. Los grupos que recibieron Der p tuvieron mayores niveles de IgG1 e IgG4 para Der p y Der p 1 después de un año de tratamiento. Estas variaciones en los resultados podrían tener diferentes explicaciones; la IT modula los principales alérgenos presentes en el extracto, que habitualmente son los que inducen la respuesta fuerte Th2 en los pacientes, por lo que disminuye la IgE específica (pero no la IgE total), mientras que el extracto bacteriano puede inducir una respuesta Th1 que reduce las señales de Th2, con reducción de la IgE total, pero sin producción modificada de IgE específica, porque tiene mayor respuesta inflamatoria por el linfocito B.

Siman *et al.*⁴¹ identificaron proteínas IgG que pueden bloquear la actividad de la IgE específica a péptidos de Der p que se produjeron después de la inmunoterapia por pacientes con rinitis. Velázquez *et al.*⁴² compararon en tres grupos (con o sin ITSC y control) los niveles de IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IgG4 e interferón gamma. Antes de la IT, los niveles de las citocinas eran mayores en ambos grupos con rinitis en comparación con el grupo sano, hubo reducción de IL-5 en el grupo con ITSC en comparación con los pacientes que no recibieron IT. La disminución de citocinas en la respuesta Th2 podría explicar por qué algunos pacientes sin reducción de la IgE específica presentaron un cambio clínico significativo.

Por otro lado, Sánchez y Cardona observaron en pacientes con dermatitis que la ITSC para los ácaros había incrementado la IgG4,^{34,35} que puede ser un mecanismo en la mejoría de la respuesta clínica observada en este grupo, pero también después de 12 meses notaron que la prueba de activación de basófilos fue menos reactiva en pacientes con IT que en pacientes sin IT.³⁵ No se observó cambio significativo en la IgE total o específica a los ácaros, pero hubo tendencia a la reducción en los pacientes con ITSC en comparación con el grupo control.³⁴

Algunos estudios han sugerido que la inmunoterapia con ácaros podría ser un factor de riesgo para la sensibilización al camarón y otros sugieren que tal vez podría contribuir a la alergia al camarón, lo que resulta un problema crítico en América Latina, donde la mayoría de los pacientes están sensibilizados a ácaros y gran parte de la población vive cerca del mar.

En 2012, Sánchez y Cardona³⁴ encontraron tres pacientes capaces de producir IgE a camarón después de un año con IT en 29 pacientes con dermatitis. Uno negó consumo previo, sin embargo, la provocación oral fue negativa en los tres pacientes. Yang Ariana *et al.*⁴³ determinaron cambios en la respuesta clínica e inmunológica al camarón después de la inmunoterapia con Der p en 35 sujetos alérgicos. En todos se evaluó la reactividad clínica al camarón mediante la provocación oral y la medición de IgE; 10 pacientes fueron asignados al grupo de control y 25 fueron sometidos a ITSC para Der p, 10 fueron positivos para camarón en pruebas cutáneas y siete reportaron pruebas de provocaciones positivas (cinco con IgE específica para tropomiosina de camarón). En el grupo de pacientes sometidos a IT

después de un año, los autores observaron disminución de la reactividad en las pruebas cutáneas y los niveles de IgE específicos para Der p y camarón, pero no identificaron cambios en la prueba de provocación a camarones después de la IT ni en la IgE a tropomiosina de camarón. Un estudio³⁴ sugiere que la IT con ácaros podría sensibilizar a los pacientes a los camarones, pero el impacto clínico de esta sensibilización no está claro.

Se han realizado algunos análisis con inmunoterapia alimentaria en América Latina. Castro *et al.*⁴⁴ describieron cinco pacientes con alergia a la mandioca (yuca) e identificaron Man e5 como un alérgeno importante. Una paciente tratada con IT oral para mandioca después de dos años se mantuvo asintomática a pesar de consumir yuca sin restricciones. En Argentina, Mouchián *et al.*⁴⁵ evaluaron el cambio de IgE/IgG después de tres años de IT con alérgenos de *Lolium perenne* en 30 pacientes con pruebas cutáneas positivas. Observaron menor expresión de IgE específica a los péptidos 33 y 38 de *Lolium perenne* en pacientes con ITSC por rinitis y aumento de IgG sin valores significativos. Esta investigación indicó que no todos los péptidos son clínicamente o inmunológicamente significativos.

Fonseca *et al.*⁴⁶ estudiaron la participación de la respuesta innata, en particular el papel de la proteína adaptadora MyD88 y de la proteína de superficie Fas, al igual que el de las moléculas como las proteínas de choque térmico (HSP65, *heat shock proteins*), oligodeoxinucleótidos (CpG) y cultivo de proteínas filtradas (CFP, *culture filtrate proteins*) en la efectividad de la inmunoterapia. Estas moléculas podrían ser empleadas como adyuvantes para la IT, ya que mediante distintas vías ADN-HSP65 y CpG/CFP regulan negativamente la inflamación de las vías respiratorias inducida por ácaros del polvo casero en los individuos alérgicos, lo que implica señales a través de las moléculas MyD88 y Fgas, proporcionando nuevas perspectivas sobre los mecanismos de inmunoterapia sin alérgenos.

La urticaria alérgica a látex (*Hevea brasiliensis*) es una reacción mediada por IgE a las proteínas del látex. Cuando la exposición al guante de látex es un importante agente sensibilizante, *Hev b 5* es uno de los principales alérgenos. Las células dendríticas (CeID), las principales células presentadoras de antígeno, moduladas con agentes farmacológicos pueden restaurar la tolerancia en varios modelos experimen-

tales, incluyendo la alergia. Escobar *et al.*⁴⁷ generaron CeID con propiedades tolerogénicas de pacientes alérgicos al látex y evaluaron su capacidad para modular respuestas a alérgenos específicos de células T y B. Demostraron que las CeID tratadas con dexametasona (dxCeID) se diferencian en un subconjunto de CeID, caracterizado por baja expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II y las moléculas coestimuladoras CD40, CD80, CD86 y CD83. En comparación con las CeID maduras con lipopolisacáridos (LPS), las dxCeID secretaron una IL-12 más baja y una IL-10 aumentada después de la activación de CD40L e indujeron menor proliferación de células T aloantigénicas. Escobar *et al.* también mostraron que las dxCeID tratadas con el péptido de epítipo de células T *Hev b 5* dominante (*Hev b 546-65*) inhibieron la proliferación de líneas de células T específicas de *Hev b 5* y la producción de IgE específica de *Hev b 5*. Adicionalmente, las dxCeID indujeron una subpoblación de células T reguladoras productoras de IL-10 que suprimieron la proliferación de células T estimuladas con *Hev b 5*. Este estudio indicó que las dxCeID generadas a partir de pacientes alérgicos a látex podrían modular la respuesta alérgica y la producción de IgE por medio de las células T específicas, lo que apoya su uso potencial en la inmunoterapia con el alérgeno específico.

También se ha estudiado el cambio inmunológico después de la administración oral de alérgenos. Smaldine *et al.*⁴⁸ demostraron en ratones que la administración oral de proteínas de la leche antes o después de la sensibilización controlaba la respuesta inmune Th2 mediante la inducción de producción de IL-10 y TGF- β por los linfocitos T reguladores de la mucosa que inhibían los síntomas de hipersensibilidad. Sato *et al.*⁴⁹ observaron resultados similares con extractos de ácaros después de la administración oral en un modelo murido; la alimentación con extracto de ácaros del polvo a ratones sensibilizados reguló el desarrollo de hipersensibilidad, mediante la inhibición de la respuesta Th2.

Conclusiones del comité SLAAI sobre estudios experimentales

Está creciendo el número de estudios experimentales de inmunoterapia a ácaros y granos de polen en América Latina; son interesantes los resultados sobre el mecanismo de acción de la inmunoterapia y la fisiopatología de las enfermedades alérgicas.

Adherencia

Dos investigaciones evaluaron la adherencia de la inmunoterapia en América Latina; Ruiz *et al.*⁵⁰ estudiaron la adherencia al ITSC en 247 pacientes con rinitis, asma, dermatitis y urticaria. Después de 18 meses, 152 pacientes (63 %) continuaron con inmunoterapia y 37 % la abandonaron. Sánchez⁵¹ evaluó la adherencia a la ITSC (n = 204) y ITSL (n = 103) con extracto de ácaros (Der f, Der p y Blo t) en pacientes de tres a 53 años de edad con rinitis, asma y dermatitis. Los pacientes que consultaron el servicio de alergia se dividieron en dos grupos: si eligieron la vía de administración de inmunoterapia se seleccionaron para el grupo activo; si el médico fue quien decidió, fueron seleccionados para el grupo control. Todos los pacientes tenían que asistir al servicio de alergología mensualmente para el control. Antes de la primera aplicación de la inmunoterapia, todos los pacientes recibieron una charla educativa sobre los beneficios y riesgos del tratamiento. Los pacientes del grupo activo recibieron una reunión adicional, para conocer las diferencias entre las vías de administración subcutánea y sublingual y así elegir la más adecuada según sus características personales. A los seis meses de seguimiento, 46 pacientes se retiraron de la inmunoterapia, 11 % del grupo activo y 21 % del grupo control (p = 0.02). En el grupo activo no se observó diferencia estadísticamente significativa en la adherencia entre los que preferían la inmunoterapia subcutánea o sublingual. Sin embargo, en el grupo control, la disminución de los pacientes que recibían ITSL fue significativamente mayor que los que recibían ITSC (p = 0.05). Las charlas educativas, el seguimiento estricto y la consideración de las preferencias personales de los pacientes podrían mejorar la adherencia a la inmunoterapia con alérgenos.

Conclusiones del comité de SLAAI sobre adherencia

Hay poca información sobre la adherencia a la IT en América Latina. Sin embargo, parece que en esta región existen los mismos problemas que se han reportado en Europa y Estados Unidos, con alta tasa de abandono.

Costo-efectividad

Gallardo *et al.*⁵² evaluaron los costos del tratamiento del asma con ITSC en 56 pacientes (sin especificar el extracto alérgico), en relación con las citas mé-

dicas, urgencias, hospitalizaciones, medicamentos y tratamientos; concluyeron que son gastos significativos en la economía familiar. Sánchez *et al.*⁵³ recientemente evaluó la eficacia y el costo de la ITSC entre los pacientes con asma, rinitis y dermatitis en comparación con un grupo control. Observaron que al inicio del tratamiento la ITSC representa una parte importante del costo del tratamiento, aproximadamente 30 %, pero durante el seguimiento los pacientes con ITSC tuvieron una reducción significativa en la farmacoterapia secundaria a un mejor control de los síntomas. Después de 12 meses, el costo del tratamiento con IT fue similar en el grupo activo y en el grupo control, y en pacientes con asma fue incluso más económico que solo la farmacoterapia.

Conclusiones del comité de SLAAI sobre costo-efectividad

Solo dos estudios evaluaron información sobre costo y efectividad para IT en América Latina, sin embargo, los estudios en las diferentes poblaciones reportaron el efecto de los costos del tratamiento en la economía familiar y una importante reducción en los costos directos e indirectos para los pacientes con asma y el sistema de salud.

Consideraciones particulares y resumen de la IT en América Latina

La frecuencia de las enfermedades alérgicas en América Latina está creciendo, las principales fuentes en los países tropicales y subtropicales son los ácaros, como se demostró en la ciudad de Medellín en 2012.⁵⁴ Sin embargo, hay otros factores como la genética, la dieta, la obesidad, los contaminantes, los microorganismos ambientales y el estrés psicosocial, que pueden estar relacionados.⁵⁵

Si bien hay grandes desafíos para el futuro de la IT en América Latina, los estudios de ITSC y ITSL están aumentando, como se puede apreciar en la figura 3, aun cuando la mayoría de ellos son retrospectivos y algunos con sesgo de diseño. Por ese motivo se requieren más trabajos prospectivos en los que se utilicen escalas validadas internacionalmente para la evaluación clínica. La heterogeneidad de los extractos, los protocolos de aplicación y las indicaciones hacen difícil hacer una comparación objetiva entre los diferentes países. Son necesarios estudios multicéntricos en toda América Latina para evaluar el impacto de las condiciones geográficas, las carac-

terísticas de la población en IT y para seleccionar protocolos uniformes.

No obstante, incluso con las limitaciones mencionadas, diferentes investigaciones sobre seguridad y eficacia demostraron que la IT podría ser útil para controlar los síntomas y reducir la farmacoterapia, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Ningún estudio encontrado en la presente revisión registró casos fatales con IT, tal vez debido a que su administración está bajo supervisión en los centros de alergia y las crisis pueden ser tratadas inmediatamente. Los estudios experimentales podrían ayu-

dar a seleccionar la mejor IT para cada paciente de acuerdo con las enfermedades y características particulares.

Agradecimientos

A Manuela Tejada Giraldo por la edición del manuscrito.

Financiamiento

Este estudio fue financiado por los autores. No se recibió ningún tipo de financiación o contribución de entidad pública o privada para su desarrollo.

Referencias

1. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
2. Rincón-Pérez C, Velarde-Domínguez T. Eficacia de la inmunoterapia para el tratamiento de la urticaria crónica (hiposensibilización rápida). *Rev Sanid Milit Mex*. 2001;55(5):190-193. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2001/sm015d.pdf>
3. Guimarães-Junqueira-De-Queirós M, Oliveira-Silva DA, Alves R, Fukuhara-Chiba H, Soares-De-Amaral VB, De-Almeida KC, et al. Mite-specific immunotherapy using allergen and/or bacterial extracts in atopic patients in Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(2):84-92. Disponible en: <http://www.jiaci.org/summary/vol18-issue2-num316>
4. Queirós MG, Silva DA, Siman IL, Ynoue LH, Araújo NS, Pereira FL, et al. Modulation of mucosal/systemic antibody response after sublingual immunotherapy in mite-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(8):752-761. DOI: 10.1111/pai.12163
5. Soggi M, Slullitel P, Cortigiani L. 158 efficacy of immunotherapy with an oral bacterial lysate and vitamin C in the primary prevention of acute respiratory tract infections in children. *World Allergy Organ J*. 2012;5(Suppl 2):S69. DOI: 10.1097/01.WOX.0000411915.12461.d7
6. Baena-Cagnani CE, Larenas-Linnemann D, Gómez M, Díaz SG, Solé D, Borges MS, et al. Allergy training and immunotherapy in Latin America: Results of a regional overview. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(5):415-419. DOI: 10.1016/j.anai.2013.08.011
7. Cardona R, Lopez E, Beltrán J, Sánchez J. Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush buildup. A retrospective study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(2):90-95. DOI: 10.1016/j.aller.2012.07.005
8. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569-574. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.060
9. Santos N, Pereira AM, Silva R, Torres-Da-Costa J, Plácido JL. Characterisation of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy with airborne allergens and classification according to WAO 2010. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(1):25-31. DOI: 10.1016/j.aller.2013.10.006
10. Cardona-Villa R, Chinchilla-Mejía C, Ramirez-Giraldo R, Olivares-Gómez MMO, Calvo V, Maspero J. Poster 2010: A study assessing the safety and efficacy of subcutaneous immunotherapy with a dust mite vaccine with the adjuvant L-tyrosine in a highly sensitized population in a Latin-American city. *World Allergy Organ J*. 2014;7(Suppl 1):P22. DOI: 10.1186/1939-4551-7-S1-P22
11. Molina-Sáenz MM, Villa-Arango AM, Cardona-Villa R. Safety of subcutaneous immunotherapy with tyrosine-adsorbed house dust mite extracts in patients with allergic disease. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(1):52-65. DOI: 10.29262/ram.v64i1.233

12. Castelblanco-Arango I, Gómez-Pineda PA, Cardona-Villa R. Determinación de la seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extractos polimerizados de dermatophagoides farinae, dermatophagoides pteronyssinus y blomia tropicalis administrada en pacientes con enfermedad alérgica. *Med Lab.* 2016;22(7):365-380. Disponible en: <http://www.edimeco.com/phocadownloadpap/2016/Resumen%20Inmunoterapia.pdf>
13. Morales-Menéndez M, Fernández-Pérez R, Morales-Menéndez M, Pérez-Fabelo M. Comportamiento del tratamiento con vacunas antialérgicas en pacientes alérgicos. *AMC.* 2010;14(3):1-15. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v14n3/amc030310.pdf>
14. Sosa-Jiménez G, López-García A, Galindo-García JA, Paz-Martínez D, Carrillo-Tamez R, Papaqui-Tapia S. Incidence of adverse reactions to immunotherapy in allergic patients at Puebla University Hospital. *Rev Alerg Mex.* 1998;45(6):147-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v14n3/amc030310.pdf>
15. Rodríguez-Santos O. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma in 2-5 year-old children sensitized to mites. *Rev Alerg Mex.* 2008;55(2):71-75.
16. Rodríguez-Santos O, Reyes-Almaguer M. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños de 6 a 24 meses de edad con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos. *Vaccimonitor.* 2015;24(2):86-92. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2015000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
17. Rodríguez N, Ambriz M, Pizarro U. Reacciones sistémicas no fatales por inmunoterapia y pruebas cutáneas. *Rev Alerg Mex.* 2002;49(3):69-73.
18. Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno MJ. Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years. *Rev Alerg Mex.* 2006;53(2):47-51.
19. Avila-Castañón L, Lerma-Ortiz L, Velázquez-Armenta Y, De Río-Navarro BE, Sienna-Monge JJ. Adverse reactions to immunotherapy in pediatric patients. *Rev Alerg Mex.* 2003;50(5):182-186.
20. González-Díaz SN, De la Rosa-López JH, Arias-Cruz A, Macías-Weinmann A, Herrera-Castro D, Rodríguez-Ortiz P, et al. Related systemic reactions to allergen immunotherapy in Monterrey, Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(2):79-86.
21. Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno M, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(3):304-310.
22. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Becerril M. Adverse reactions to skin tests and immunotherapy in the practice of Mexican allergologists. *Rev Alerg Mex.* 2008;55(2):62-70.
23. Moncayo-Coello CV, Rosas-Vargas MA, Del Río-Navarro BE, Lerma-Ortiz L, Velázquez-Armenta Y, Sienna-Monge JJ. Quality of life in children with allergic rhinitis before and after being treated with specific immunotherapy (cases and controls). *Rev Alerg Mex.* 2003;50(5):170-175.
24. Yepes-Núñez JJ, Gómez C, Espinoza Y, Cardona R. The impact of subcutaneous immunotherapy with dermatophagoides farinae and dermatophagoides pteronyssinus on the quality of life of patients with allergic rhinitis and asthma. *Biomedica.* 2014;34(2):282-290.
25. Solari JE, Loo J, Felices A, Casas J. Immunotherapy for patients with persistent allergic rhinitis unsatisfied with free chronic pharmacotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34(3):102-106.
26. Rodríguez-Santos O. Sublingual immunotherapy with allergenic extract of dermatophagoides pteronyssinus in asthmatic children. *Rev Alerg Mex.* 2004;51(5):177-180.
27. Rodríguez-Medina R, López-Durán JL, Gasca-Bauza MR, Cortéz-González E, Zamora-Limón E. Effect of immunotherapy with allergens in asthmatic children with integral treatment. *Rev Alerg Mex.* 2000;47(5):162-165.
28. Skrie V. Inmunoterapia con alergenos en niños menores de 5 años con asma bronquial. Doctoral Thesis, National University of Cordoba, Faculty of Medical Sciences. 2009.
29. Baptistella E, Maniglia S, Malucelli DA, Rispoli D, Pruner-DeSilva T, Tsuru FM, et al. Allergen-specific immunotherapy in patients 55 years and older: Results and review of literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2013;17(4):375-379. DOI: 10.1055/s-0033-1353138

30. Sánchez J, Restrepo M., Díez S, Cardona R. Comparación del efecto clínico de la inmunoterapia en pacientes con asma alérgica según la edad y el patrón de sensibilización. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2014;23(1):77-85.
31. Barrera T. Efectos de la Inmunoterapia sobre la hiperreactividad bronquial de pacientes con rinitis alérgica. Tesis de doctorado, Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas. 2009.
32. Santos S, Chaves-Loureiro C, Lemos S, Pinheiro JA. Alergia a veneno de himenópteros na criança. *Scientia Medica (Porto Alegre).* 2012;22(4):203-207.
33. Guzmán MA, Salinas LJ, Toche PP, Marinovic MMA, Gallardo OAM. Immunotherapy against hymenoptera venom: Report of ten patients. *Rev Med Chil.* 2007;135(12):1566-1571. DOI: S0034-98872007001200010
34. Sánchez-Caraballo JM, Cardona-Villa R. Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: Randomized controlled trial. *ISRN Allergy.* 2012;2012:183983. DOI: 10.5402/2012/183983
35. Sánchez J, Cardona R. Effect of immunotherapy on basophil activation induced by allergens in patients with atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):168-177.
36. López-Piedrahita E, Sánchez-Caraballo JM, Ramírez-Girado RH, Cardona-Villa R. Effectiveness of allergen immunotherapy in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Rev Alerg Mex.* 2013;60(1):11-16.
37. Núñez JA, Cuesta U. Local conjunctival immunotherapy: The effect of dermatophagoides pteronyssinus local conjunctival immunotherapy on conjunctival provocation test in patients with allergic conjunctivitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2000;28(6):301-306.
38. Medeiros M, Lyra A, Santos H, Mendes C, Almeida K, Silva D. Eficácia clínica da imunoterapia nasal comparada com imunoterapia sublingual em pacientes com rinite alérgica. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2009;32(1):13-17.
39. Zavadniak AF, Rosário-Filho NA, Arruda LK, Morato-Castro FF, Solé D, Aun WT, et al. Verificação da potência de extratos alergênicos comerciais de dermatophagoides pteronyssinus para imunoterapia. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2004;27(2):46-54. Disponible en: <http://www.asbai.org.br/revistas/vol272/verificacao.pdf>
40. Rosas-Alvarado A, López-López JR. Basis to modify the immunotherapy regimen at the Allergy Service, General Hospital of Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2010;57(4):107-111.
41. Siman IL, De-Aquino LM, Ynoue LH, Miranda JS, Pajuaba AC, Cunha-Júnior JP, et al. Allergen-specific IgG antibodies purified from mite-allergic patients sera block the IgE recognition of dermatophagoides pteronyssinus antigens: An in vitro study. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:657424. DOI: 10.1155/2013/657424
42. Velázquez BL, Segura DL, Barbosa DE, Vázquez MI, Tapia JG, Altamirano SC, et al. Determination of interleukins and IgG4 in patients with allergic rhinitis with and without immunotherapy. *Rev Alerg Mex.* 2004;51(4):139-144.
43. Yang AC, Arruda LK, Santos ABR, Barbosa MCR, Chapman MD, Castro K, et al. Cross-reactivity Between Mite And Shrimp: The Effect Of Immunotherapy With Dust Mite Extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;125(2):AB35. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.168
44. Almeida-Castro R, Santos-Souza K, Yang A, Fernandes-Morato-Castro F, Galvão CES, Mari A, et al. New manioc allergens and successful oral immunotherapy in a Brazilian allergic patient. *World Allergy Organ J.* 2015;8(Suppl 1):A181. DOI: 10.1186/1939-4551-8-S1-A181
45. Mouchián D, Albónico J, Potenza M, Bignone M, Rodríguez S, Irañeta S. Utilidad de los péptidos 33 y 38 de *Lolium perenne* en la inmunoterapia de la rinitis polínica. *Rev Asoc Med Argent.* 2014;127(1):8-19.
46. Fonseca DM, Wowk PF, Paula MO, Gembre AF, Baruffi MD, Fermio ML, et al. Requirement of MyD88 and Fas pathways for the efficacy of allergen-free immunotherapy. *Allergy.* 2015;70(3):275-284. DOI: 10.1111/all.12555
47. Escobar A, Aguirre A, Guzmán MA, González R, Catalán D, Acuña-Castillo C, et al. Tolerogenic dendritic cells derived from donors with natural rubber latex allergy modulate allergen-specific T-cell responses and IgE production. *PLoS One.* 2014;9(1):e85930. DOI: 10.1371/journal.pone.0085930

48. Smaldini PL, Orsini-Delgado ML, Fossati CA, Docena GH. Orally-induced intestinal CD4+ CD25+ FoxP3+ Treg controlled undesired responses towards oral antigens and effectively dampened food allergic reactions. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141116. DOI: 10.1371/journal.pone.0141116
49. Sato MN, Carvalho AF, Silva AO, Maclel M, Fusaro AE, Duarte AJ. Low dose of orally administered antigen down-regulates the T helper type 2-response in a murine model of dust mite hypersensitivity. *Immunology*. 1999;98(3):338-344. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1999.00869.x
50. Ruiz FJ, Jiménez A, Cocoltzi J, Durán E. Compliance with and abandonment of immunotherapy. *Rev Alerg Mex*. 1997;44(2):42-44.
51. Sánchez J. Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: subcutaneous or sublingual. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):436-441. DOI: 10.1016/j.aller.2014.04.011
52. Gallardo-Martínez G, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Galindo-Rodríguez G. Costs due to asthma medical care in a group of children from northeastern Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2007;54(3):82-85.
53. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Economic consequences in real life of allergen immunotherapy in asthma, rhinitis and dermatitis. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(4):323-333. DOI: 10.29262/ram.v63i4.238
54. Sanchez-Caraballo J, Diez-Zuluaga S, Cardona-Villa R. Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. *Rev Alerg Mex*. 2012;59(3):139-147.
55. Forno E, Gogna M, Cepeda A, Yañez A, Solé D, Cooper, et al. Asthma in Latin America. *Thorax*. 2015;70(9):898-905. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207199

Intradermal immunotherapy with low-dose house dust mite allergens: a proof-of-concept study

Inmunoterapia intradérmica con alérgenos de ácaros a bajas dosis en pacientes con rinitis alérgica: un estudio conceptual

Alberto Vieira-Hernández,¹ Arnaldo Capriles-Hulett,^{2,3,4} Mario Sánchez-Borges,^{3,5} Fabiola Fabiano,⁶ Carlos Albarrán-Barrios⁷

Abstract

Background: High-dose aqueous subcutaneous immunotherapy is a validated and effective administration route for house dust mite and pollen allergens.

Objective: A proof-of-concept study using intradermal immunotherapy (IDIT) with low-dose house dust mite allergens (*Dermatophagoides pteronyssinus*/*Dermatophagoides farinae* [Dp/Df] and *Blomia tropicalis* [Bt]) was carried out in children with allergic rhinitis symptomatic upon exposure to house dust.

Methods: Eight immunotherapy-naïve patients with positive prick skin tests and specific serum IgE to a Dp/Df mixture and to Bt were weekly administered 0.05 mL of an IDIT consisting of a phenolyzed albumin-saline preparation containing low-dose dust mites (8.3 AU [5 ng] of Dp/Df and 2.5 DBU of Bt), for 3 months. Nasal (Total Nasal Symptom Score) and facial symptoms (Visual Analog Scale) were recorded 2 weeks prior to treatment and once weekly during its course. Serial dilutions skin prick tests (1/100-1/1.000.000) and serum allergen-specific IgG4 determinations were performed at baseline and at treatment conclusion.

Results: Values on the scales suggested clinical improvement. There was a significant decrease in serial dilutions skin prick tests' wheal diameters, as well as an increase in serum IgG4 values at treatment completion. IDIT was well tolerated.

Conclusion: If the present results are confirmed by further studies, allergen-specific immunotherapy wider use could be promoted.

Keywords: Allergic rhinitis; *Blomia tropicalis*; *Dermatophagoides farinae*; *Dermatophagoides pteronyssinus*; Intradermal immunotherapy; House dust mites

How to cite this article: Vieira-Hernández A, Capriles-Hulett A, Sánchez-Borges M, Fabiano F, Albarrán-Barrios C. Inmunoterapia intradérmica con alérgenos de ácaros a bajas dosis en pacientes con rinitis alérgica: un estudio conceptual. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):41-51

ORCID

Alberto Vieira-Hernández, 0000-0001-5326-7786; Arnaldo Capriles-Hulett, 0000-0002-9855-5391; Mario Sánchez-Borges, 0000-0002-9308-6418; Fabiola Fabiano, 0000-0001-7049-7663; Carlos Albarrán-Barrios, 0000-0002-5919-5952

¹Hospital Municipal de Caraballeda, Maiquetía, Venezuela

²Hospital San Juan de Dios, Caracas, Venezuela

³Clínica El Ávila, Caracas, Venezuela

⁴Centro Médico de Caracas, Caracas, Venezuela

⁵Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela

⁶Laboratorio Torre Caracas, Caracas, Venezuela

⁷Clínica Adventista, Barquisimeto, Venezuela

Correspondence: Arnaldo Capriles-Hulett.

arnaldocapriles@gmail.com

Received: 2017-10-11

Accepted: 2017-11-21

DOI: 10.29262/ram.v65i1.322



Resumen

Antecedentes: La inmunoterapia subcutánea acuosa a altas dosis es una ruta validada y efectiva de administración de alérgenos para el ácaro del polvo doméstico y alergias al polen.

Objetivos: Estudio de definición conceptual empleando inmunoterapia intradérmica (ITID) con alérgenos de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*/*Dermatophagoides farinae* [Dp/Df] y *Blomia tropicalis* [Bt]) a bajas dosis; se llevó a cabo en niños con rinitis alérgica sintomáticos a la exposición de polvo de casa.

Métodos: A ocho pacientes sin uso previo de inmunoterapia, con pruebas de punción cutánea positivas e IgE sérica específica a una mezcla de Dp/Df y Bt, se les administraron por tres meses 0.05 mL de ITID semanalmente, provenientes de una preparación fenolizada albúmino-salina y contentiva de bajas dosis de ácaros (8.3 AU = 5 ng de Dp/Df y 2.5 DBU de Bt). Los síntomas nasales (Total Nasal Symptom Score) y los faciales (Escala Análoga Visual) fueron registrados dos semanas antes del tratamiento y en el transcurso una vez a la semana. Al comienzo y al final se realizaron pruebas cutáneas diluidas y seriadas (1/100-1/1.000.000) y determinaciones de IgG4 en el suero para los alérgenos.

Resultados: Los valores de las escalas sugirieron mejoría clínica. Existió disminución significativa de los diámetros de las pápulas de las pruebas diluidas y seriadas, así como aumento de los valores de la IgG4 sérica al final del tratamiento. La ITID fue bien tolerada.

Conclusión: Si estudios posteriores confirman los presentes hallazgos, se podría promover una mayor utilización de la inmunoterapia alérgeno-específica.

Palabras clave: Rinitis alérgica; *Blomia tropicalis*; *Dermatophagoides farinae*; *Dermatophagoides pteronyssinus*; Inmunoterapia intradérmica; Ácaros

Abbreviations and acronyms

AIT, allergen immunotherapy

AR, allergic rhinitis

DCs, dendritic cells

fVAS, Faces Visual Analog Scale

HDM, house dust mite

IDIT, intradermal immunotherapy

SCIT, subcutaneous immunotherapy

SLIT, sublingual immunotherapy

TNSS, Total Nasal Symptom Score

Background

Allergen immunotherapy (AIT) is a more than a century old therapeutic technique^{1,2} involving the administration of increasing concentrations of allergenic extracts. It has been shown to reduce symptoms and medication usage while improving patient's quality of life.^{3,4} A well-known unique feature of AIT is the modification of the natural course of allergic diseases, inducing sustained long-term effects persisting years beyond treatment discontinuation.^{2,3,5} In tropical/subtropical areas of the world with high levels of relative humidity all year round, domestic mites are main sources of sensitization;^{6,7,8,9,10,11} perennial symptoms prevail and pollinosis, for the most part, is a non-relevant clinical issue.^{9,10}

High dose aqueous subcutaneous immunotherapy (SCIT) is a validated and effective route of al-

lergen administration for the house dust mite (HDM) as for pollen allergies.^{12,13,14} For HDM, 7 µg of major allergens per maintenance subcutaneous injection of 0.5 mL is considered an effective high dose;¹² general agreement exists, however, around the clinical ineffectiveness of very low allergen dosing.^{15,16} Injection allergen treatments (SCIT) require a build-up phase, a demand for frequent injections and risk of systemic reactions/anaphylaxis. Other routes of administration have been developed,¹⁷ like the sublingual route (SLIT), to circumvent some of above inconveniences, particularly in children; however, when the issue of compliance has been addressed, it appears that SLIT is not favored over injected SCIT.¹⁸

The intradermal injection route,¹⁹ may offer the possibility of using lower allergen dosing while

maintaining clinical efficacy. Successful intradermal immunotherapy (IDIT) approaches with aqueous extracts for grass pollen allergies^{20,21,22,23} and for bullous reactions from mosquito bites, have been reported.^{23,24} However, later findings from a grass pollen allergy intradermal immunotherapy (IDIT) study have raised significant controversies around its efficacy.²⁵ A recent book chapter on AIT by Nelson¹² makes no mention of this route of administration and to our knowledge there are no reports of IDIT use with the HDM.

Antigen presenting cells (Langerhans cells), a unique cellular element in the development of allergen tolerance induced by antigen injections, are found in significant numbers in the epidermis. These cells are distinguished from dermis dendritic cells (DCs) by the presence of the CD1a marker, whereas dermis DCs show positivity for FXIIIa.

The intradermal route may allow for a more direct and efficient allergen processing and hence a need for lesser allergen volumes and concentrations, when compared to high dose SCIT administration. Avoiding the need for a build-up phase, minimizing the risk of a possible systemic reaction and savings likely derived from lower allergen volume/concentrations are endeavors worth looking into. Our institution, caring for a low-income population, is highly aware of costs containments needs while keeping the quality of medical care.

We carried on a real-life and proof-of-concept pilot study to test the efficacy of a lower dose HDM major allergens via the intradermal route (IDIT), in pediatric patients with allergic rhinitis symptomatic on exposure to house dust.

Methods

Patients

Immunotherapy-naive patients with allergic rhinitis (AR) attending a pediatric allergy clinic in a hospital setting caring for a low-income population were offered this treatment modality. The protocol was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Hospital San Juan de Dios, Caracas, Venezuela, and the study was carried out from July 2016 till November 2016, with patients and families having to sign an informed consent form.

Patients with perennial symptoms of allergic rhinitis (AR) such as recurrent sneezing, itching, rhinorrhea and nasal obstruction for at least of 2 years

duration were selected. Patients were instructed on filling out a daily symptom score on a scale ranging from 0 (no symptoms) to 3 (severe symptoms) for each of the four clinical manifestations (sneezing, itching, rhinorrhea, nasal obstruction), as depicted in patient's diary. A minimum of 100 score/points registered for the Total Nasal Symptom Score (TNSS),²⁶ during the previous 2 weeks recruitment period were needed for inclusion (compatible with moderate rhinitis), as well as a clear history of symptom exacerbations when exposed to house dust (house dust disturbances like sweeping, bed cleaning and the like). A Faces Visual Analog Scale (fVAS) score was concomitantly completed.^{27,28} The TNSS and fVAS (once comprehension and subsequent reporting from patients/families was achieved to authors satisfaction), were to be filled out at home, with help from parents.

It is generally recommended to employ a combination of symptoms/VAS scores along with allergy medications usage in the evaluation of any intervention on allergic rhinitis;²⁶ in our case, medications usage was not considered in the analysis because this low socioeconomic population has almost nil access to medications,²⁹ something that at the end made for more plausible results. Daily TNSS/fVAS scores for two weeks (baseline data) were to be recorded in the evening (around 8 pm) while omitting any allergy medications, allowing capture of symptoms/signs as they happened in a "real life" situation. Once treatment began, the TNSS/fVAS diary card was filled out at home the day before the weekly injections (12 injections), along with a medication (s) usage record (on an only as needed basis). School age patients were preferred, for full comprehension of symptoms and ability and willingness to fill out the symptoms scores (personally or by proxy). Detailed instructions/education was given by one of the investigators (AV) on how to translate symptoms/signs reliably into score numbers, on a scale from 0 to 3. Patients/families had to be proficient in symptoms-signs recognition as well as in their numerical interpretation, before admission into the study. Furthermore, easy access to the Hospital and a home/cell phone were required for compliance reasons.

Patients receiving intranasal or oral steroids within 1 month prior to the study and/or AIT use ever, as well as passive tobacco exposure, allergic respiratory symptoms triggered by home pets (dogs,

cats) regardless of their skin test positivity, or other chronic diseases such as cystic fibrosis, heart diseases, respiratory illnesses (sinusitis, adenoid hypertrophy, symptoms compatible with obstructive sleep apnea, significant septum deviation, or nasal polyps) that might interfere with symptoms interpretation, were excluded from the study. Investigators were always available by phone to answer questions. The use of a control group was discarded (“histamine sham injections”) from the beginning by recommendation of the IRB. All patients received a written pictorial hand-out material detailing evicution house dust measures, as part of our clinic routine work-up.

During the pre-treatment baseline phase, thrice weekly phone calls were made for reinforcing above abilities; thereafter, weekly SMS text messages were sent to participants reminding patients/families to bring the filled TNSS diary at their weekly allergy shot appointments; a new TNSS card was to be dispensed then. Medication use, like antihistamines/antileukotrienes/intranasal corticosteroids, was discouraged during IDIT treatment, and allowed on a as needed basis only; if so, it had to be properly registered in the diary.

Treatment compounding

A 50 % glycerinated 30 mL extract of a *Dermatophagoides pteronyssinus/Dermatophagoides farinae* (Dp/Df) mixture from Greer Labs, Lenoir, NC, USA, and labeled as “stock solution” (lot number # 308809, 10.000 AU/mL: 5,000 AU Dp/5000 AU Df, expiration date: June 2019) and a *Blomia tropicalis* skin test extract labeled also as “stock solution” (BIAL Laboratories, Vizcaya, Spain, 30 000 DBU/mL, skin test phenol-glycerinated extract, lot # 14125; expiration date: November 2016), were used for skin testing as well as for compounding the allergenic material employed in the IDIT injections (following ACAAI's Allergen Immunotherapy Extract Preparation: Physician Instruction Guide).³⁰ This Dp/Df mixture from Greer Labs contains approximately 62 µg/mL of major allergens,¹² corresponding roughly to a 1/100 dilution w/v. Likewise, for the *Blomia tropicalis* “stock solution” a 1/100 w/v dilution was assumed. For the *Blomia tropicalis* allergen only the skin test material is commercially available in our country. A volume of 0.05 mL of each of such extracts was added to a 30 mL flask of phenol/saline/albumin, as dispensed by Greer Labs

for enhancing the stability of very dilute extracts^{31,32} (lot # 231416, expiration date: June 2017). Each 0.05 mL volume from this newly prepared flask was used for the IDIT injections containing approximately 8.3 AU of Dp/Df or 0.05 micrograms (5 ng) of HDM major allergens. This 5 ng concentration of HDM allergens is quite like the nanograms concentrations employed in previous reports for grass pollen IDIT;^{22,25} for the *Blomia tropicalis* allergens a 2.5 DBU/0.05 mL was correspondingly estimated. This 30 mL multiple-injection flask allowed for ease of operation in our weekly busy clinic; it was properly stored at 4-8 °C and taken out of the refrigerator once a week. For sake of simplicity and reproducibility, a volume of 0.05 mL was adopted for this compounding needs as for the IDIT injections: this is the minimal volume that can be reliably measured with disposable 1 mL syringes.

Skin tests

Prick tests were performed using the standardized Hollister-Stier Lancetter® and reactions were considered positive if papules were > 3 mm than the negative control (table 1). No demonstrable dermographism was observed in any of the patients and these lancets make for almost no skin irritation. Papules length and width were read at 15 minutes and graphically outlined on a scotch tape-for transport on patients chart-and proper measurement, as per Dreborg.³³ Besides the Dp/Df and *Blomia* extracts (“stock solutions”) used in prick testing, additional prick skin tests with other inhalant extracts (cat, dog, cockroach, grass mix, mold mix from ALK-Abello®, Madrid, Spain) were also performed, read at 15 minutes and recorded, along with Histamine 1 mg/mL and a negative glycerosaline control. Furthermore, freshly prepared 50 % glycerin serial dilutions for prick skin tests (SDSPT) were prepared from these “stock solutions”, ranging from a 1/100 w/v to 1/1.000.000 w/v. For better readings these prick tests were placed in patients forearms volar surface-in duplicate-(with a variation coefficient of 15 %) before and after study completion. Antihistamines, if used, had to be omitted 5 days prior to testing and papules were read at 15 min and graphically transported, as above.

Immunotherapy treatment

Patients received weekly 0.05 mL ID injections in the middle and external area of arms, during our

Table 1. Intradermal immunotherapy: Age, sex, total and mite-specific IgE

Patient	Sex	Age (years)	SPT Dp/Df (mm of wheal)	SPT Bt (mm of wheal)	Total IgE (kU/L)	Der-specific IgE (kU/L)	Bt-specific IgE (kU/L)
1	F	16	14	10	170.4	54.0	7.41
2	F	7	8	11	ND	ND	ND
3	F	8	7	6	491.9	14.79	1.011
4	F	12	6	5	482.3	9.58	1.48
5	F	10	9	10	ND	ND	ND
6	M	8	7	5	479.8	8.13	2.45
7	M	8	8	6	96.9	7.31	1.77
8	M	10	11	6	100.5	30.44	3.41

Mean age, 10.2 years, range 7-16, ND = not done

routine weekly clinic gatherings; disposable 0.3 mL/31 G sterile syringes (Beckton-Dickinson) were used for an appropriate visual estimation of the volume (0.05 mL) to be injected by our trained personnel. A "peau d'orange" papule was to be formed (as performed in routine PPD skin test) and small dimples visualized, without any blood drainage; arms sites were weekly alternated. Experience demonstrated that a volume of 0.05 mL, when intradermally injected with this technique makes for a papule of 0.5 cm². Patients remained at study site for at least 30 min after injections, and an antihistamine according to weight was administered 1 hour before the weekly shots at our clinic. For the first and last injections, 5 previous days without antihistamine use were required allowing for papules and erythema from the injection site to be properly measured, at 15 min, and registered as above. Allergy treatments were given in a clinical area with full resuscitation facilities. Adverse local or systemic reactions were noted. The 30 mL compounded flask may dispense for up to 600 injections.

In vitro tests

A 3 mL of a blood sample from the antecubital fossa, on a plain tube without anticoagulant, was drawn before and after study completion; two patients (families) refused to have blood drawn but agreed to go along with the rest of the study. Blood was centrifuged at 5000 rpm and sera saved at -20° C, until analyzed. Minividas (Biomérieux, France) was used for total IgE determinations (kU/L), according to manufactur-

er's specifications. For specific levels of IgE and for the IgG 4 for *Blomia* and a Dp/Df mixture, the PHAD-IA CAP 250 Thermo-Scientific® automated method was employed, under manufacturers specifications.

Statistical analysis

Comparisons of quantitative variables (mean values) were carried out with the Mann-Whitney Test; p values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Symptoms

As can be seen in figure 1, TNSS were found to be significantly lower, when compared to pre-treatment values. Significant symptom improvements were observed after one month of treatment. The same goes for the VAS scores (figure 2). Except for the day of IDIT injections, no use of antihistamines for symptoms control were reported before or after immunotherapy treatments, except for one patient and on a single day (their use was not encouraged); also, no fever episodes with symptoms compatible with those of upper respiratory infections, were noted. Hence, these results are likely attributable to the immunotherapeutic intervention.

Serial dilution skin tests

In Fig 3, the results of skin test titration expressed as combined wheal size diameters are presented. A significant decrease, when initial and post-treatment measurements are compared, was observed.

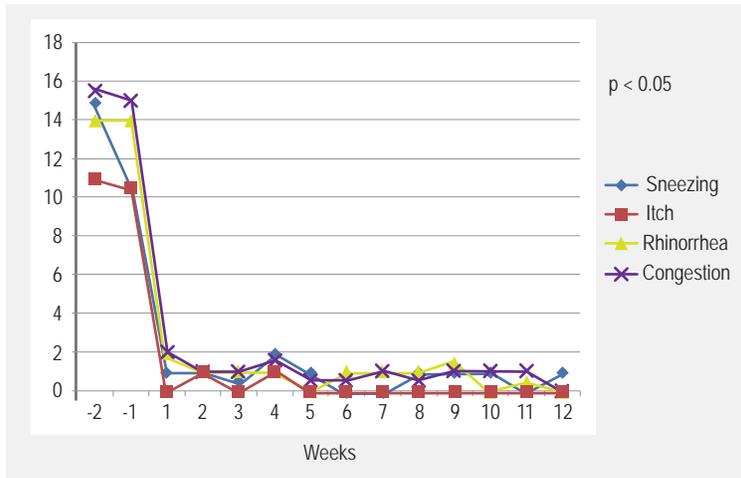


Figure 1. Total nasal symptom scores.

In vitro tests

For the six patients who agreed to have blood drawn, pre-treatment total IgE showed values ranging from 96.9 kU/L to 482.3 kU/L (mean 303.6 IU/mL) (table 1). The pre-treatment specific IgE profile of our patients showed negative (< 0.35 IU/mL) or negligible values for epithelia (cat, dog) and cockroach, coinciding with skin test results (data not shown). As for specific IgE results to the DP/DF mite mixture, values ranged from 7.31 IU/mL to 30.44 IU/mL (mean 20.7 IU/mL) and values for *Blomia tropicalis* ranged from

1.01 IU/mL to 7.41 IU/mL (mean 2.9 IU/mL) (table 1 and figure 3). Significantly increased post treatment IgG4 responses were observed for *Blomia tropicalis* only (figure 4a). A similar, but not statistically significant trend was observed for the mite mixture IgG4 responses (figure 4b).

Discussion

We observed TNSS/fVAS scores to be significantly decreased when compared before and at 3 months after treatment, suggesting a favorable impact of



Figure 2. Facial Visual Analogue Scores (fVAS).

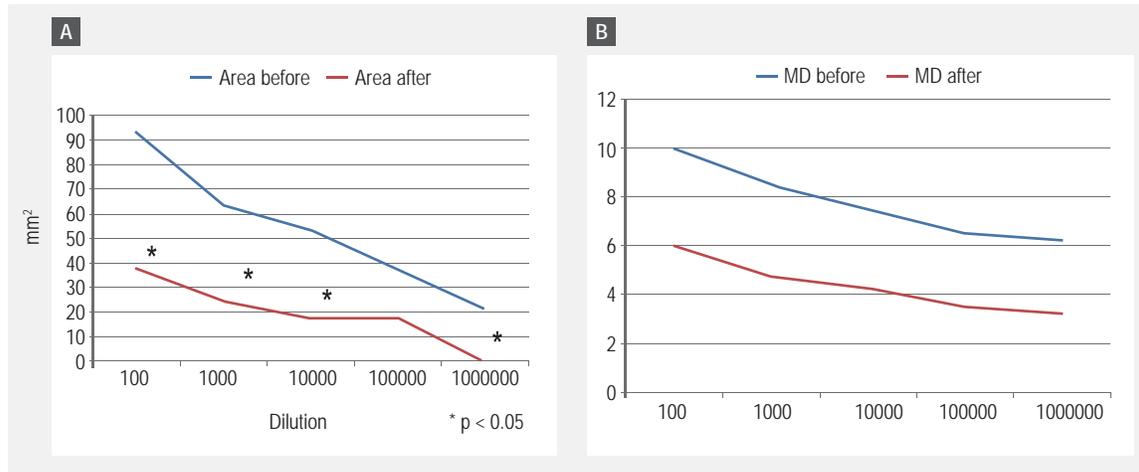


Figure 3. Serial dilution skin prick test with Dp/Df (A) and *Blomia tropicalis* (B).

IDIT on children with moderate to severe allergic rhinitis sensitized to *Dermatophagoides* and *Blomia tropicalis* allergens, and symptomatic on exposure to house dust. Our weekly clinic routine employs SCIT increasing concentrations (build-up phase) of aqueous extracts of HDM major allergens and *Blomia tropicalis*, till a maintenance dose is reached; keeping the same lesser volume/allergen concentrations (0.05 mL) every week allowed for avoiding the bothersome dose increases at injection sites (build-up phase). Furthermore, this seldom reported technique employing a # 31 G needle disposable syringe seemed no more painful than the reported standard # 27 needle SCIT administration.

AIT has been part of allergist's armamentarium^{1,2,3,4,5} for over a hundred years; well controlled studies have confirmed the effectiveness of high dose injection therapy (High Dose Aqueous SCIT) in both seasonal and perennial allergic rhinitis^{12,13,14}. Notwithstanding, it seems well-established that low dose SCIT is clinically ineffective^{15,16}. In our tropical humid environments respiratory allergies tend to be perennial, with HDM/*Blomia tropicalis* standing out as major allergens, as in many other developing and tropical areas of the world;¹⁰ pollens, as evidenced in our patients' sensitization pattern, are of no major concern. In many Latin American countries³⁴ and likely in other nations,³⁵ cost remains a key issue impinging on the AIT access/adherence for patients with respiratory allergies. IDIT has

studied, with its inherent low dosing (volume and concentrations) and no need for a build-up phase, explored possible cost-effective alternatives for low income populations.

This pilot real-life "proof of concept" efficacy study allowed for a 140-fold less HDM major allergens injections, compared to the 7 micrograms clinically effective high dose recommended for SCIT¹² (per maintenance dose of 0.5 mL). Our patients received only 5 ng (0.05 micrograms) of HDM major allergens/0.05 mL injection/week, all throughout the 12-week study period (a cumulative dose of 0.6 micrograms/12 weeks). Previous grass allergens IDIT studies that employed a 7 ng dose^{22,25} served as an orientation for our HDM concentration choice; no such information exists for *Blomia tropicalis*, but we followed the same dilution criteria for HDM injections: each 0.05 mL IDIT weekly injections contained 2.5 DBU of the *Blomia tropicalis* allergens. On the other hand, the volume of weekly injections employed was reduced 10 times (0.05 mL IDIT vs 0.5 mL SCIT) and employing the 0.3 mL/31 G needle syringes allowed for a fine tuning when performing the "peau d'orange" technique bleb.

There are very few studies employing the IDIT technique^{19,20,21,22,23,24,25} and none, known to us, with HDM allergens. Doses employed in previous reports of IDIT with grass pollen were guided by the suppression of late cutaneous reactions,^{22,25} with cu-

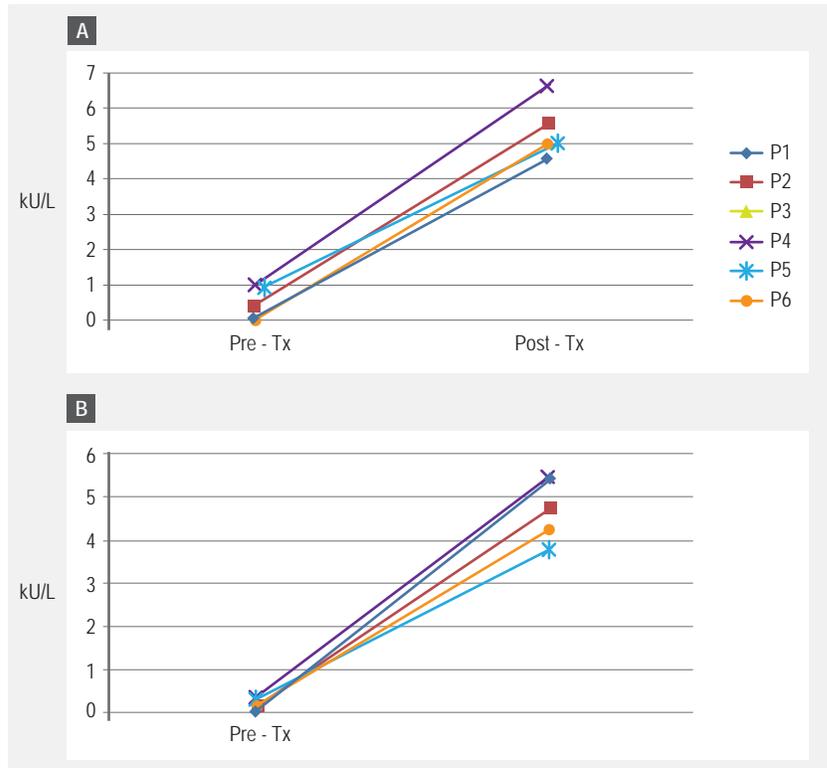


Figure 4. Serum specific IgG4. A) Dermatophagoides-specific IgG4 (DP/DF). B) *Blomia tropicalis*-specific IgG4.

mulative doses reaching 1000 fold less allergen vs conventional SCIT over a year's time (nanograms vs micrograms); furthermore, in these studies, injections were given every two weeks for three months and spaced out afterwards.²² Our multiple-injection 30 mL vial flask accommodated particularly well into our weekly busy clinic operation. Our compounding preparations were guided by the minimal volume that could be accurately measured with conventional disposable syringes, making this endeavor reproducible and as "real life" as possible. We had no severe allergic systemic reactions, while mild local reactions as treatment progressed, diminished in duration and intensity. All were well tolerated as per reports of patient/families.

A pertinent key issue rests on the means used to demonstrate clinical efficacy. In allergic rhinitis, a TNSS yet, remains a paradigm.²⁶ One of our investigators (AV) suffers from perennial house dust allergic rhinitis and is aware of symptoms and signs of this clinical entity. He oversaw educating patients/families on how to proceed in the translation of symptoms/signs into a numerical score (0-3). This likely

made the TNSS a more reliable instrument of data collection, and the same goes for the fVAS score. We started to see significant improvements at around the first month of treatment (figures 1 and 2). A reinforcement of adherence with SMS texting and phone calls undoubtedly helped. Also, our low socioeconomic level population has none or little access to allergy medications;²⁹ besides, their use was not encouraged during the study. We were not able to check upon patient/family compliance with environmental control measures, making impossible ascertaining the role of eviction house dust measures in our results.

Immunological evidence of a response to the treatment came from the SDSPT results as well as from the significantly increased levels of specific IgG4 to *Blomia tropicalis*; notwithstanding, an increased non-significant IgG 4 trend for the HDM mixture could be appreciated. Such early impact on cutaneous responses (SDSPT) is also found from cluster immunotherapy treatments with HDM allergens, as well as with other inhalants.^{36,37,38,39,40} For practical reasons we did not measure the delayed cutaneous responses although other reports have considered that it could

be evidence for symptoms improvement.^{22,41} We did measure the papule size at the site of the ID injection (papule read at 15 min) the day of the first and last injection, finding a non-significant diminution. Our immunologic findings correlated with improvement in symptoms, though we acknowledge the controversy presently surrounding this issue;²⁵ it remains a conundrum if intradermal immunotherapy might foster improvements or, as demonstrated for grass pollen, aggravates allergic symptoms.²⁵ The small size of our pilot study precludes any definitive comparison with previous reports.

In conclusion, albeit the small sample size and lack of a control group, our findings suggest that this

little explored route and technique of administration, for HDM allergens, should be further pursued. We are in the process of expanding our study, with a larger number of patients and longer follow-up, to better discern the place of such a low dose/low volume IDIT technique. We hope to encourage immunotherapy research centered on sound cost-containment alternatives. This endeavor follows our long time efforts^{42,43,44,45} in the design of treatment strategies for allergies and asthma suitable for the underprivileged contexts found in developing nations. If findings from the present study are reproducible, perhaps more patients could afford needed AIT treatments.

References

1. Nelson HS. Allergen immunotherapy now and in the future. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(4):268-272. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3966
2. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;127(Suppl 1):S1–S55. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.034
3. Eifan AO, Calderon MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(11):1543-1556. DOI: 10.1517/14712598.2013.844226
4. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorized by level of benefit-the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy.* 2012;2:8.
5. Des-Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy.* 1996;51(6):30-33. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04643.x
6. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Mite hypersensitivity in patients with rhinitis and rhinosinusitis living in a tropical environment. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(2):120-126. DOI: 10.1016/j.aller.2012.07.011
7. Capriles-Hulett A, Iraola V, Pinto H, Sánchez-Borges M, Daboín-De-Veer M, Fernández-Caldas E. Monosensitization to *Blomia tropicalis*: is exposure the only factor involved? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):165-166.
8. Caplin J, Capriles-Hulett A, Iraola V, Pinto H, Sánchez-Borges M, De-Los-Santos G, et al. Allergic sensitization to domestic mites in Corpus Christi, Texas. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(2):166-170. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3209
9. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Mite and cockroach sensitization in allergic patients from Caracas, Venezuela. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(6):664-668. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61873-X
10. 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: 10.1186/s40413-016-0110-7
11. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Asthma care in resource-poor settings. *World Allergy Organ J.* 2011;4(4):68-72. DOI: 10.1097/WOX.0b013e318213598d

12. Nelson H. Injection Immunotherapy for inhalant allergens. En: Middleton's Allergy. Principles and Practice. Volume 2. EE. UU.: Saunders; 2013.
13. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ*. 1991;302(6771):265-269.
14. Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double blind randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(8):1076-1082. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01735.x
15. Franklin W, Lowell FC. Comparisons of two dosages of ragweed extract in the treatment of pollenosis. *JAMA*. 1967;201(12):915-917.
16. Van-Metre TE, Adkinson NF, Lichtenstein LM, Mardiney MR, Norman PS, Rosenberg GL, et al. A controlled study of the effectiveness of the Rinkel method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;65(4):288-297. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/0091-6749\(80\)90158-X/pdf](http://www.jacionline.org/article/0091-6749(80)90158-X/pdf)
17. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization J*. 2014;28;7(1):6. DOI: 10.1186/1939-4551-7-6
18. Cox L, Hankin C, Lockey R. Allergy immunotherapy adherence and delivery route: location does not matter. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):156-160. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.01.010
19. Ordman D. Allergic desensitization by the intradermal route. *S Afr Med J*. 1961;35:617-620.
20. Phillips EW. Relief of hay-fever by intradermal injection of pollen extract. *JAMA*. 1926;86(3):182-184. DOI: 10.1001/jama.1926.02670290022008
21. Phillips EW. Intradermal pollen therapy during the attack. *J Allergy Clin Immunol*. 1933;5(1):29-36. DOI: 10.1016/S0021-8707(33)90167-7
22. Rotiroti G, Shamji M, Durham S, Till S. Repeated low-dose intradermal allergy injection suppresses allergen-induced cutaneous late responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:918-924.
23. Benaim-Pinto C, Fassrainer A. Intradermal Immunotherapy in children with severe skin inflammatory reactions to *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* mosquito bites. *Int J Dermatol*. 1990;29(8):600-601. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1990.tb03479.x
24. Benson RL. Diagnosis and treatment of sensitization to mosquitoes. *J Allergy Clin Immunol*. 1933;8:47-59.
25. Slovick A, Douiri A, Muir R, Guerra A, Tsioulos K, Hay E, et al. Intradermal Grass Pollen immunotherapy increases TH2 and IgE responses and worsens respiratory allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139 (6):1830-1839. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.024
26. Makatsori M, Pfaar O, Calderon MA. Allergen immunotherapy: clinical outcomes assesment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;2(2):123-129. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.01.005
27. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klosser JM, Mechin H, Daures JP et al. A randomized placebo-controlled trial investigating efficacy and mechanisms of low-dose intradermal allergen immunotherapy in treatment of seasonal allergic rhinitis; Visual Analog Scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007;62:367-372.
28. Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):881-888. DOI: 10.1111/cea.12121
29. Casey N. Dying infants and no medicines: inside Venezuela's failing hospitals. *The New York Times* 2016 May 15. Disponible en <https://www.nytimes.com/2016/05/16/world/americas/dying-infants-and-no-medicine-inside-venezuelas-failing-hospitals.html>
30. Oppenheimer JJ, Tankersley M, Burnett T, Engler DB, Filley WV, Larenas-Linnemann DE, et al. ACAAI's Allergen Immunotherapy Extract Preparation. Physician Instruction Guide. EEUU: American College of Allergy, Asthma, and Immunology; 2017.
31. Plunkett G. Stability of major allergen proteins in extract mixes diluted in serum albumin (HSA), normal saline (NSP) or glycerin (GLY). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):S105. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.629

32. Plunkett G, Schell M. Stability of allergen extracts diluted in saline or human serum albumin solutions (abstract). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:A1-A 140.
33. Dreborg S. The skin prick test: methodological studies and clinical applications. Suecia: Department of Pediatrics Linköping University, 1987.
34. Baena-Cagnani CE, Larenas-Linnemann D, Gómez M, Díaz SG, Solé D, Borges MS, et al. Allergy training and immunotherapy in Latin America: results of a regional overview. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(5):415-419. DOI: 10.1016/j.anai.2013.08.011
35. Vaswani R, Garg A, Parikh L, Vaswani S. Non-adherence to subcutaneous allergen immunotherapy: inadequate health insurance coverage is the leading cause. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(3):241-243. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.018
36. Tabar AI, Echechipía S, García BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, Gómez B, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules and dermatophagoides pteronyssinus. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(1):109-118. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.05.00538
37. Mauro M, Rusello M, Alesina R, Sillano V, Alessandrini A, Dama A, et al. Safety and pharmacoeconomics of a cluster administration of mite immunotherapy compared to the traditional one. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38(1):31-34.
38. Bousquet J, Maasch H, Martinot B, Hejjaoui A, Wahl R, Michel FB. Double-blind placebo-controlled immunotherapy with mixed grass pollen allergoid. II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 82(3 Pt 1):439-446. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/0091-6749\(88\)90017-6/pdf](http://www.jacionline.org/article/0091-6749(88)90017-6/pdf)
39. Nanda A, O'connor M, Anand M, Dreskin SC, Zhang L, Hines B, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(6):1339-1344. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.08.049
40. Lent AM, Harbeck R, Strand M, Sills M, Schmidt K, Efav B, et al. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(6):1249-1256. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.055
41. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA, Durham SR, Till SJ. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(5):1120-1125. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.01.072
42. Capriles-Hulett A, Yibirin MG, Garcia A, Hurtado D. Montelukast for the high impact of asthma exacerbations in Venezuela: a practical and valid approach for Latin America? *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):20. DOI: 10.1186/1939-4551-7-20
43. Rodríguez E, Vera V, Pérez-Puigbo A, Capriles-Hulett A, Ferro S, Manrique J, et al. Equivalence of a single saline nebulized dose of formoterol powder vs three doses of nebulized Albuterol every twenty minutes in acute asthma in children: a suitable cost effective approach for developing nations. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008;36(4):196-200. DOI: 10.1016/S0301-0546(08)72549-7
44. Capriles E, Do-Campo A, Verde O, Pluchino S, Capriles-Hulett A. Children's asthma and the third world: an approach. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(1):11-8. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol16issue01/3.pdf>
45. Hulett AC, Yibirin MG, Brandt RB, García A, Hurtado D, Puigbó AP. Home/social environment and asthma profiles in a vulnerable community from Caracas: lessons for urban Venezuela? *J Asthma.* 2013;50(1):14-24. DOI: 10.3109/02770903.2012.747205

Characterization of children younger than five years with suspected allergic diseases

Caracterización de los niños menores de cinco años con sospecha de enfermedades alérgicas

Laura del Mar Vásquez,¹ Manuela Olaya,¹ Daniela Cleves,² Luis Fernando Ramírez-Zuluaga,¹ Carlos Serrano¹

Abstract

Background: Symptoms of allergic diseases are a common cause of consultation during childhood.

Objective: To describe the profile of a population of Colombian preschool children seen in an allergology department and assess possible risk factors.

Methods: Descriptive, cross-sectional study of patients younger than 5 years who were assessed for one year. A complete medical history was obtained and allergology workup was carried out with skin prick tests as appropriate for each case. Risk factors were assessed by means of multivariate analysis.

Results: A total of 674 patients were included, out of which 382 (52.7%) were males. Median age was 34 months. The reasons for consultation were cough or recurrent wheezing (54.3%), rhinitis (48.7%), and eczema (32.2%). Skin prick tests were performed with aeroallergens in 299 patients (48%) and with food in 170 (27%), with positivity being found in 114 (38%) and 16 (9.4%), respectively. Main sensitizers were dust mites and egg. A direct association was found between eczema and prematurity (OR = 0.496; 95 % CI = 0.289-0.823)], between recurrent cough/wheezing and family history of allergy (OR = 1.837; 95 % CI = 1,306-2,586), and between recurrent cough/wheezing and history of bronchiolitis (OR = 2.646; 95 % CI = 1.812-3.886).

Conclusion: Respiratory symptoms represented the main cause of consultation. Dust mites were the most commonly identified allergens. Family history of allergy and bronchiolitis appear to risk factors.

Keywords: Preschool children; Allergic diseases; Aeroallergens; Food allergy

Este artículo debe citarse como: Vásquez LM, Olaya M, Cleves D, Ramírez-Zuluaga LF, Serrano CD. Caracterización de los niños menores de cinco años con sospecha de enfermedades alérgicas. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):52-60

ORCID

Laura del Mar Vásquez, 0000-0002-6345-2720; Manuela Olaya, 0000-0002-3239-8928; Daniela Cleves, 0000-0001-7321-2045; Luis Fernando Ramírez-Zuluaga, 0000-0001-6357-0252; Carlos Serrano, 0000-0003-1238-8260

¹Universidad ICESI, Facultad de Medicina, Cali, Valle del Cauca, Colombia

²Fundación Valle del Lili, Departamento de Pediatría, Cali, Valle del Cauca, Colombia

Correspondencia: Carlos Serrano.
cdserranoreyes@gmail.com

Recibido: 2017-11-26
Aceptado: 2017-12-12
DOI: 10.29262/ram.v65i1.343



Resumen

Antecedentes: Los síntomas de enfermedad alérgica constituyen una causa frecuente de consulta en la infancia.

Objetivo: Describir el perfil de una población de preescolares colombianos atendidos en un servicio de alergología y evaluar los posibles factores de riesgo.

Métodos: Estudio descriptivo trasversal de pacientes < 5 años evaluados durante un año. Se realizó historia clínica completa y estudio alergológico con pruebas cutáneas según el caso. Se analizaron factores de riesgo mediante análisis multivariado.

Resultados: Se incluyeron 674 pacientes, 382 (52.7 %) hombres. La mediana de edad fue 34 meses. Los motivos de consulta fueron tos o sibilancias recurrentes (54.3 %), rinitis (48.7 %) y eccema (32.2 %). Se realizaron pruebas cutáneas con aeroalérgenos a 299 pacientes (48 %) y con alimentos a 170 (27 %), encontrando positividad en 114 (38 %) y 16 (9.4 %), respectivamente. Los principales sensibilizadores fueron los ácaros y el huevo. Se encontró asociación directa entre eccema y prematuridad (OR = 0.496; IC 95 % = 0.289-0.823), tos/sibilancias recurrentes e historia familiar de alergia (OR = 1.837; IC 95 % = 1.306-2.586), y tos/sibilancias recurrentes y antecedente de bronquiolitis (OR = 2.646; IC 95 % = 1.812-3.886).

Conclusión: Los síntomas respiratorios representaron la principal causa de consulta. Los ácaros fueron los alérgenos más identificados. La historia familiar de alergia y la bronquiolitis parecen ser factores de riesgo.

Palabras clave: Preescolares; Enfermedades alérgicas; Aeroalérgenos; Alergia a alimentos

Abreviaturas y siglas

PRESPPENAL, Prevalencia de Sensibilización en Pacien-

tes Pediátricos con Sospecha o Diagnóstico de Enfermedad Alérgica

Introducción

En los últimos años, las enfermedades alérgicas en los niños han presentado un aumento en su prevalencia¹ y hoy por hoy son una causa frecuente de consulta en los diferentes niveles de atención. Los errores en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas llevan a que muchos de estos niños sean sometidos a dietas y tratamientos que pueden alterar su crecimiento y desarrollo normal, lo que conlleva implicaciones sociales, físicas y económicas para él, su familia y su entorno, de ahí que estas enfermedades se consideren un problema de salud pública.

La edad preescolar constituye un periodo crucial en el cual diversas enfermedades alérgicas se definen como tal, pero en ocasiones remiten las manifestaciones sugestivas de estas, por lo que es difícil predecir la posibilidad de consolidación y persistencia de los síntomas o su desaparición. Por ello, es aventurado realizar diagnósticos sin tener en cuenta otros factores, especialmente la sensibilización alérgica.^{2,3}

Entre los pocos estudios disponibles respecto a la prevalencia, características sociodemográficas y clínicas de las enfermedades alérgicas en los niños destacan ISAAC y Tucson.^{1,2} Si bien ISAAC incluyó algunos centros latinoamericanos y colombianos, no así la caracterización de pacientes < 5 años, con lo que facilitó la descripción de enfermedades más definidas y no de síntomas sugestivos de estas. En preescolares solo existe una investigación local que caracterizó el asma y la rinitis en 198 pacientes, mediante cuestionario ISAAC, pero no se realizó estudio alergológico ni se incluyeron otras patologías alérgicas o niños con síntomas sugestivos de estas.⁴

Basados en la falta de información en este grupo de edad de la población colombiana, en el estudio que se presenta se planteó como objetivo principal la caracterización clínica y sociodemográfica de niños < 5 años, atendidos en el Servicio de Alergología de la Fundación Valle del Lili, en Cali, Colombia, así como el análisis de posibles factores de riesgo

(definidos previamente en otros trabajos) para el desarrollo de enfermedades alérgicas.

Métodos

Se diseñó un estudio descriptivo de corte transversal en el que se incluyeron todos los pacientes < 5 años (60 meses) atendidos por primera vez por el Servicio de Alergología de la Fundación Valle del Lili, en Cali, Colombia, entre el 1 de abril de 2015 y el 31 de marzo de 2016. Se realizó historia clínica y examen físico completos para recopilar las características sociodemográficas. Se determinó la prevalencia de síntomas sugestivos de las principales enfermedades alérgicas, el perfil de sensibilización a alérgenos alimentarios y aeroalérgenos en quienes a juicio del evaluador requerían la realización de pruebas cutáneas de alergia, así como la asociación con factores protectores y de riesgo conocidos previamente. Con todos estos datos se construyó la base de datos ALERPED en una plataforma de BD Clinic[®].

Se excluyeron los pacientes valorados y estudiados en otras instituciones, cuya historia clínica estuviera incompleta, los valorados en años anteriores o estuvieran participando en otros análisis. En la figura 1 se detalla el proceso de inclusión y selección.

Variables

Se definieron variables sociodemográficas como edad en meses, sexo, procedencia, vía del parto (vaginal o cesárea), prematuridad (definida como parto

antes de las 37 semanas de edad gestacional), historia de bronquiolitis, antecedente de tos o sibilancias recurrentes antes de los tres años y antecedentes familiares de enfermedad alérgica (asma, rinitis, alergia a medicamentos o alimentos, dermatitis atópica) en padres o hermanos. Finalmente, se analizaron los factores protectores o de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedades alérgicas, incluyendo, además de los mencionados, la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida y la convivencia con adultos fumadores.

Estudio alergológico

Para realizar la prueba cutánea por punción se aplicó una gota del extracto estandarizado de los alérgenos sospechosos (Immunotek[®], España) en la región anterior del antebrazo del paciente, así como una de un control negativo (solución salina glicerinada) y otra de un control positivo (histamina). Con una lanceta (Allmed[®], China) se realizó punción intraepidérmica sobre cada gota. Después de 15 minutos se efectuó la lectura de la prueba. Se consideró positiva si existía erupción con diámetro ≥ 3 mm en el área donde se aplicó el extracto y se verificó veracidad de la prueba con los controles.

Según el criterio médico se solicitaron pruebas cutáneas con aeroalérgenos (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, grupo de gramíneas, grupo de hierbas, ciprés, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, grupo de cucaracha, perro, gato y látex) o alimen-

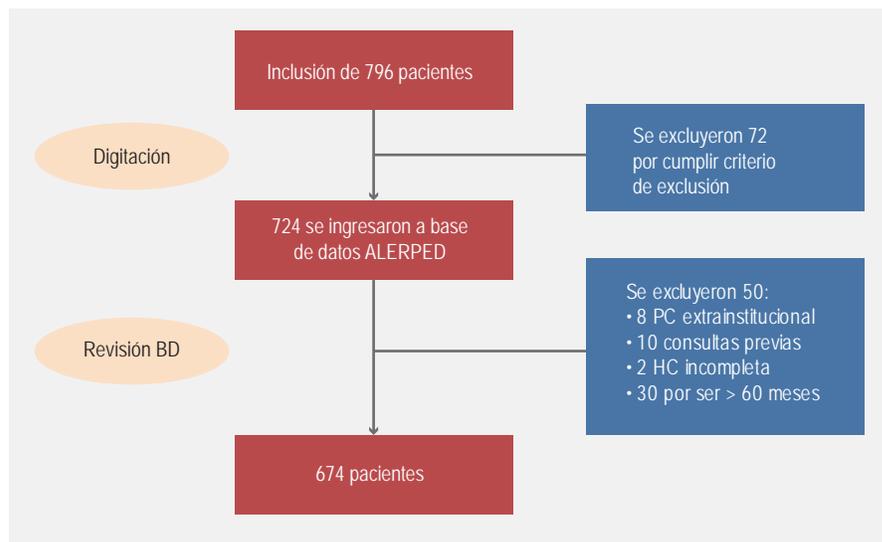


Figura 1. Proceso de inclusión de pacientes. PC = pruebas cutáneas, HC = historia clínica

tos (leche de vaca entera, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoalbúmina, caseína, huevo entero, ovoalbúmina, ovomucoide, maní, soya, trigo, langostino, pescado azul, pescado blanco, cerdo y pollo).

Síntomas y signos de desenlace

- *Eccema*: inflamación crónica recidivante de la piel, no contagiosa y extremadamente pruriginosa.
- *Sospecha de alergia alimentaria*: referida por familiares al presentar el paciente síntomas respiratorios, gastrointestinales o en piel relacionados con la ingesta de alimentos.
- *Rinitis o rinoconjuntivitis*: sintomatología nasal y ocular por inflamación de la mucosa.
- *Tos o sibilancias recurrentes*: dos o más episodios de tos o sibilancias tratadas con broncodilatador y evidenciadas por un médico.
- *Sospecha de alergia a medicamentos*: aparición de síntomas sugestivos de alergia después de la administración del medicamento sospechoso.
- *Urticaria*: presencia de erupciones pruriginosas, migratorias, de menos de 24 horas de duración. Si las lesiones llevaban apareciendo más de tres veces por semana, durante seis semanas, la urticaria se clasificó como crónica.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo para caracterizar la población del estudio dependiendo de cada diagnóstico. Las variables cuantitativas se mostraron como mediana y rangos intercuartílicos, mientras que las variables cualitativas se mostraron como proporciones. Por otra parte, se calcularon las razones de momios (RM) con los respectivos intervalos de confianza, con el fin de evaluar factores de riesgo asociados con las diferentes enfermedades alérgicas. Los datos fueron analizados con el programa estadístico Stata versión 12.1.

Resultados

Seiscientos setenta y cuatro pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La edad media de consulta por primera vez a alergología fue de 34 meses (rango intercuartílico de 22 a 44 meses); 382 (56.7 %) fueron del sexo masculino. Cuatrocientos setenta pacientes (69.7 %) procedían de la ciudad Cali, mientras que 137 (20.3 %) lo hicieron de municipios aledaños del mismo departamento (Valle del Cauca). Solo 9.9 % provenía de otros departamentos.

Cuatrocientos trece pacientes (61.2 %) nacieron por cesárea y 563 (83.5 %) después de la semana 37 de gestación. Doscientos once (31.3 %) recibieron lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida. En 361 (53.6 %) se refirieron episodios de tos o sibilancias antes de los tres años de edad. Cuatrocientos sesenta (68.2 %) de los pacientes tenía antecedente familiar de enfermedad alérgica en padres o hermanos y 102 (15.3 %) convivían con un fumador (cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas y antecedentes en niños < 5 años (n = 674)

Edad media en meses (rango)	34 (22-44)	
	n	%
Sexo		
Mujeres	292	43.3
Hombres	382	56.7
Procedencia		
Cali	470	69.8
Resto del Valle del Cauca	137	20.3
Otro departamento	67	9.9
Vía de nacimiento		
Parto vaginal	222	32.9
Cesárea	413	61.3
Sin datos	39	5.8
Prematurez		
Prematuro	111	16.5
No prematuro	563	83.5
Antecedente de sibilancias antes de los tres años		
No	361	53.6
Sí	304	45.1
Sin datos	9	1.3
Antecedente de alergia en familiar de primer grado		
No	214	31.8
Sí	460	68.3
Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses		
No	463	68.7
Sí	211	31.3
Presencia de fumadores en el hogar		
No	570	84.7
Sí	104	15.3

Las diferentes condiciones que llevaron a la consulta alergológica, que podían coexistir en un mismo paciente, fueron las siguientes: tos o sibilancias recurrentes (54.3 %), rinitis (48.7 %), eccema (32.2 %), sospecha de alergia alimentaria (19.3 %), urticaria espontánea aguda o crónica (9.1 %), sospecha de alergia a medicamentos (3.7 %). Otras enfermedades como el prurigo, el impétigo y la miliaria constituyeron 4.9 % de las causas de consulta.

Respecto al estudio alergológico se solicitaron 661 pruebas cutáneas en total, pero solo pudieron realizarse 469 (70.9 %), de las cuales 299 (63.7 %) fueron a aeroalérgenos y 170 (36.3 %) a alimentos. De las pruebas con aeroalérgenos, 185 (61.9 %) fueron negativas y 114 (38.1 %) positivas, siendo los ácaros del polvo los principales sensibilizadores. Respecto a los alimentos, las pruebas cutáneas fueron negativas en 154 pacientes (90.6 %) y positivas en 16 (9.4 %); el huevo fue el sensibilizador más frecuente (cuadro 2). Los resultados de las pruebas cutáneas tanto con aeroalérgenos como con alimen-

tos para cada síntoma que llevaron a la consulta se describe en el cuadro 3.

Finalmente, se calcularon las RM para cada enfermedad alérgica prevalente en la población estudiada *versus* algunos de los más importantes factores protectores o de riesgo documentados en la literatura internacional. Se encontró asociación entre las siguientes variables: dermatitis atópica y prematuridad (RM = 0.49; IC 95 % = 0.289-0.823), tos o sibilancias recurrentes y enfermedad alérgica en padres o hermanos (RM = 1.837; IC 95 % = 1.306-2.586) y tos o sibilancias recurrentes y antecedente de bronquiolitis (RM = 2.646; IC 95 % = 1.812-3.886) (cuadro 4).

Discusión

Este trabajo buscó describir la población < 5 años evaluada rutinariamente en un servicio de alergología de la ciudad de Cali, Colombia, ya que en la actualidad hay pocos datos en población colombiana y latinoamericana. De los pacientes, la mayoría fue del sexo masculino (56.7 %), tendencia que persistió en el resto de las patologías alérgicas y concuerda con los datos evidenciados en la mayoría de la literatura internacional.^{5,6,7,8,9,10,11,12} En un estudio regional previo no se identificó diferencia en la prevalencia de rinitis y asma en la población preescolar entre hombres y mujeres.⁴

Un aspecto importante es el análisis de los regímenes de aseguramiento. La mayoría de los pacientes (58.6 %) consultó a través de planes de medicina privada (mutuas) o de forma particular, mientras que 36.9 % lo hizo mediante el sistema de seguridad social, lo cual indica que la mayoría de los niños consultó por voluntad de sus padres y no fueron referidos desde la atención primaria. No obstante, el porcentaje de pacientes referidos no es despreciable y el número de la muestra permite realizar un análisis cercano a la realidad.

Respecto a diversos síntomas y signos, teniendo en cuenta que un mismo paciente podía presentar varios, la prevalencia fue tos o sibilancias recurrentes 54.3 %, rinitis 48.7 % y eccema 32.2 %. En un estudio de corte transversal realizado por Dennis *et al.*⁷ se incluyó población de seis ciudades colombianas, entre ellas Cali, y la prevalencia de enfermedades alérgicas fue dividida de acuerdo con la edad, incluyendo un subgrupo de uno a cuatro años, en el cual se encontraron los siguientes porcentajes a ni-

Cuadro 2. Descripción de la sensibilización cutánea encontrada en niños < 5 años a quienes se les realizaron pruebas de punción intraepidérmica*

Aeroalérgenos (n = 299)	%	Alimentos (n = 170)	%
Positivas (n = 114)	38.1	Positivas (n = 16)	9.4
<i>D. farinae</i>	87.7	Huevo	56.3
<i>D. pteronyssinus</i>	86.0	Ovomucoide	56.3
<i>Blomia tropicalis</i>	65.7	Ovoalbúmina	43.8
Gramíneas	21.9	Leche	31.3
Perro	21.9	Caseína	31.3
Cucaracha	15.7	α-lactoalbúmina	25.0
Hierbas	7.0	β-lactoglobulina	25.0
Gato	7.0	Maní	12.5
Alternaria	4.4	Soya	12.5
Ciprés	3.3	Langostino	7.3
<i>Cladosporium</i>	0.9	Pescado	7.3
<i>Aspergillus</i>	0.9	Cerdo	7.3

*Los porcentajes de positividad para cada alérgeno individual se tomaron con base en el total de resultados positivos

Cuadro 3. Descripción del resultado de las pruebas cutáneas

Entidad	Pacientes		Solicitadas		No realizadas		Realizadas		Negativas		Positivas	
	n		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pruebas cutáneas con alimentos												
Eccema	216		108	19.4	21	87	80.6	80	92.0	7	8.0	
Sospecha de AA	130		86	24.4	21	65	75.6	51	78.5	14	21.5	
Tos o sibilancias	370		125	30.4	38	87	69.6	78	89.7	9	10.3	
Rinitis	328		127	31.5	40	87	68.5	81	93.1	6	6.9	
Sospecha de AM	25		6	33.3	2	4	66.7	3	75.0	1	25.0	
Urticaria	61		11	36.4	4	7	63.6	5	71.4	2	28.6	
Pruebas cutáneas con aeroalérgenos												
Eccema	216		141	22.0	31	110	78.0	61	55.5	49	44.5	
Sospecha de AA	130		64	32.8	21	43	67.2	23	53.5	20	46.5	
Tos o sibilancias	370		290	29.3	85	205	70.7	119	58.0	86	42.0	
Rinitis	328		284	31.7	90	194	68.3	108	55.7	86	44.3	
Sospecha de AM	25		13	30.8	4	9	69.2	5	55.6	4	44.4	
Urticaria	61		19	36.8	7	12	63.2	6	50.0	6	50.0	

AA = alergia alimentaria, AM = alergia a medicamentos

vel país: síntomas de asma 36.5 %, rinitis alérgica 30.4 % y dermatitis atópica 19.53 %. Sin embargo, no se evaluó la prevalencia para ese rango de edad en cada ciudad ni tampoco se realizó estudio alergológico. Arévalo Herrera *et al.*⁴ analizaron la prevalencia de asma y rinitis en niños preescolares de Cali con edades comprendidas entre uno y seis años, encontrando 20.6 y 18.1 %, respectivamente. En este estudio se pudo evidenciar que la prevalencia de síntomas de asma y de rinitis fue menor a la encontrada en la población colombiana de uno a cuatro años en el trabajo de Dennis *et al.*,⁷ posiblemente por el mayor impacto de los factores ambientales, considerados los responsables del aumento exponencial de las enfermedades alérgicas año tras año.

En el presente trabajo, los principales aeroalérgenos sensibilizadores fueron los ácaros del polvo (*Dermatophagoides farinae* 87.7 %, *Dermatophagoides pteronyssinus* 86.0 % y *Blomia tropicalis* 65.7 %), seguidos por el polen de gramíneas, los epitelios de animales (perro y gato) y cucaracha. En PREPPENAL (Prevalencia de Sensibilización en Pacientes Pediátricos con Sospecha o Diagnóstico de Enfermedad Alérgica),¹³ trabajo multicéntrico realizado en Bogotá, Colombia, se documentó un patrón de sensibilización muy similar. Destaca que en

ambas investigaciones hubo mayor prevalencia de sensibilización a epitelio de perro que a epitelio de gato, lo cual contrasta con los registros internacionales, donde es más prevalente el epitelio de gato, lo que podría corresponder a mayor tenencia del perro como mascota en la población colombiana, tal como lo documentó una encuesta realizada por la Federación Nacional de Comerciantes (Fenalco) en 2013.

La sensibilización a alimentos fue baja, 9.4 % de las pruebas realizadas (170 en total). Las principales positividades se presentaron con el huevo (56.3 %) y la leche de vaca (31.3 %), seguidas por maní y soya (12.5 % cada uno), el langostino, el pescado de carne oscura y el cerdo (7.3 % cada uno). En el estudio PREPPENAL,¹³ el huevo y la leche de vaca también fueron los principales alérgenos alimentarios. Cabe indicar que ese trabajo incluyó pacientes entre uno y 18 años, con edad promedio de 9.9 años.

En ninguna entidad patológica (conjunto de signos o síntomas) analizada en este estudio se encontró sensibilización alérgica mayor a 50 % (cuadro 3), razón por la cual la caracterización de estos pacientes no se hizo con diagnósticos certeros (por ejemplo, asma alérgica o dermatitis atópica). Varios estudios de cohorte han demostrado que la edad preescolar es

Cuadro 4. Factores de riesgo o protectores para los diferentes motivos de consulta*

	Eccema	Tos o sibilancias recurrentes	Rinitis	Sospecha de alergia alimentaria	Sospecha de alergia a medicamento	Urticaria
Lactancia materna exclusiva**	0.978 (0.677-1.406)	1.2 (0.854-1.687)	1.158 (0.825-1.626)	0.666 (0.416-1.047)	0.848 (0.295-2.17)	1.266 (0.694-2.258)
Enfermedad alérgica en familiar en primer grado	0.92 (0.642-1.324)	1.837 (1.306-2.586)	1.286 (0.916-1.806)	0.928 (0.607-1.431)	1.204 (0.471-3.464)	0.642 (0.363-1.15)
Parto por cesárea	1.107 (0.769-1.599)	0.766 (0.544-1.077)	0.856 (0.609-1.202)	1.127 (0.726-1.771)	1.158 (0.436-3.408)	0.842 (0.466-1.55)
Bronquiolitis	1.108 (0.754-1.618)	2.646 (1.812-3.886)	1.059 (0.741-1.513)	1.295 (0.827-2.003)	1.078 (0.374-2.764)	0.747 (0.298-1.646)
Prematurez	0.496 (0.289-0.823)	1.444 (0.936-2.241)	1.137 (0.741-1.746)	1.35 (0.793-2.24)	1.281 (0.367-3.619)	0.747 (0.298-1.646)
Fumadores	0.629 (0.372-1.038)	1.072 (0.689-1.674)	1.247 (0.801-1.943)	1.008 (0.561-1.744)	2.236 (0.767-5.79)	0.839 (0.333-1.854)

* Razón de momios e intervalo de confianza a 95 %
 ** Al menos seis meses

un periodo en el cual las enfermedades pueden evolucionar hacia la progresión o la remisión,^{2,3,8} y en este sentido se debe ser cauto al formular diagnósticos de enfermedades crónicas, pues en más de la mitad de las ocasiones las manifestaciones son temporales en esta población. Los mismos estudios han establecido el papel predictor de la presencia de sensibilización en términos de persistencia y progresión.

Respecto a los factores de riesgo, en un porcentaje importante de pacientes se refirió nacimiento por cesárea y que un bajo porcentaje de pacientes recibió lactancia materna exclusiva, factores asociados previamente con mayor prevalencia de enfermedades alérgicas.^{14,15,16} Sin embargo, no se encontraron correlaciones significativas entre estos y la presencia o ausencia de enfermedad. Por el contrario, el antecedente de prematurez se correlacionó con protección para el desarrollo de eccema. En congruencia con este hallazgo, Haataja *et al.*¹⁷ reportaron que la edad gestacional se correlacionó directamente con la necesidad de hospitalización a causa de dermatitis atópica en la edad escolar y preescolar, mientras que lo hizo inversamente con la necesidad de medicación y hospitalización a causa del asma.

Tal como ha sido publicado en diferentes trabajos y revisiones, en este estudio también hubo una co-

relación significativa entre el antecedente familiar de enfermedades alérgicas y la historia de bronquiolitis, con la presencia de tos o sibilancias recurrentes.^{18,19,20} No obstante, y aunque está claramente establecido su impacto negativo,²¹ la exposición pasiva a humo de tabaco no se correlacionó con la presencia de síntomas respiratorios. El tabaquismo de los adultos se ha implicado como un claro inductor de tos y sibilancias en los niños, ya que induce estrés oxidativo y afecta el crecimiento normal de la vía aérea; además, la respuesta al tratamiento antiinflamatorio es menor en los pacientes expuestos. Los niños que se exponen a humo de tabaco tienen un riesgo mayor de sufrir deterioro de la función pulmonar.²²

La sospecha de alergia alimentaria comprendió 19.3 % de los motivos de consulta; la sensibilización a alguno de los alimentos sospechosos fue identificada en 9.4 % de las pruebas realizadas. Dado que aspectos administrativos impidieron la realización de pruebas de reto confirmatorias, el porcentaje puede estar sobreestimado. En un análisis previo realizado en niños menores de dos años en Bogotá, Colombia, se evaluó la sensibilización a alimentos no testados de forma rutinaria (guayaba, papa amarilla, banano, maracuyá, mango, maíz, etcétera), mediante determinación de IgE específica, encontrando una

prevalencia de sensibilización de 23 %.²³ Es posible que se deba incluir varios de estos alimentos en la batería de alimentos convencional, debido a su alto consumo en el país.

Finalmente, la urticaria sin desencadenante reconocido (aguda o crónica) y la sospecha de alergia a medicamentos comprendieron 9.1 y 3.7 % de las causas de consulta, respectivamente, mientras que el prurigo (urticaria papular por picaduras de insectos), el impétigo y la miliaria ocurrieron en 4.9 %. Respecto a los medicamentos, el principal sospechoso fue la amoxicilina y las reacciones presentadas fueron en su mayoría brotes no urticariales retardados, lo cual sugiere baja probabilidad de alergia real.

En conclusión, los principales motivos de consulta alérgica en un centro hospitalario de Cali,

Colombia, en individuos < 5 años fueron los síntomas respiratorios altos o bajos (sibilancias, tos recurrente o rinitis) en más de 50 % de los casos, seguidos de eccema y sospecha de alergia alimentaria. Los principales aeroalérgenos sensibilizadores fueron los ácaros del polvo, mientras que el principal alimento fue el huevo. La sensibilización alérgica se documentó en menos de 50 % de los pacientes estudiados, tanto de forma global como para cada entidad particular (tos o sibilancias, eccema, etcétera). La historia familiar de enfermedades alérgicas en familiares de primer grado, así como el antecedente de bronquiolitis fueron factores de riesgo significativos para el desarrollo de tos o sibilancias recurrentes, mientras que la prematurez fue un factor protector para el desarrollo de eccema.

Referencias

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-743. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
2. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: Follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1253-1258. DOI: 10.1164/rccm.200504-525OC
3. Illi S, Von-Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-931. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.01.778
4. Arévalo-Herrera M, Reyes MA, Victoria L, Villegas A, Badiel M, Herrera S. Asma y rinitis alérgica en preescolares en Cali. *Colomb Med*. 2003;34(1):4-8. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/246/249>
5. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
6. 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: 10.1016/j.aller.2012.03.001
7. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009–2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:17. DOI: 10.1186/1471-2466-12-17
8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-138. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301
9. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-675. DOI: 10.1067/mai.2003.162
10. Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Arshad SH. Sex and atopy influences on the natural history of rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(1):7-12. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32834ecc4e

11. Kelly C, Gangur V. Sex disparity in food allergy: Evidence from the PubMed database. *J Allergy (Cairo)*. 2009;2009:159845. DOI: 10.1155/2009/159845
12. Ziyab AH, Raza A, Karmaus W, Tongue N, Zhang H, Matthews S, et al. Trends in eczema in the first 18 years of life: Results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(12):1776-1784. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03633.x
13. Ortega-López MC, De-La-Hoz JA, León DA, Parra JC. Prevalencia de sensibilización en pacientes pediátricos con sospecha o diagnóstico de enfermedad alérgica. Estudio PRESPPENAL. *Rev Med*. 2014;36(3):234-246. Disponible en: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/106-4>
14. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: A longitudinal study. *Lancet*. 2002;360(9337): 901-907. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11025-7
15. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease. Prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet*. 1995;346(8982):1065-1069.
16. Negele K, Heinrich J, Borte M, Von-Berg A, Schaaf B, Lehmann I, et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(1):48-54. DOI: 10.1046/j.0905-6157.2003.00101.x
17. Haataja P, Korhonen P, Ojala R, Hirvonen M, Paassilta M, Gissler M, et al. Asthma and atopic dermatitis in children born moderately and late preterm. *Eur J Pediatr*. 2016;175(6):799-780. DOI: 10.1007/s00431-016-2708-8
18. Ardura-García C, Vaca M, Oviedo G, Sandoval C, Workman L, Schuyler AJ, et al. Risk factors for acute asthma in tropical America: A case-control study in the City of Esmeraldas, Ecuador. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):423-430. DOI: 10.1111/pai.12401
19. Beigelman A, Bacharier LB. The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(2):211-216. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835eb6ef
20. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003;24(2):160-169. DOI: 10.1016/S0749-3797(02)00589-5
21. O'Connor GT, Lynch SV, Bloomberg GR, Kattan M, Wood RA, Gergen PJ, et al. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;S0091-6749(17):31204-31206. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.040
22. Hu LW, Yang M, Chen S, Shah K, Hailegiorgis Y, Burgens R, et al. Effects of in utero and Postnatal Exposure to Secondhand Smoke on Lung Function by Gender and Asthma Status: The Seven Northeastern Cities (SNEC) study. *Respiration*. 2017;93(3):189-197. DOI: 10.1159/000455140
23. Leal F, García E, Fiorentino S, Gómez E. Sensibilización alérgica a los alimentos tropicales usados en la ablactación. *Actualizaciones Pediatr*. 1991;1:3-5

Antioxidants vitamins in asthma

Vitaminas antioxidantes en asma

Columba Citlalli Barrera-Mendoza,¹ Francisco Ayala-Mata,¹ Christian Cortés-Rojo,² Martha Estrella García-Pérez,³ Alain Raimundo Rodríguez-Orozco⁴

Abstract

Asthma is a condition of unknown etiology characterized by chronic airway inflammation. Cells that mediate the inflammatory response generate reactive oxygen species that, together with other respiratory tract naturally-occurring oxidant species, produce a rupture of the redox balance, generating oxidative stress. It has been proposed that oxidative stress can be reverted by supplemental or dietary intake of antioxidant vitamins such as vitamin A, C, D and E, and this way relieve, improve or protect people with asthma. In this research, observational and placebo-controlled trials with regard to the role of antioxidant vitamins in the course of asthma, published between 1979 and 2016, were reviewed. The search engines were Google and Google Scholar, whereas consulted databases were PubMed and The Cochrane Library. There were 75 articles relevant to the subject that were found and reviewed, and it was concluded that it is not clear if the intake of supplements of these vitamins has any beneficial clinical effect on asthma control. Further controlled, longer trials are needed to elucidate the role of these nutrients in the course of asthma.

Keywords: Antioxidant vitamins; Asthma; Oxidative stress

Este artículo debe citarse como: Barrera-Mendoza CC, Ayala-Mata F, Cortés-Rojo C, García-Pérez ME, Rodríguez-Orozco AR. Vitaminas antioxidantes en asma. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):61-77

ORCID

Columba Citlalli Barrera-Mendoza, 0000-0003-4539-3023; Francisco Ayala-Mata, 0000-0002-8207-1448; Christian Cortés-Rojo, 0000-0002-4850-772X; Martha Estrella García-Pérez, 0000-0002-3185-3589; Alain Raimundo Rodríguez-Orozco, 0000-0002-1401-6535

¹Instituto de Investigaciones Científicas en Temas de Familia, Alergia e Inmunología, Morelia, Michoacán, México

²Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Morelia, Michoacán, México

³Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Facultad de Quimicofarmacobiología, Morelia, Michoacán, México

⁴Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo Morelia, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Morelia, Michoacán, México

Correspondencia: Alain Raimundo Rodríguez-Orozco.
rodriguez.orozco.ar.2011@gmail.com

Recibido: 2017-09-14

Aceptado: 2017-11-07

DOI: 10.29262/ram.v65i1.306



Resumen

El asma es una enfermedad de etiología desconocida que cursa con inflamación crónica de las vías respiratorias. Las células que median la respuesta inflamatoria generan especies reactivas de oxígeno, que en conjunto con otras especies oxidantes presentes de manera natural en las vías aéreas ocasionan la ruptura del equilibrio redox, generando estrés oxidativo. Se ha propuesto que este puede revertirse mediante la administración de vitaminas antioxidantes como A, C, E y D y de esta forma aliviar, mejorar o proteger a las personas con asma. En esta investigación se revisaron los ensayos observacionales y controlados con placebo relativos al papel de las vitaminas antioxidantes en el curso del asma, publicados entre 1979 y 2016. Los motores de búsqueda fueron Google y Google Scholar; las bases de datos consultadas fueron PubMed y The Cochrane Library. Se encontraron y revisaron 75 artículos relevantes para el tema, de los cuales se concluyó que no está claro si la ingesta de suplementos de estas vitaminas tiene algún efecto clínico benéfico en el control del asma. Son necesarios más ensayos controlados y de mayor duración para elucidar el papel de estos nutrientes en el curso del asma.

Palabras clave: Vitaminas antioxidantes; Asma; Estrés oxidativo

Abreviaturas y siglas

1,25(OH)₂D, calcitriol

25(OH)D, calcifediol

AIE, asma inducida por ejercicio

C-ACT, prueba de control del asma para niños

CVF, capacidad vital forzada

ERN, especies reactivas de nitrógeno

ERO, especies reactivas de oxígeno

FeNO, fracción de óxido nítrico exhalada

GSH, glutatión

GSS, glutatión oxidado

GSt, glutatión total

IgE, inmunoglobulina E

IU, unidades internacionales

IVD, insuficiencia de vitamina D

PCRas, proteína C reactiva de alta sensibilidad

PRBM, prueba del reto bronquial con metacolina

SVD, suficiencia de vitamina D

TFEM, tasa de flujo espiratorio máximo

Th1, Th2, Th17, células T cooperadoras 1, 2 y 17

VEF₁, volumen de espiración forzada en el primer segundo

Introducción

El asma es un problema mundial de salud pública. Se ha estimado que en el mundo 334 millones de personas sufren de asma y, contrario a lo que se tenía establecido (que esta patología tenía cifras de prevalencia más altas en países de altos ingresos o industrializados), en la actualidad son los habitantes de países en desarrollo los más afectados, donde también la incidencia está creciendo de manera notable.¹ Se ha planteado que este incremento sustancial anual está directamente relacionado con cambios en la dieta, como menor ingesta de frutas y verduras frescas, aunado al incremento en el consumo de harinas refinadas, carnes rojas y grasas saturadas.²

El asma es una enfermedad que cursa con inflamación crónica del tracto respiratorio. Durante el asma, el cuerpo se encuentra sometido a estrés oxidativo. Esto ha conducido a pensar que la ingesta de altas cantidades de vitaminas antioxidantes, ya sea a través del consumo de frutas y verduras o de suplementos alimenticios tendrá un efecto favorable en el curso de esta enfermedad. El objetivo de este trabajo es comentar los resultados de los ensayos observacionales y experimentales llevados a cabo en diferentes partes del mundo, sobre el efecto de las vitaminas antioxidantes en el asma para ofrecer herramientas que ayuden en la reflexión sobre la decisión de prescribir o no algún suplemento vitamínico como adyuvante en el control del asma.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos relacionados con el efecto de las vitaminas antioxidantes en el asma, publicados entre 1979 y 2016. Esta se llevó a cabo entre junio y agosto de 2017. Como motores de búsqueda se emplearon Google y Google Scholar. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed y The Cochrane Library. Los siguientes términos fueron incluidos en la búsqueda: “*antioxidant vitamins and asthma*”, “*antioxidant vitamin and asthma in randomized controlled trial*”, “*oxidative stress and asthma*” y “*antioxidant vitamins and asthma clinical assays*”. En los ensayos revisados y comentados participaron desde 24 hasta 6617 pacientes voluntarios.

Asma y estrés oxidativo

La respuesta inflamatoria en la vía aérea se activa ante estímulos como agentes alérgenos, la temperatura ambiental, tabaco, bacterias o virus, infecciones respiratorias o estímulos mecánicos como el ejercicio.³ Muchas de las células involucradas en este proceso (eosinófilos, neutrófilos, monocitos y macrófagos) generan especies reactivas de oxígeno (ERO), como los superóxidos (O_2^-).^{4,5,6,7} Estos al ser eliminados por la enzima superóxido dismutasa generan peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Ambas especies químicas forman radicales libres potentes en los sistemas biológicos al reaccionar con biomoléculas, causando daño celular.⁸ Las ERO son compuestos altamente oxidantes que tienen la función de combatir al agente agresor. Además, la concentración de óxido nítrico en las vías aéreas de personas con asma se encuentra incrementada.⁶ En el esputo de personas con asma suele estar presente una cantidad mayor de ERO y especies reactivas de nitrógeno (ERN) que en aquel proveniente de personas sanas. Las ERO y ERN causan daño tisular al reaccionar con proteínas, ADN y lípidos del epitelio respiratorio: pueden inducir apoptosis, alterar la proliferación celular e interferir con funciones del sistema inmune en los pulmones y provocar broncoconstricción e incremento del moco.⁶ Además de los antioxidantes endógenos mencionados, el paciente asmático está sometido a radicales libres provenientes del ambiente.

Para contrarrestar el daño oxidativo, en el pulmón se desarrolla una defensa antioxidante que neutraliza a los radicales libres, evitando el daño celular. Estas moléculas pueden ser enzimas como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión-peroxidasa o com-

puestos no enzimáticos como el glutatión, las vitaminas E y C y carotenos, principalmente.^{9,10} Muchos fluidos provenientes del pulmón contienen numerosos antioxidantes; estos también pueden clasificarse como endógenos (glutatión, enzimas antioxidantes) o exógenos (vitaminas A, C y E).^{11,12} Cuando las especies oxidantes superan a las especies antioxidantes se rompe la homeostasis redox y esto genera un estado conocido como estrés oxidativo. Se ha documentado extensamente que el estrés oxidativo es determinante en la severidad del asma.^{13,14}

Se han realizado diferentes estudios para elucidar el papel de las vitaminas en el asma, entre ellos estudios transversales, longitudinales y ensayos clínicos controlados aleatorizados. Impresiona a simple vista que los resultados no son consistentes ni concluyentes y algunos contrastan entre sí, pues los resultados de un número importante de ensayos establecen que la ingesta o niveles de vitaminas en plasma no está relacionada con el asma, mientras que otros estudios afirman que el consumo de estos nutrientes tiene un efecto benéfico en el curso de la enfermedad, en ocasiones preventivo, terapéutico o protector. Por ejemplo, algunos estudios observacionales han sugerido que algunos micronutrientes, entre los que se encuentran las vitaminas C y E,^{15,16,17} presentan un efecto protector en pacientes con asma.

Se ha referido la no relación de la ingesta de algunas vitaminas con asma¹⁸ o, incluso, que la alta exposición a antioxidantes, entre ellos vitaminas, incrementa la susceptibilidad de padecer enfermedades alérgicas y asma al aumentar respuestas Th2 como resultado de la inhibición de la activación de Th1.^{12,19} Allen *et al.* realizaron en 2009 un metaanálisis a partir de estudios observacionales, con el objetivo de determinar si existe una asociación entre ingesta de las vitaminas A, C y E o sus niveles plasmáticos con el asma y la severidad de esta. Se encontró que una baja ingesta, tanto de la vitamina A como de la C, está asociada con incremento en la probabilidad de sufrir asma. Por el contrario se encontró que la ingesta de vitamina E parece no estar relacionada con la enfermedad.¹⁸

Vitamina D

La vitamina D es uno de los nutrientes importantes sintetizados por el ser humano, para lo cual es necesaria la luz ultravioleta proveniente del sol. Por tanto, a diferencia de otros compuestos esenciales

para el organismo, su principal fuente no son los alimentos. Hablar de vitamina D es referirse a un grupo de compuestos liposolubles, entre los más importantes están la vitamina D₃ (colecalfiferol) y la vitamina D₂ (ergocalciferol). Ambas formas son biológicamente inactivas hasta que son dihidroxiladas en primera instancia por el hígado y posteriormente por el riñón. En el caso del colecalfiferol, la primera hidroxilación produce el 25-hidroxicolecalfiferol (25(OH)D), conocido también como calcifediol, el cual es un indicador del estatus de la vitamina D en el organismo.²⁰ La hidroxilación del calcifediol por el riñón produce 1,25-dihidroxicolecalfiferol o calcitriol (1,25(OH)₂D), el cual es la forma activa más potente de la vitamina D (figura 1).^{21,22}

El calcitriol, además de ser sintetizado en el riñón, es producido también en células del sistema inmune tales como monocitos, macrófagos y en células T y B activadas,²³ por lo que se ha sugerido que podría desempeñar un papel importante en el curso del asma. Asimismo, se conoce que este compuesto tiene efectos en el músculo liso de las vías respiratorias: suprime la proliferación de las células bronquiales, así como la secreción de moco. Se ha sugerido que este efecto es ocasionado por la dismi-

nución en la expresión de MMP9 y ADAM33, genes que modulan la remodelación de las vías aéreas y se relacionan con esta vitamina. También se ha señalado una asociación inversa entre la cantidad de 25(OH)D y el uso de corticosteroides inhalados o inhibidores de los leucotrienos.²⁰

Se han realizado diversos ensayos con el objetivo de determinar si la ingesta o los niveles basales de vitamina D tienen un efecto en la evolución del asma. A la fecha no es posible afirmar categóricamente que el uso de suplementos de vitamina D tenga un efecto positivo en el desarrollo del asma o en la respuesta al tratamiento de elección, puesto que los resultados de los ensayos son contrastantes.²⁴

En un análisis retrospectivo secundario realizado a partir de dos estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, Majak *et al.* encontraron que, en 36 niños asmáticos sometidos a inmunoterapia específica con alérgenos, los síntomas del asma disminuían al aumentar la concentración de 25(OH)D en suero.²⁵

También se ha sugerido que la vitamina D puede proteger contra los efectos secundarios en hueso ocasionados por los corticosteroides en niños, fármacos de primera línea para el tratamiento del asma.²⁶

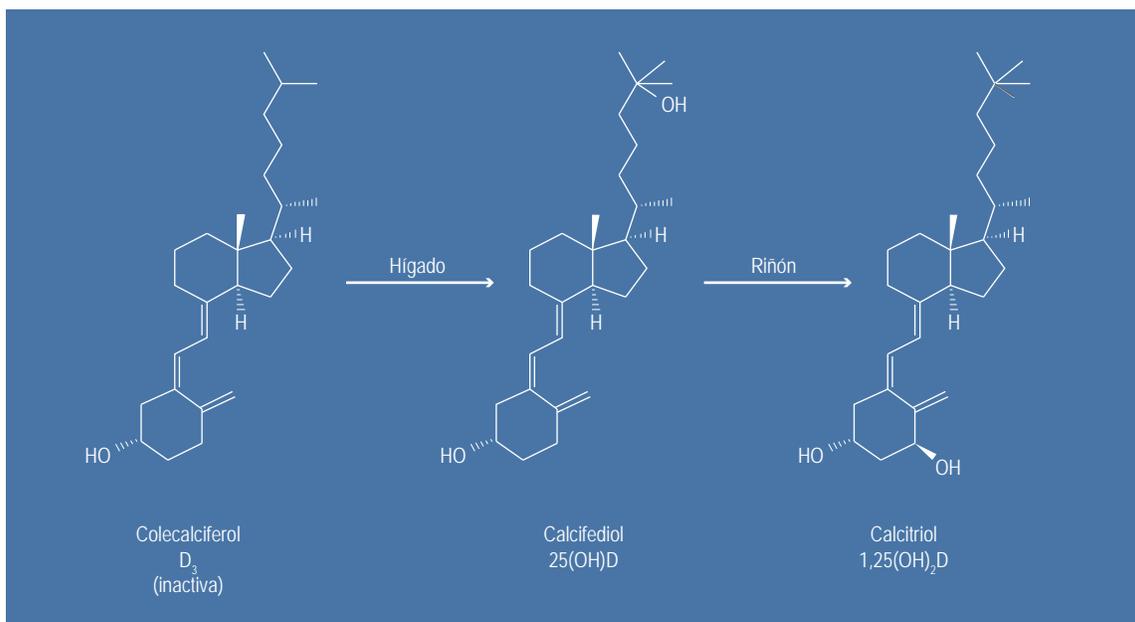


Figura 1. Activación metabólica de la vitamina D₃ tras ser hidroxilada sucesivamente por el hígado y el riñón. La cuantificación del calcifediol en plasma es un indicador del estatus de vitamina D en el organismo.

La variabilidad en la concentración plasmática de vitamina D entre individuos a través de las diferentes estaciones del año y, por tanto, la dificultad para afirmar el efecto benéfico de la vitamina D en el control del asma quedó de manifiesto en el ensayo realizado por Lewis *et al.* (estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo),²⁷ en el que participaron 30 pacientes entre los seis y 17 años con diagnóstico de asma crónica persistente, a quienes se les administraron 1000 IU/día de D₃ o un placebo durante un año. Se realizaron tres seguimientos, el primero en invierno, el segundo en verano y el tercero nuevamente en invierno. Se encontró que la cantidad de D₃ administrada durante el ensayo fue considerablemente mayor a la ingesta diaria recomendada.^{28,29} Aun así, la D₃ suministrada resultó insuficiente para que los sujetos de estudio alcanzaran una concentración plasmática de 25(OH)D > 30 ng/mL, lo cual representa un nivel suficiente de vitamina D en suero.³⁰ Además, las diferencias en los niveles séricos de esta vitamina difieren significativamente en verano e invierno. Al comparar el grupo placebo con el tratado no se encontraron diferencias en la puntuación de la prueba de control de asma ni en la función pulmonar estimada a través de espirometría. Esto se adjudicó a la dificultad de los sujetos de estudio para alcanzar una dosis suficiente de vitamina D, a pesar de la elevada cantidad de este nutriente suministrado diariamente en el estudio, debido a factores que no se pueden controlar como color de piel, ingesta en la dieta y tiempo de exposición al sol.

Recientemente, en un ensayo en el que se estudiaron 79 niños con sintomatología respiratoria baja recurrente o persistente se reportó que los niveles de 25(OH)D fueron más bajos durante la temporada otoño-invierno que en la temporada primavera-verano y también que la insuficiencia de vitamina D (25(OH)D < 50 nmol/L) fue más común en los niños con eosinofilia e hiperreactividad bronquial. Aunque ya se ha documentado la variación estacional de los niveles de vitamina D, vale la pena estudiar si las exacerbaciones asmáticas de invierno están relacionadas con menores niveles de este micronutriente y también sería conveniente diseñar estudios para evaluar causalidad entre la insuficiencia de vitamina D y la aparición de eosinofilia e hiperreactividad bronquial en sujetos sin y con fondo atópico.³¹

Un estudio transversal prospectivo y por cohortes tuvo como objetivo medir la asociación en-

tre las concentraciones de diversos nutrientes en suero, entre ellos la vitamina D, y la prevalencia de asma, atopia e hiper-respuesta bronquial en niños de cuatro y ocho años de edad. La asociación entre la vitamina D en suero y asma fue dependiente de la edad, pues en niños de cuatro años, los síntomas de la enfermedad disminuyeron al incrementarse la concentración sérica de 25(OH)D, mientras que en los de ocho años, un incremento en la concentración de vitamina D sérica se asoció con mayor severidad del asma, siendo este el primer trabajo que reporta este efecto.³²

También se ha investigado el efecto de la ingesta de vitamina D por mujeres embarazadas en la presencia o no de asma en sus hijos. Dos estudios aleatorizados y controlados por placebo^{33,34} mostraron que si bien eran menos los niños cuyas madres consumieron vitamina D y que desarrollaron asma o presentaron episodios de sibilancias o sibilancias persistentes entre uno y tres años de vida, la diferencia con los niños cuyas madres recibieron un placebo no fue estadísticamente significativa. En ambos ensayos y pese a que la cantidad de vitamina D administrada fue muy diferente (2800 UI/día y 4400 UI/día), la cantidad circulante de 25(OH)D se incrementó respecto a las mujeres que ingirieron el placebo. Cabe hacer mención que las dosis de vitamina D usadas en estos ensayos fueron mucho mayores a las recomendadas comúnmente. También se ha reportado que hasta 60 % de los episodios de sibilancias son transitorios y no están relacionados con desarrollo futuro de asma, principalmente cuando ocurren entre la edad de uno y tres años,³⁵ que coincide con la edad de participantes en las dos investigaciones indicadas.

Los resultados inconsistentes entre estos y otros estudios se deben principalmente a que de todos los nutrientes, la vitamina D es uno de los que puede presentar mayor variabilidad en los seres humanos debido a que su principal fuente no es la dieta, como sucede con la mayoría de las vitaminas, sino la síntesis en la piel catalizada por los rayos UV-B provenientes de la luz solar. Debido a esto, los hábitos de exposición al sol y uso de bloqueadores solares influyen en la cantidad basal de 25(OH)D, manteniendo valores fluctuantes la mayor parte del tiempo. Aunado a esto, la latitud, así como la pigmentación de la piel inciden directamente en la producción de vitamina D.²² Además, la mayoría de los ensayos no

han tomado en cuenta que los niveles disminuidos de vitamina D pueden ser ocasionados por la administración concomitante de corticosteroides, ya que diversos estudios han demostrado que los glucocorticoides estimulan la expresión del mRNA de la vitamina D-24-hidroxilasa, enzima que degrada 25(OH)D y 1,25(OH)₂D.^{36,37}

También deben considerarse los problemas que la sobreingesta de vitamina D puede acarrear. Schaubert *et al.* en 2007 observaron que un cultivo de queratinocitos tratado con vitamina D incrementó la producción de catelicidina, un péptido antimicrobiano. Un incremento sustancial en esta producción puede tener un efecto proinflamatorio y ocasionar cambios en la microbiota, lo que deriva en un efecto negativo para el asma, puesto que la microbiota es una barrera de defensa contra patógenos en todo el epitelio, incluyendo el respiratorio.^{38,39}

Aunque varios estudios sugieren mejoría en los síntomas del asma al administrar grandes dosis de vitamina D, se debe tener cautela al afirmar que esta es útil en el tratamiento del asma, pues en general los ensayos se han realizado con un número relativamente pequeño de pacientes y han sido de corta duración. Se requieren investigaciones con niveles controlados de vitamina D en las que se evalúe la asociación de niveles séricos y marcadores clínicos, inmunológicos y bioquímicos, con el nivel de remisión de los síntomas y signos y también con evolución de la función pulmonar.⁴⁰

Vitamina C

La vitamina C o ácido ascórbico es un antioxidante potente (figura 2). Además, presenta actividad antiinflamatoria y está involucrada en el metabolismo de prostaglandinas y la histamina, que a su

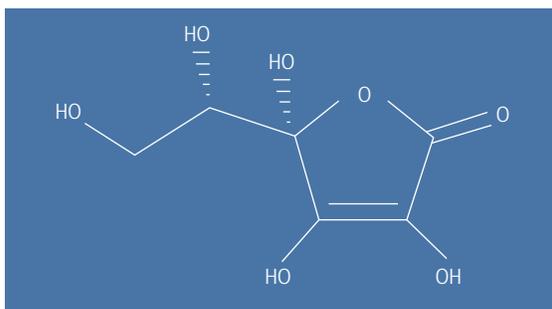


Figura 2. Estructura química del ácido ascórbico

vez participan en la broncoconstricción presente en el asma.² Existe un gran número de ensayos que asocian una ingesta adecuada de vitamina C con un efecto favorable en sujetos que padecen asma, aunque existen otros estudios que indican que el ácido ascórbico no provee beneficio alguno a los pacientes asmáticos. Algunos ensayos relevantes se refieren a continuación.

Cuando se administra como coadyuvante de un tratamiento con corticosteroides, la vitamina C puede facilitar que la dosis de estos se reduzca, como fue demostrado en un ensayo de cuatro meses de duración. Si bien al administrar 1 g/día de vitamina C el nivel del VEF₁ no sufrió cambios, la necesidad de corticosteroides inhalados disminuyó en el grupo que tomó ácido ascórbico.⁴¹

En 2009, Biltagi *et al.* realizaron un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo, en el que se incluyeron ácidos grasos omega-3 y cinc, además del ácido ascórbico.⁴² El estudio fue llevado a cabo en niños entre siete y 10 años con diagnóstico de asma. Su duración fue de 38 semanas. La dosis de vitamina C administrada fue de 200 mg/día y se encontró que esta fue suficiente para mejorar significativamente la función pulmonar y las pruebas de control del asma de los infantes, además de disminuir los niveles de marcadores inflamatorios en esputo.

Se ha analizado también el efecto de la vitamina C en la broncoconstricción inducida por ejercicio que presentan las personas con asma. Tecklenburg *et al.* en un ensayo a doble ciego aleatorizado administraron a un grupo 1500 mg/día de ácido ascórbico y al otro grupo, un placebo, durante dos semanas. Encontraron que la vitamina C redujo en 48 % la caída del volumen espiratorio forzado posejercicio comparado con el placebo, brindando un efecto protector contra la broncoconstricción.⁴³

Otros estudios concluyeron que la ingesta de suplementos de vitamina C no aporta algún beneficio clínico a los pacientes con asma.^{44,45} En un ensayo aleatorizado controlado por placebo, la administración de 1 g/día de vitamina C durante 16 semanas no produjo efecto clínico alguno en el control del asma.⁴⁶ Al igual que este, otros estudios reportaron que no existe evidencia suficiente para incluir a la vitamina C en el tratamiento del asma.^{45,47,48} En cuanto al asma inducida por ejercicio (AIE), se ha especulado que la combinación del ácido ascórbico con vitamina E brinda mayor beneficio que la ad-

ministración de estas vitaminas por separado.⁴⁹ Sin embargo, no existe evidencia contundente del beneficio de la administración concomitante de estos nutrientes en el AIE.^{49,50}

Los resultados entre los estudios observacionales y los experimentales resultan contrastantes, por lo que Allen *et al.* realizaron en 2009 un metaanálisis sobre la asociación entre la ingesta o niveles en suero de las vitaminas A, C y E y el asma, basados en estudios observacionales reportados en distintas fuentes de 1950 a 2007. Analizaron 32 artículos que reportaban la asociación del asma con el ácido ascórbico. Se encontró que niveles bajos de ingesta dietética de esta vitamina o de su concentración sérica estaban relacionados significativamente con mayor probabilidad de sufrir asma. Asimismo, no hubo diferencia significativa entre la ingesta dietética media de vitamina C de pacientes asmáticos y no asmáticos, a diferencia de lo que se observó en los niveles séricos de esta vitamina. Estos fueron hasta 16.8 $\mu\text{mol/L}$ más bajos en pacientes asmáticos. No se observó alguna asociación entre la ingesta o niveles en sangre de este nutriente y la severidad del asma. En cuanto a la reactividad de las vías aéreas, bajos niveles de ácido ascórbico se relacionaron en forma estadísticamente significativa con un incremento en la reactividad de las vías aéreas.¹⁸

Vitamina E

La vitamina E comprende un conjunto de ocho compuestos liposolubles, cuatro de los cuales son los tocoferoles α , β , γ y δ . Los otros cuatro compuestos son tocotrienoles α , β , γ y δ . Todos presentan propiedades antioxidantes.⁵¹ La forma más abundantemente distribuida en la naturaleza es el α -tocoferol (figura 3).

La vitamina E en general presenta diferentes funciones, entre las que destaca la antioxidante, que ha motivado a distintos grupos de trabajo a investigar su efecto en enfermedades que se sabe tienen un origen o están relacionadas con estrés oxidativo, por ejemplo, el asma.⁵¹ Otra función asignada más recientemente a esta vitamina es fungir como un antiinflamatorio.

Se cree que la vitamina E es el antioxidante lipofílico más importante del pulmón. Además, se sabe que las células alveolares tipo II proveen al surfactante alveolar con vitamina E durante el ensamblaje intracelular. También se ha comprobado que

una deficiencia transitoria de vitamina E provoca cambios reversibles en la expresión de marcadores pro y antiinflamatorios y reduce la síntesis de lípidos surfactantes en las células alveolares tipo II.⁵²

La vitamina E puede ayudar a prevenir o disminuir los síntomas del asma disminuyendo el estrés oxidativo, la inflamación de las vías aéreas y la respuesta inmune Th2 al reducir la producción de interleucina 4 por las células mononucleares en sangre periférica.²

Existe información controvertida acerca de la eficacia de la vitamina E en asma. En estudios observacionales, esta ha demostrado poseer un efecto protector, mientras que en ensayos clínicos no se ha demostrado algún efecto de la vitamina E en el control del asma. Algunos de estos trabajos se exponen a continuación.

En 2008, se realizó en Australia un estudio transversal en el que se evaluó el efecto de un antioxidante endógeno (el glutatión, GSH) y uno exógeno (α -tocoferol) en el asma.⁵³ Además, se midieron las formas oxidadas de estos compuestos: el glu-

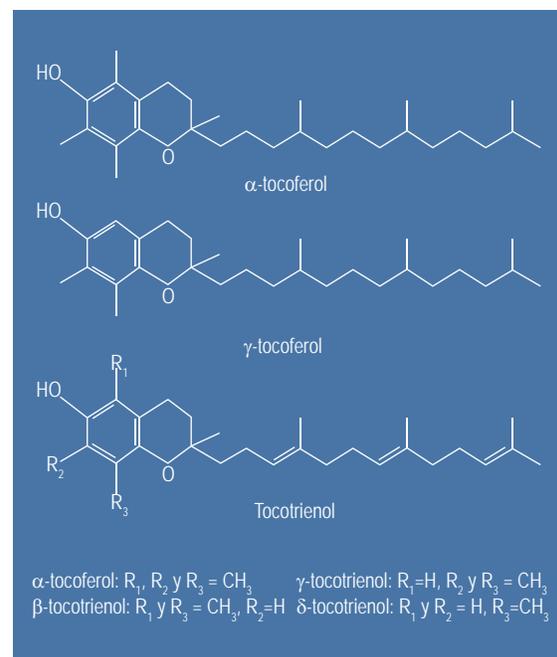


Figura 3. Estructura química de los tocoferoles más abundantes en la naturaleza y fórmula general de los tocotrienoles. Estos compuestos en conjunto son lo que se denomina vitamina E.

tación oxidado (GSS) y la α -tocoferol quinona. En este ensayo llevado a cabo en adultos mayores de 18 años, participaron 44 pacientes diagnosticados con asma estable y 31 personas sanas; a todos se les extrajo sangre periférica y se les tomó una muestra de esputo inducido.

Al evaluar las concentraciones del antioxidante exógeno, el α -tocoferol se encontró disminuido en sujetos asmáticos respecto a los controles en plasma, sangre total y en esputo, sin encontrar una disminución estadísticamente significativa en este último. Por su parte, la forma oxidada de la vitamina E, la α -tocoferol quinona estuvo elevada en los tres fluidos de pacientes con asma comparados con los controles, siendo el aumento en sangre total el único estadísticamente significativo y que correlacionó con el control del asma.

Respecto al antioxidante endógeno, al comparar los valores del glutatión de pacientes asmáticos respecto a los no asmáticos se observó que el glutatión total (GSt) se encontró aumentado significativamente en esputo y que el GSS prevalecía sobre el GSH. En sangre periférica se registró un incremento de todas las formas de glutatión, sin que alguna alcanzara significación estadística. El incremento de GSt, GSH y GSS en el esputo de los pacientes con asma respecto a los controles deja de manifiesto el ambiente oxidante de las vías aéreas de las personas con dicha enfermedad.

Estos hallazgos llevaron a los investigadores a proponer que pudiera estar activándose un mecanismo adaptativo al estrés oxidativo que moviliza el α -tocoferol y el GSH circulantes hacia las vías respiratorias. La relevancia de este reporte radica en que los investigadores no solo midieron la defensa antioxidante en sangre periférica como la mayoría de los estudios, sino también en esputo, en el cual pueden encontrarse efectos directos de los oxidantes.

Mabalirajan *et al.* en 2009 evaluaron el efecto del α -tocoferol en la disfunción mitocondrial, usando un modelo murino de asma. La administración de esta forma de vitamina E redujo la expresión de características del asma tales como la hiper-respuesta de las vías aéreas a metacolina, la inflamación de las vías aéreas y el estrés oxidativo en los pulmones; además, disminuyó la expresión de la lipogénasa 12/15 en células del epitelio bronquial (misma que degrada mitocondrias) y restableció las funciones mitocondriales.⁵⁴

Gilliland *et al.*, en 2003, mediante un estudio transversal llevado a cabo en pacientes entre 11 y 19 años con asma, descubrieron que una baja ingesta de vitamina E se asoció con déficit en el flujo de expiración forzada entre 25 y 75 % de la capacidad vital forzada (CVF). Sin embargo, estos resultados no son concluyentes, puesto que la ingesta de vitamina E y sus niveles no deben ser medidos "con precisión" a través un cuestionario de frecuencia de alimentos, como sucedió en ese caso.¹⁷

En un metaanálisis sobre la asociación entre vitaminas antioxidantes y su efecto en asma, Allen *et al.* reportaron que los resultados de los ensayos presentan gran heterogeneidad: no hubo diferencia significativa en los niveles de vitamina E en suero de pacientes con asma. No hubo relación entre las probabilidades de sufrir asma y una ingesta baja de vitamina E o de sus niveles en suero. Se observó una ingesta mucho más baja en quienes presentaron asma severa, pero no hubo diferencia en la media de los niveles en suero en comparación con los que padecían asma menos severa. No se observó asociación entre una ingesta de vitamina E baja y el riesgo de reactividad de las vías aéreas.¹⁸

En esta misma tendencia, un ensayo llevado a cabo por Pearson *et al.*, doble ciego y controlado por placebo, explica que se administraron 500 mg/día de vitamina E durante seis semanas a 72 adultos británicos con asma.⁵⁵ La ingesta de esta vitamina no produjo efecto significativo en el control del asma, por lo que se concluyó que los suplementos de esta vitamina no brindan un efecto benéfico a los pacientes con asma leve a moderada.

Muchos de los resultados dispares de los trabajos realizados para investigar el efecto de la vitamina E en el asma se pueden deber a la existencia de isoformas de esta.^{56,57} Berdnikovs *et al.* encontraron que el γ -tocoferol eleva la inflamación en un modelo experimental de asma y que incluso esta isoforma es capaz de inhibir el efecto antiinflamatorio del α -tocoferol, a través de una regulación directa de señales de células endoteliales durante el reclutamiento de leucocitos. En Europa predomina la ingesta de α -tocoferol, mientras que la de γ -tocoferol en Estados Unidos, lo que pudiera explicar en parte que en ensayos llevados a cabo en Finlandia e Italia la vitamina E haya reducido el asma, mientras que en Estados Unidos no. En diferentes partes del mundo, la ingesta de α y γ -tocoferoles es distinta.

Como se mencionó, las grandes diferencias en los resultados pueden deberse a la ingesta de una u otra isoforma de la vitamina E, lo cual en la mayoría de estudios no se ha tomado en cuenta. En los observacionales, algo que ha dificultado obtener resultados consistentes es que la mayoría de las veces es complicado separar los efectos de nutrientes específicos, por ejemplo, aislar los efectos de las vitaminas E y C, debido a que dietas bajas en frutas y vegetales ocasionan una deficiencia tanto en la vitamina E como en la C, complicando determinar cuál de las dos es la que posee el efecto buscado, o ambas en conjunto.⁵⁸

Vitamina A

La vitamina A es una vitamina liposoluble que posee tres formas activas: retinol, retinal y ácido retinoico, a estas en conjunto se les denomina retinoides (figura 4). Existen también los compuestos denominados provitamina A, definidos como carotenoides, entre los que destaca el β -caroteno⁶ que puede ser transformado en vitamina A. Esta se acumula en las membranas celulares y subcelulares, en las que tiene una función esencial para mantener su estabilidad, influye en el crecimiento y reparación de las células epiteliales y al ser un antioxidante, elimina al anión superóxido y reacciona directamente con radicales hidropéroxilo, además evita la peroxidación lipídica de las membranas. Los carotenoides obtenidos de la

dieta se han asociado con una función pulmonar mejorada y menor prevalencia de asma.¹² Esta mejora en el asma se debe no solo a la capacidad de neutralizar especies reactivas de oxígeno formadas en el pulmón por mediadores inflamatorios, sino a efectos directos en el sistema inmune, ya que esta vitamina disminuye la regulación de la respuesta inmune Th2 incrementando la proliferación de células T reguladoras e inhibiendo a las células Th17.²

Por otro lado, en los adultos, la deficiencia de vitamina A ocasiona traqueobronquiolitis necrosante y metaplasia escamosa, reversibles siempre y cuando se restablezcan los niveles adecuados de vitamina A.⁵⁹ Los cambios en el epitelio provocan que la barrera de protección contra virus y bacterias no sea eficiente, lo cual expone al huésped a infecciones y provoca un incremento de la reactividad bronquial. Tal situación se ha establecido en modelos experimentales de asma.⁵⁹ Además, la hipovitaminosis A contribuye a un riesgo incrementado de muerte provocada por infecciones comunes.⁶⁰

Además de la controvertida aplicación clínica de la vitamina A para contrarrestar los efectos del asma que se discutirá posteriormente, el ácido retinoico ha servido como un biomarcador para clasificar esta patología. En 2013, un análisis metabólico desarrollado por Carraro *et al.* permitió distinguir entre los grados de severidad del asma de niños que la pade-

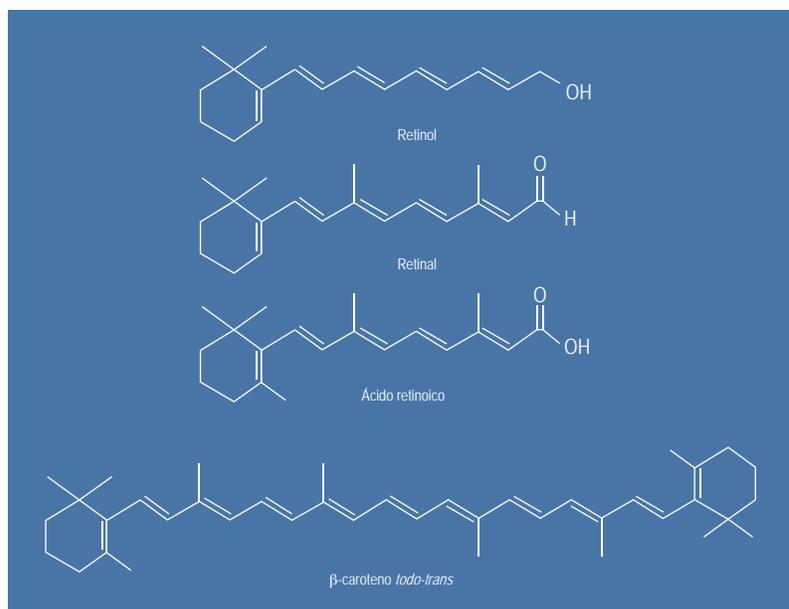


Figura 4. Estructura de los retinoides y β -caroteno.

cían y niños sanos. Se analizó mediante espectrometría de masas el condensado de aire exhalado de los individuos participantes en el estudio y se encontró que en los sujetos con asma severa un compuesto relacionado químicamente era el ácido retinoico. Contrario a esto, en sujetos sanos se encontró un compuesto relacionado químicamente con el ercalcitriol (vitamina D₂).⁶¹ Esto es consistente con el papel del ácido retinoico y sus metabolitos en el proceso de inflamación y de remodelación de las vías respiratorias en asma, particularmente en las formas más severas.

En cuanto al efecto terapéutico que la ingesta de vitamina A puede tener en el curso del asma, no hemos encontrado resultados contundentes sobre el efecto protector de este nutriente en pacientes con asma. Existen ensayos en los que se evalúa la ingesta de suplementos alimenticios ricos en vitamina A o carotenoides, sin embargo, los demás componentes podrían estar ejerciendo algún efecto terapéutico, aditivo o sinérgico con los mencionados nutrientes, por lo que los resultados no son concluyentes.^{62,63} Los ensayos en los que se ha medido la ingesta de retinoides o carotenoides en plasma o a través de cuestionarios de frecuencia de ingesta de alimentos, arrojan resultados controversiales ya que en ocasiones no se ha encontrado efecto de estos nutrimentos sobre el asma.

La revisión sistemática y metaanálisis llevados a cabo por Allen *et al.* en 2009, evaluó 21 artículos que relacionaban a la vitamina A o sus componentes con el asma. Esta publicación pone de manifiesto que existe una evidencia consistente que asocia negativamente la ingesta de vitamina A con la probabilidad de padecer asma y con su estatus, pues se encontró que la ingesta de este nutrimento puede estar disminuida hasta 182 µg/mL al día en pacientes con asma, respecto a los pacientes no asmáticos. Este déficit del nutrimento mencionado equivale a 26 % en hombres y 30 % en mujeres de la ingesta diaria recomendada. Por el contrario, no se encontró asociación significativa entre la ingesta de vitamina A o de sus componentes y la reactividad de las vías aéreas. El asma severa se relacionó significativamente con una ingesta menor de vitamina A de hasta 50 % de la ingesta diaria recomendada en hombres y 57 % en mujeres, en relación con pacientes con asma moderada.¹⁸

Un estudio realizado en Nepal indicó que no había diferencia significativa entre los resultados para VEF₁ o CVF en los niños cuyas madres fueron

suplementadas durante el embarazo con vitamina A respecto a aquellos cuyas madres recibieron placebo. Asimismo, ni la suplementación con vitamina A o β-carotenos a mujeres embarazadas o a los niños de preescolar se asoció con asma en la adolescencia.⁶⁴ Un año después, el equipo de trabajo concluyó que la administración de un suplemento de vitamina A en la infancia temprana no se asocia con un menor riesgo de asma en una región donde prevalece la deficiencia crónica de este nutriente.⁶⁵

El AIE fue blanco de dos ensayos conducidos por Neuman *et al.* En el primero de ellos se evaluó la capacidad de un suplemento alimenticio del alga *Dunaliella bardawil*, rica en una mezcla de isómeros del β-caroteno además de otros carotenoides, para prevenir esta afección. Treinta y ocho pacientes con AIE recibieron el suplemento que aportaba 64 mg/día de la mezcla de carotenos o un placebo; 53 % fue protegido contra la AIE.⁶² Un año después, el mismo grupo de trabajo reportó que tras la ingesta diaria durante una semana de un suplemento alimenticio que aportaba 30 mg de licopeno, 55 % de los pacientes con AIE que participaron en el ensayo quedaron protegidos contra esta patología, quienes presentaron niveles significativamente más altos de este antioxidante. Curiosamente, pese a que la fórmula del suplemento alimenticio incluía tocoferoles y carotenoides en menor proporción, estos no se encontraron elevados en plasma de los individuos con AIE, por lo que el efecto protector fue adjudicado únicamente al efecto antioxidante del licopeno.⁶³

Entre los ensayos en pacientes pediátricos destaca el trabajo de Patel *et al.*, realizado en 861 niños seguidos desde el nacimiento. A través de cuestionarios de frecuencia del consumo de alimentos, a la edad de cinco años se midió su ingesta de vitaminas A, C y E. También se midió el nivel de IgE. La ingesta de β-caroteno se asoció con menor riesgo de sensibilización alérgica y en forma negativa con los niveles de IgE. En contraste, la vitamina E se relacionó con riesgo mayor de sensibilización alérgica.⁶⁶

En el ensayo de Arora *et al.*,⁶⁷ efectuado en Nueva Dehli con 35 niños con edades entre dos y 12 años, diagnosticados con asma, se encontró que niveles de vitamina A menores a 20 µg/dL fueron cuatro veces más comunes en los niños con asma que en los niños sanos. Además, los niveles de esta vitamina en suero de niños con asma fueron significativamente más bajos que en los controles.

Pero no todos los resultados de los ensayos realizados apoyan el uso de vitamina A en el tratamiento del asma. Por ejemplo, en un modelo murino de asma, Schuster *et al.* encontraron que una dieta deficiente en vitamina A (0-0.2 IU/g) disminuía el desarrollo de asma en el modelo, mientras que la alta ingesta del nutriente (250 IU/g) provocaba el desarrollo de asma. Además, los ratones alimentados con esta dosis de vitamina A desarrollaron hiperreactividad pulmonar severa e inflamación asociada con eosinofilia de las vías respiratorias y citocinas Th2.⁵⁹

Estos resultados coinciden con el trabajo de quienes desarrollaron un ensayo epidemiológico en el que encontraron que administrar multivitamínicos, con la vitamina A entre sus componentes, como suplemento alimenticio en los primeros seis meses de vida se relaciona con mayor riesgo de desarrollar asma.⁶⁸ Son necesarios estudios aleatoriza-

dos y controlados por placebo para evaluar el efecto de los retinoides o carotenoides en el curso del asma. Ensayos como el de Checkley *et al.*^{64,65} son una rara excepción. Estos permitirán determinar con precisión si la ingesta de algún suplemento de estos nutrientes posee algún efecto sobre el curso de la enfermedad asmática.

Conclusiones

El estrés oxidativo involucra la ruptura del equilibrio redox y se ha relacionado con el asma. Por tanto, cabía esperar que la ingesta de vitaminas antioxidantes tendría algún efecto clínico terapéutico en dicha patología. Los trabajos revisados aquí demuestran que la evidencia es insuficiente para recomendar el uso de cualquier suplemento vitamínico para la prevención o tratamiento de asma (cuadro 1). Los resultados obtenidos dependen del tipo de investigación; numerosos estudios aleatorizados controlados por placebo no sostienen resultados

Cuadro 1. Estudios controlados por placebo y aleatorizados

Vitamina	Dosis usada	Duración (semanas)	Población	Edad	Localidad	Conclusiones
D	Budesonida o budesonida + formoterol + D ₃ o placebo 100 000 IU D ₃ en bolo intramuscular y 50 000 IU oral, semanal	24	130 pacientes asmáticos	10-50 años	Tehran, Irán	El %VEF ₁ mejoró significativamente en el grupo tratado con D ₃ , sin embargo, no se usó placebo para el control paralelo ⁶⁹
	500 IU/día	26	48 niños: 24 recibieron budesonida 800 g/día + placebo y 24 recibieron budesonida 800 g/día + D ₃	5-18 años	Lodz, Polonia	A menor cantidad de 25(OH)D en plasma, más severas las manifestaciones clínicas del asma. D ₃ ejerce un efecto protector contra el asma ⁷⁰
	60 000 IU/mes	26	100 niños: 50 recibieron D ₃ y 50, placebo	3-14 años	Rohtak, India	Los infantes que recibieron D ₃ mensualmente presentaron menor número de exacerbaciones y su asma fue controlada más pronto respecto a los niños con placebo. Incremento de TFEM y disminución de la necesidad de corticosteroides ⁷¹

Continúa en siguiente página...

... Continúa de página anterior

D	320 µg/día de ciclesonida + una dosis única de 100 000 UI de D ₃ y 4000 IU/día o 320 µg/día de ciclesonida + placebo	28	408 adultos, 201 recibieron D ₃ y 207 recibieron placebo	> 18 años	Distintos estados de Estados Unidos	No se encontró que D ₃ tuviera efectos terapéuticos significativos ⁷²
	14 000 IU/semana	6	39 niños	6-18 años	Haifa, Israel	Sin diferencia significativa entre el grupo que recibió D ₃ y el de placebo, en PRBM, FeNO, PCRas, IgE y eosinófilos pese al incremento de D ₃ sérica ⁷³
	Prednisolona + 0.25 µg de calcitriol dos veces al día o prednisolona + placebo	4	24 adultos con asma severa, 11 con placebo, 13 con D ₃	18-75 años	Londres, Inglaterra	No hubo diferencia significativa en VEF ₁ entre quienes ingirieron D ₃ o placebo, pero sí entre quienes presentaban IVD o SVD; estos mejoraron significativamente tras administración del esteroide ⁷⁴
	1 g/día de vitamina C y 450 mg/día de magnesio	16	300 adultos, 95 vitamina C, 99 magnesio y 106 placebo	18-60 años	Nottingham, Inglaterra	Sin evidencia de efecto terapéutico con alguno de los suplementos ⁴⁶
	200 mg/día de vitamina C	38	60 niños con asma	7-10 años	Tanta, Egipto	Efecto heterogéneo de la ingesta de vitamina C en los síntomas del asma. El efecto de este nutriente en C-ACT y en VEF ₁ fue dependiente de la edad, presentando el mejor efecto los niños de 7-8.2 años ⁷⁵
E	500 mg α-tocoferol	6	72 pacientes, 35 recibieron tocoferol y 37, placebo	18-60 años	Nottingham, Inglaterra	Sin efecto terapéutico de vitamina E en alguna medida de control de asma ni en los niveles de IgE en suero ⁶⁵
A	Variable dependiendo de la edad, desde 15 000 µg hasta 60 000 µg de retinol	16	6617 pacientes reclutados, 3139 placebo, 3478 retinol	≤ 60 meses	Terai, Nepal	La ingesta de suplementos de vitamina A en la infancia temprana no está relacionada con menor riesgo de asma ⁶⁵

25(OH)D = calcifediol, C-ACT = prueba del control del asma para niños, FeNO = fracción de óxido nítrico exhalada, IgE = inmunoglobulina E, IVD = insuficiencia de vitamina D, PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad, PRBM = prueba del reto bronquial con metacolina, SVD = suficiencia de vitamina D, TFEM = tasa de flujo espiratorio máximo, VEF₁ = volumen de espiración forzada en 1 segundo

similares a los de investigaciones observacionales. Un sesgo importante en los primeros es la manera de medir los nutrientes ingeridos por los participantes del ensayo. Generalmente, los alimentos ricos en las vitaminas antioxidantes a evaluar son también ricos en algunos otros nutrimentos con propiedades potencialmente benéficas como los polifenoles (que tienen propiedades antioxidantes), magnesio o selenio, por mencionar algunos. Es posible también que las vitaminas antioxidantes presenten efectos sinérgicos, aditivos o antagónicos con algunos de estos.

Es importante recordar que las asociaciones presentes en los estudios observacionales y en los llevados a cabo con modelos animales no necesariamente se reproducen en los estudios clínicos y, por tanto, no deben ser usados como base para indicaciones clínicas.

Al no existir una evidencia fuerte del beneficio de los suplementos vitamínicos en el asma basada en ensayos clínicos y considerando que estos incluso

pueden inducir situaciones como riesgo aumentado de cáncer, disminución potencial de la microbiota y efectos proinflamatorios, parece razonable recomendar a los pacientes no abusar de estos suplementos y procurar una dieta saludable y balanceada que incluya frutas y verduras frescas en abundancia y considerar la administración de suplementos vitamínicos a personas con niveles bajos o con franca insuficiencia.

El efecto de la ingesta de nutrientes vitamínicos varía entre zonas geográficas y no se ha establecido si isoformas de las vitaminas o aspectos farmacogenéticos inciden en la respuesta de las poblaciones en ensayos controlados con placebo y desarrollados en periodos de tiempo mayores a un año.

Declaración de intereses

No hay conflictos de interés que declarar por parte de los autores, quienes no recibieron financiamiento para realizar este trabajo.

Referencias

1. Global Asthma Network. [Sitio web]. The Global Asthma Report 2014. Nueva Zelanda: Global Asthma Network; 2014. Disponible en: http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf
2. Han YY, Blatter J, Brehm JM, Forno E, Litonjua AA, Celedón JC. Diet and asthma: vitamins and methyl donors. *Lancet Respir Med.* 2013;1(10):813-822. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70126-7
3. Rebolledo-Cobos RC, Teixeira B, Correa C. Asma, estrés oxidativo y ejercicio físico: revisión de literatura. *Fisioterapia.* 2014;36(1):40-48. DOI: 10.1016/j.ft.2013.06.002
4. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med.* 1990;9(3):235-243. DOI: 10.1016/0891-5849(90)90034-G
5. Henricks PA, Nijkamp FP. Reactive oxygen species as mediators in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2001;14(6):409-420. DOI: 10.1006/pupt.2001.0319
6. Riccioni G, Barbara M, Bucciarelli T, Di-Ilio C, D'Orazio N. Antioxidant vitamin supplementation in asthma. *Ann Clin Lab Sci.* 2007;37(1):96-101.
7. Rosanna DP, Salvatore C. Reactive oxygen species, inflammation, and lung diseases. *Curr Pharm Des.* 2012;18(26):3889-3900. DOI: 10.2174/138161212802083716
8. Martínez-Cayuela M. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie.* 1995;77(3):147-161. DOI: 10.1016/0300-9084(96)88119-3
9. Oberholzer HM, Pretorius E. The role of vitamins and minerals in the alleviation of asthma symptoms. *Early Child Dev Care.* 2006;180(7):913-920. DOI: 10.1080/03004430802525047
10. Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol.* 2006;533(1-3):222-239. DOI: 10.1016/j.ejphar.2005.12.087
11. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9-19. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182439613
12. Moreno-Macias H, Romieu I. Effects of antioxidant supplements and nutrients on patients with asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1237-1244. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.020

13. Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. Increased oxidative and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):72-78. DOI: 10.1067/mai.2003.17
14. Sahiner UM, Birben E, Erzurum S, Sackesen C, Kalayci O. Oxidative stress in asthma. *World Allergy Organ J.* 2011;4(10):151-158. DOI: 10.1097/WOX.0b013e318232389e
15. Patel BD, Welch AA, Bingham SA, Luben RN, Day NE, Khaw KT, et al. Dietary antioxidants and asthma in adults. *Thorax.* 2006;61(5):388-393. DOI: 10.1136/thx.2004.024935
16. Harik-Khan RI, Muller DC, Wise RA. Serum vitamin levels and the risk of asthma in children. *Am J Epidemiol* 2004;159(4):351-357.
17. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman WJ, McConnell R, Peters J. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice and vegetable intake. *Am J Epidemiol.* 2003;158(6):576-584. DOI: 10.1093/aje/kwg181
18. Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2009;64(7):610-619. DOI: 10.1136/thx.2008.101469
19. Murr C, Schroecksadel K, Winkler C, Ledochowski M, Fuchs D. Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Med Hypotheses.* 2005;64(5):973-977. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.11.011
20. Kerley CP, Elnazir B, Faul J, Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 1: A review of potential mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:60-74. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.02.004
21. Hollick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: Effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc.* 1987;46(5):1876-1882.
22. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):471-478. DOI: 10.1210/jc.2009-1773
23. Watkins RR, Lemonovich TL, Salata RA. An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(5):363-368. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0352
24. Kerley CP, Elnazir B, Faul J, Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 2: a review of human studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:75-92. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.02.010
25. Majak P, Jerzyńska J, Smejda K, Stelmach I, Timler D, Stelmach W. Correlation of vitamin D with Foxp3 induction and steroid-sparing effect of immunotherapy in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(5):329-335. DOI: 10.1016/j.anai.2012.08.002
26. Tse SM, Kelly HW, Litonjua AA, Van-Natta ML, Weiss ST, Tantisira KG, et al. Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):53-60. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.005
27. Lewis E, Fernández C, Nella A, Hopp R, Gallagher JC, Casale TB. Relationship of 25-hydroxyvitamin D and asthma control in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(4):281-282. DOI: 10.1016/j.anai.2012.01.003
28. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-1152. DOI: 10.1542/peds.2008-1862
29. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. p. 345-402.
30. Gimeno J. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6 Suppl 1:19-22. DOI: 10.4321/S1889-836X2014000500004
31. Määttä AM, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K, Malmberg LP, Sundvall J, Pelkonen AS, et al. Vitamin D, high-sensitivity C-reactive protein, and airway hyperresponsiveness in infants with recurrent respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(3):227-231. DOI: 10.1016/j.anai.2017.06.014
32. Van-Oeffelen AA, Bekkers MBM, Smit HA, Kerkhof M, Koppelman GH, Haveman-Nies A, et al. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(8):784-793. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01190.x

33. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(4):362-370. DOI: 10.1001/jama.2015.18589
34. Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AMM, et al. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(4):353-361. DOI: 10.1001/jama.2015.18318
35. Von-Mutius E, Martinez FD. Inconclusive results of randomized trials of prenatal vitamin D for asthma prevention in offspring: curbing the enthusiasm. *JAMA*. 2016;315(4):347-348. DOI: 10.1001/jama.2015.18963
36. Hahn DL. Glucocorticosteroids are potential confounders in studies of vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1245-1246. DOI: 10.1164/ajrccm.185.11.1245a
37. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3838-3845. DOI: 10.1210/jc.2011-1600
38. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2007;117(3):803-811. DOI: 10.1172/JCI30142
39. Schaubert J, Gallo RL. Vitamin D and asthma: not a strong link-yet. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):782-784. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.1170
40. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub2
41. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, Pacey S, Pringle M, et al. Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial. *Respir Med*. 2006;100(1):174-179. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.03.038
42. Biltagi MA, Baset AA, Bassiouny M, Kasrawi M, Attia M. Omega-3 fatty acids, vitamin C and Zn supplementation in asthmatic children: a randomized self-controlled study. *Acta Paediatr*. 2009;98(4):737-742. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.01213.x
43. Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, Bai Y, Stager JM. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir Med*. 2007;101(8):1770-1778. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.02.014
44. McKeever Tricia M, Britton John. Diet and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(7):725-729. DOI: 10.1164/rccm.200405-611PP
45. Kaur B, Rowe BH, Ram FS. Vitamin C supplementation for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD000993. DOI: 10.1002/14651858.CD000993
46. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, Pacey S, Pringle M, et al. Oral magnesium and vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1355-1359. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01777.x
47. Kordansky DW, Rosenthal RR, Norman PS. The effect of vitamin C on antigen-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63(1):61-64. DOI: 10.1016/0091-6749(79)90163-5
48. Malo JL, Cartier A, Pineau L, L'Archevêque J, Ghezzeo H, Martin RR. Lack of acute effects of ascorbic acid on spirometry and airway responsiveness to histamine in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(6):1153-1158. DOI: 10.1016/0091-6749(86)90265-4
49. Wilkinson M, Hart A, Milan SJ, Sugumar K. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD010749. DOI: 10.1002/14651858.CD010749.pub2
50. Hernández M, Zhou H, Zhou B, Robinette C, Crissman K, Hatch G, et al. Combination treatment with high-dose vitamin C and alpha-tocopherol does not enhance respiratory-tract lining fluid vitamin C levels in asthmatics. *Inhal Toxicol*. 2009;21(3):173-181. DOI: 10.1080/08958370802161077

51. Brigelius-Flohé R, Traber MG. Vitamin E: functions and metabolism. *FASEB J.* 1999;13(10):1145-1155.
52. Kollek I, Sinha P, Rüstow B. Vitamin E as an antioxidant of the lung: mechanisms of vitamin E delivery to alveolar type II cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12 Pt 2):S62-S66. DOI: 10.1164/rccm.2206019
53. Wood LG, Garg ML, Blake RJ, Simpson JL, Gibson PG. Oxidized vitamin E and glutathione as markers of clinical status in asthma. *Clin Nutr.* 2008;27(4):579-586. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.12.002
54. Mabalirajan U, Aich J, Leishangthem, GD, Sharma SK, Dinda, AK, Ghosh B. Effects of vitamin E on mitochondrial dysfunction and asthma features in an experimental allergic murine model. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(4):1285-1292. DOI: 10.1152/japplphysiol.00459.2009
55. Pearson P, Lewis S, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomized placebo controlled trial. *Thorax.* 2004;59(8):652-656. DOI: 10.1136/thx.2004.022616
56. Berdnikovs S, Abdala-Valencia H, McCary C, Somand M, Cole R, García A, et al. Isoforms of vitamin E have opposing immunoregulatory functions during inflammation by regulating leukocyte recruitment. *J Immunol.* 2009;182(7):4395-4405. DOI: 10.4049/jimmunol.0803659
57. Cook-Mills JM. Isoforms of vitamin E differentially regulate PKC α and inflammation: A review. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4(137):1000137. DOI: 10.4172/2155-9899.1000137
58. Feray J, Britton J. Dietary supplements and asthma: Another one bites the dust. *Thorax.* 2007;62(6):466-468. DOI: 10.1136/thx.2006.073866
59. Márquez HA, Cardoso WV. Vitamin A-retinoid signaling in pulmonary development and disease. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3(1):28-32. DOI: 10.1186/s40348-016-0054-6
60. Schuster GU, Kenyon NJ, Stephensen CB. Vitamin A deficiency decreases and high dietary vitamin A increases disease severity in the mouse model of asthma. *J Immunol.* 2008;180(3):1834-1842. DOI: 10.4049/jimmunol.180.3.1834
61. Carraro S, Giordano G, Reniero F, Carpi D, Stocchero M, Sterk PJ, et al. Asthma severity in childhood and metabolomic profiling of breath condensate. *Allergy.* 2013;68(1):110-117. DOI: 10.1111/all.12063
62. Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Prevention of exercise-induced asthma by a natural isomer mixture of beta-carotene. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82(6):549-553. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63165-1
63. Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy.* 2000;55(12):1184-1189. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00748.x
64. Checkley W, West KP, Wise RA, Baldwin MR, Wu L, LeClerq SC, et al. Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *N Engl J Med* 2010; 362:1782-1794. DOI: 10.1056/NEJMoa0907441
65. Checkley W, West KP, Wise RA et al. Supplementation with vitamin A early in life and subsequent risk of asthma. *Eur Respir J* 2011;38(6):1310-1319. DOI: 10.1183/09031936.00006911
66. Patel S, Murray CS, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Dietary antioxidant intake, allergic sensitization and allergic diseases in young children. *Allergy.* 2009;64(12):1766-1772. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02099.x
67. Arora P, Kumar V, Batra S. Vitamin A status in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):223-226. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2002.00010.x
68. Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics.* 2004;114(1):27-32.
69. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, Bemanian MH, Javad-Mousavi SA, Nojomi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(4):404-409. DOI: 10.1016/j.anai.2014.07.005
70. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, OC, Smejda K, Stelmach. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1294-1296. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.016
71. Yadav M, Mittal K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *Indian J Pediatr.* 2014;81(7):650-654. DOI: 10.1007/s12098-013-1268-4

72. Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(20):2083-2091. DOI: 10.1001/jama.2014.5052
73. Bar-Yoseph R, Livnat G, Schnapp Z, Hakim F, Dabbah H, Goldbart A, et al. The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(8):747-753. DOI: 10.1002/ppul.23076
74. Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, Freeman AT, Colligan G, Richards DF, et al. The effects of calcitriol treatment in glucocorticoid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1755-1777. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.015
75. Hemilä H, Al-Biltagi M, Baset AA. Vitamin C and asthma in children: modification of the effect by age, exposure to dampness and the severity of asthma. *Clin Transl Allergy*. 2011;1(1):9. DOI: 10.1186/2045-7022-1-9

Aspirin-exacerbated respiratory disease. Case-based review

Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

Revisión a partir de casos clínicos

Karen Estefanía Hernández-Moreno,^{1,2} Ricardo Cardona^{1,2}

Abstract

Aspirin-exacerbated respiratory disease comprises a series of signs and symptoms mainly involving the upper and lower posterior airway after the consumption of cyclooxygenase enzyme inhibitors. Adverse reactions that occur are not considered to be an allergy and are common to all non-steroidal anti-inflammatory drugs, and cross-reactivity between these agents is therefore common. The description of 3 clinical cases serves to review key aspects of this condition, such as epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and management. Adequate diagnosis and education on the use or elimination of all different NSAIDs is essential, as well as availability of different analgesic options, verified with challenge tests. Aspirin-exacerbated respiratory disease management includes surgical procedures for nasal polyp control, pharmacological treatment for asthma control and desensitization with aspirin in selected individuals.

Keywords: Hypersensitivity reaction; Cyclooxygenase enzyme; Non-steroidal anti-inflammatory drug; Chronic rhinosinusitis; Asthma; Nasal polyps; Aspirin desensitization

Este artículo debe citarse como: Hernández-Moreno KE, Cardona R. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Situación actual y casos clínicos. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):78-91

ORCID

Karen Estefanía Hernández-Moreno, 0000-0002-4603-3735; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

¹Universidad de Antioquia, Servicio de Alergología Clínica, Medellín, Colombia

²Universidad de Antioquia, Grupo Alergología Clínica y Experimental, Medellín, Colombia

Correspondencia: Ricardo Cardona. rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2017-10-10

Aceptado: 2017-11-03

DOI: 10.29262/ram.v65i1.315



Resumen

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina comprende un conjunto de signos y síntomas que involucran principalmente la vía aérea superior e inferior posterior al consumo de inhibidores de la enzima ciclooxigenasa. Las reacciones adversas que se presentan no se consideran una alergia y son comunes a todos los antiinflamatorios no esteroideos, por lo que la reactividad cruzada entre estos es común. La descripción de tres casos clínicos con diferentes situaciones sirve para revisar aspectos clave de la enfermedad como la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo. El adecuado diagnóstico y educación en el uso o eliminación de los diferentes AINE es fundamental, al igual que la disposición de opciones analgésicas alternativas, comprobadas mediante pruebas de provocación. El manejo de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina incluye procedimientos quirúrgicos para el control de los pólipos nasales, tratamiento farmacológico para el control del asma y desensibilización con aspirina en individuos seleccionados.

Palabras clave: Reacción de hipersensibilidad; Enzima ciclooxigenasa; Antiinflamatorio no esteroideo; Rinosinusitis crónica; Asma; Pólipos nasales; Desensibilización a la aspirina

Abreviaturas y siglas

5-LOX, lipooxigenasa-5

AA, ácido araquidónico

AINE, antiinflamatorio no esteroideo

COX, ciclooxigenasa

CRTH₁, receptor tipo 1 de prostaglandina D

CVF, capacidad vital forzada

cysLT, cisteinil leucotrienos

EREA, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

IgE, inmunoglobulina E

IL, interleucina

LT, leucotrieno

LTC₄S, LTC₄ sintetasa

LXA₄, lipoxina A₄

LXB₄, lipoxina B₄

PCE, proteína catiónica del eosinófilo

PG, prostaglandina

PGD₂M, 9α11β prostaglandina F₂

RSC, rinosinusitis crónica

STAT6, transcripción 6

TC, tomografía computarizada

TSLP, linfopoyetina estromal tímica

VEF₁, volumen espiratorio forzado al primer segundo

Introducción

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es una entidad crónica comúnmente caracterizada por asma bronquial, rinosinusitis crónica (RSC) con pólipos nasales y reacción de hipersensibilidad de la vía aérea a la aspirina, así como a otros inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX).^{1,2,3} Se encuentra dentro del amplio espectro de reacciones de hipersensibilidad inducida por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como se lista en el cuadro 1. Definida por primera vez por Widal *et al.*⁴ en 1922, no fue reconocida hasta 1968

cuando Samter y Beer⁵ describieron un grupo de pacientes con pólipos nasales, asma y sensibilidad a la aspirina; síntomas conocidos como la tríada de Samter.

El consumo de AINE en estos pacientes desencadena síntomas como rinitis, conjuntivitis, laringoespasmos y broncoespasmo en los minutos posteriores a la administración del fármaco. Se ha asociado con atopia y se puede encontrar niveles altos de inmunoglobulina E (IgE) total,⁶ sin embargo, estos hallazgos no reflejan una enfermedad mediada por IgE. La fisiopatología no está completamente explicada: dentro

Cuadro 1. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad inducida por los AINE				
Tiempo de reacción	Síntomas	Reactividad cruzada entre AINE*	Enfermedad de base	Mecanismo
Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)				
Aguda	Congestión nasal, rinorrea, sibilancias y broncoespasmos	Reactividad cruzada	Asma, rinitis, pólipos nasales	Inhibición COX-1
Urticaria/angioedema exacerbada por múltiples AINE				
Aguda	Urticaria, angioedema	Reactividad cruzada	Urticaria crónica	Inhibición COX-1
Urticaria/angioedema inducida por múltiples AINE				
Aguda	Urticaria, angioedema	Reactividad cruzada	Ninguna	Probable inhibición COX-1
Anafilaxia inducida por un único AINE				
Aguda	Compromiso de al menos dos órganos, por ejemplo, piel (urticaria, angioedema) y pulmón (sibilancias, broncoespasmo)	Inducido por un único medicamento	La atopía es común	Mediado por la IgE
Reacciones tardías secundaria a AINE				
Tardía	Erupción fija por medicamento, reacciones ampollas graves, eritema micropapular	Reactividad cruzada o inducido por un único medicamento	Ninguna	Varios: Mediado por LT, células citotóxicas, células asesinas naturales, otras

IgE = inmunoglobulina E, COX-1 = ciclooxigenasa, LT = linfocitos T. AINE de diferentes grupos según su estructura química. Tomado y traducido de Laidlaw TM, Cahill KN. current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):537-545.

de lo reportado se ha encontrado presencia de infiltración eosinofílica en la vía aérea y alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico.⁷

Descripción de casos clínicos

Caso 1

Hombre de 56 años remitido a la Unidad de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia por cuadro de un año de evolución consistente en rinorrea, estornudos en salva, obstrucción, cefalea frontal, dolor en maxilares y escurrimiento posterior. Al momento de la consulta se encontraba en tratamiento con esteroide nasal, antihistamínico y antibiótico oral, sin mejoría clínica. Había presentado un mes atrás un episodio de broncoespasmo, con exacerbación de los síntomas nasales posterior al consumo de naproxeno (derivado del ácido propiónico). Con cuadros similares pre-

vios con ibuprofeno (derivado del ácido propiónico) y diclofenaco (derivado del ácido acético), toleraba 1 g de acetaminofén (para-aminofenol). Entre sus antecedentes se encontraba una polipectomía (dos meses atrás) y una hospitalización por síndrome de Stevens-Johnson secundario a piroxicam (oxicam, derivado del ácido enólico). Al examen físico se observó mucosa nasal eritematosa, hipertrofia de cornetes, escurrimiento posterior seroso escaso y sin evidencia de nuevos pólipos nasales. Se realizó diagnóstico de EREA, por lo que se cambió el esteroide nasal y el antihistamínico; el paciente fue integrado a un protocolo de desensibilización con aspirina (derivado del ácido acetilsalicílico) de nueve horas de duración hasta llegar a una dosis total de 650 mg de aspirina.⁸ Se continuó dosis de mantenimiento de 650 mg cada 12 horas y disminución gradual.

Seis años después de la desensibilización, el paciente continuaba con una dosis de 81 mg de aspirina cada 12 horas, con seguimiento clínico anual, adecuado control de los síntomas, sin evidencia de crecimiento de nuevos pólipos ni reacciones adversas al medicamento.

Caso 2

Mujer de 30 años, atendida en la Unidad de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia por episodio de angioedema en párpados, labios, lengua y paladar asociado con tos y disnea minutos después del consumo de ácido acetilsalicílico, por lo que requirió adrenalina intramuscular, con mejoría a los 30 minutos. En la anamnesis refirió eventos similares con el consumo de diclofenaco y dipirona (pirazolona, derivado del ácido enólico), así como erupciones con el consumo de naproxeno; toleraba 1 g de acetaminofén. En la revisión por sistemas describió rinorrea, obstrucción, prurito nasal, cefalea frontal, escurrimiento posterior de tres años de evolución y asma de inicio un año atrás; en tratamiento con esteroide bronquial con control parcial. Entre los antecedentes personales refirió enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis crónica de difícil control.

Al examen físico presentó mucosa nasal pálida, hipertrofia bilateral de cornetes sin evidencia de pólipos y escurrimiento posterior espeso. La espirometría reveló capacidad vital forzada (CVF) de 96 %, volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF₁) pre de 97 % y post de 97 %, cambio de 0 y relación VEF₁/CVF de 102 %. La tomografía computarizada mostró sinusitis crónica y en el reporte de otorrinolaringología se consideró necesario realizar cirugía endoscópica funcional de senos paranasales. Se diagnosticó anafilaxia y EREA. Se decidió no iniciar desensibilización por contraindicación de patología gastroesofágica de difícil control. Se inició la prescripción de 300 mg de omalizumab cada mes y estudios para establecer alternativa analgésica.

Se llevó a cabo prueba de provocación oral con meloxicam (oxicam derivado del ácido enólico), la cual fue negativa. El reporte quirúrgico indicó resección de pólipo en seno maxilar izquierdo. Al momento de concluir esta investigación se encontraba en seguimiento cada seis meses, con buena respuesta clínica, asintomática y sin evidencia de crecimiento de nuevos pólipos nasales.

Caso 3

Mujer de 33 años atendida en la Unidad de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia, con antecedentes de rinitis crónica desde la infancia, quien indicó empeoramiento de los síntomas nasales de seis meses de evolución. Refirió rinorrea hialina abundante, prurito nasal intenso, estornudos en salva y obstrucción nasal cíclica diaria asociados con anosmia y tos nocturna diaria. Negaba tos diurna, intolerancia al ejercicio o crisis asmáticas. Además, indicó que los síntomas se exacerbaban con el consumo de ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y 1000 mg de acetaminofén. Toleraba etoricoxib (inhibidor COX-2 selectivo) y nimesulida (sulfonanilida).

Al momento del examen físico se observó mucosa nasal violácea, rinorrea abundante, hipertrofia bilateral de cornetes, sin evidencia de pólipos nasales; con la espirometría se registró CVF de 83 %, VEF₁ pre de 64 %, post de 71 %, con cambio de +14 y relación VEF₁/CVF de 78 %. La prueba de provocación fue negativa para todos los aeroalérgenos probados. Se diagnosticó EREA, por lo que se prescribió un antihistamínico oral, un esteroide nasal y un bronquial. Posteriormente se realizó prueba de provocación con meloxicam, la cual fue negativa. En el seguimiento, la paciente refirió buen control de los síntomas, sin crisis asmáticas, evidencia de crecimiento de nuevos pólipos nasales o desarrollo de nuevas intolerancias a algún AINE.

Epidemiología

El consumo de AINE se ha asociado con diferentes eventos adversos como el sangrado gastrointestinal y alteraciones en la función renal si la administración del fármaco es crónica. Las reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas con menor frecuencia, llegando a ser de aproximadamente de 1.9 %.⁹ Para Latinoamérica, los inhibidores de la COX-1 son la primera causa de eventos adversos tipo B (no predecibles), aproximadamente de 52.5 % según Járes *et al.*¹⁰ Dependiendo de la metodología empleada se estima que la EREA puede afectar entre 5.5 y 12.4 % de la población general, prevalencia que aumenta a 7.5 % en pacientes con asma,¹¹ llegando hasta 14.8 % en asma grave. Entre los pacientes con RSC crónica con pólipos nasales se calcula que puede ser de 8.7 %.¹¹ La prevalencia de atopia se ha reportado en 84 %, según lo encontrado por Stevens *et al.*¹²

No se conoce la prevalencia exacta de los pólipos nasales en el EREA, ya que estos pueden ser pequeños, delgados y localizarse alrededor del meato medio y su visualización en la rinoscopia anterior puede dificultarse por la presencia de cornetes edematizados y por la aplicación de esteroides tópicos que puede contraerlos, sin embargo, se considera que es de aproximadamente 100 %.^{7,13} Cuando se compararon pacientes asmáticos se encontraron pólipos en 10 % de los tolerantes y aproximadamente en 60 a 70 % de los no tolerantes.¹⁴ Las polipectomías y cirugía de senos paranasales fueron dos veces más frecuentes en los pacientes con EREA, con una edad al momento de la primera cirugía de 40 años contra 43 años cuando se compararon con pacientes con RSC con pólipos nasales tolerantes a la aspirina.¹² Generalmente, los síntomas iniciaron entre la tercera y cuarta décadas de la vida, con predominio en el sexo femenino, aunque fueron más graves en los hombres. El curso de la enfermedad es crónica, con síntomas de difícil manejo y resistentes al tratamiento farmacológico.⁷

Fisiopatología

Actualmente, la fisiopatología de la enfermedad no está completamente entendida y aunque la identificación de un desequilibrio en un único mecanismo patológico pareciera ser poco probable,¹⁵ se ha sugerido un papel importante en la alteración de

la regulación del metabolismo del ácido araquidónico (AA), por lo observado en grupos de individuos con asma y reacciones de hipersensibilidad *versus* individuos con asma, tolerantes y sin asma.¹⁶ Los pacientes con EREA muestran incremento basal en los niveles de los productos de la activación de mastocitos (histamina, triptasa y leucotrieno [LT] E₄) en fluidos nasal y urinario cuando se contrastan con pacientes asmáticos tolerantes.¹⁷ Adicionalmente, la administración de aspirina o de otros AINE lleva a incremento en las diferentes aminas vasoactivas, como también en el LTE₄.¹⁸

Se conoce que la prostaglandina (PG) E₂, producto de la acción enzimática de la COX-1, actúa como un inhibidor de los eosinófilos y estabiliza los mastocitos mediante su receptor (receptor 2 de la PGE₂).^{3,6} Aunque los inhibidores de la COX lleven a depleción de esta, el factor responsable de la alteración en la activación de los mastocitos y la producción de los cisteinil leucotrienos (cysLT) en la EREA continúa siendo desconocido.

El metabolismo del AA lleva a la producción de cysLT (LTC₄, LTD₄, LTE₄) mediante la lipooxigenasa-5 (5-LOX) en presencia de la proteína activadora de la 5-LOX (FLAP) junto con la LTC₄ sintetasa (LTC₄S). Su acción es contrarrestada por el efecto de las lipoxinas, en especial lipoxina A₄ (LXA₄) y lipoxina B₄ (LXB₄), mediado por 12-LOX al antagonizar el receptor de leucotrienos¹⁶ (figura 1). La alteración

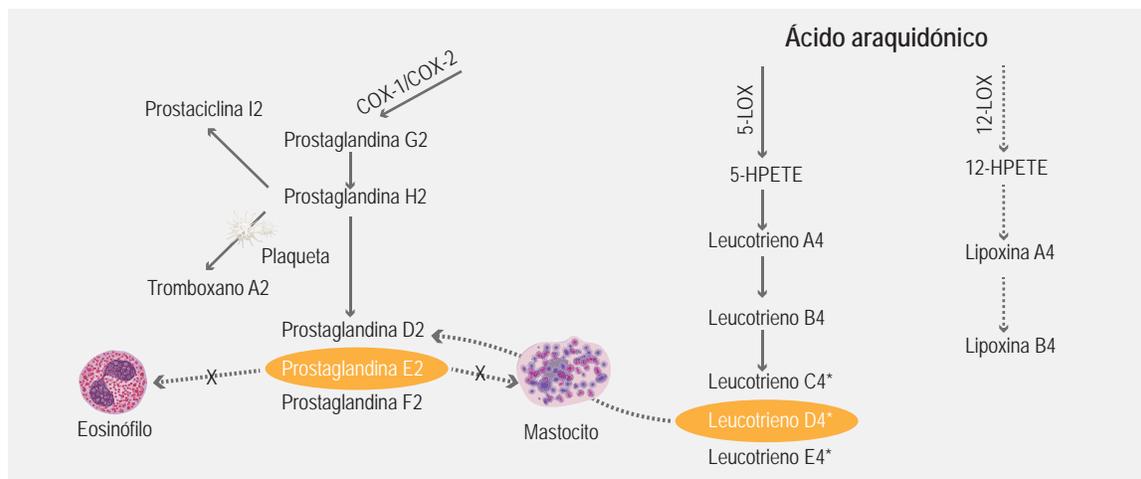


Figura 1. Metabolismo del ácido araquidónico. 5-HPETE = 5-ácido hidroperoxi eicosatetraenoico, 5-LOX = 5-lipooxigenasa, 12-LOX = 12-lipooxigenasa, COX = ciclooxigenasa, cysLT = cisteinil leucotrienos.

en esta homeostasis, con cambio en el balance hacia los mediadores proinflamatorios, lleva a disminución de la PGE_2 , con incremento en la producción de leucotrienos, $cysLT$ y PGD_2 , con aumento de la broncoconstricción.

El leucocito a través de la LCT_4S , las plaquetas y las células endoteliales puede producir directamente $cysLT$ a través de un proceso conocido como biosíntesis celular. Debido a que las plaquetas carecen de 5-LOX y FLAP, al unirse a los neutrófilos, toman el LTA_4 proveniente de los leucocitos y rápidamente lo convierten a LTB_4 o LTC_4 mediante la LTA_4 hidrolasa (LTA_4H) y la LTC_4S , respectivamente.¹⁶ La hidrólisis secuencial de los aminoácidos en medio extracelular transforma el LTC_4 a LTD_4 (un broncoconstrictor más potente que la histamina) y a LTE_4 (el metabolito más estable de los $cysLT$).⁶ En los pacientes con EREA, la producción de $cysLT$ en el tejido bronquial se incrementa hasta cinco veces más al compararse con la de pacientes con asma tolerantes y 18 veces mayor cuando se compara con la de individuos sanos,¹⁹ similar a lo observado en orina. Christie *et al.*¹⁷ han reportado niveles 10 veces mayores del LTE_4 urinario en pacientes con EREA respecto a los pacientes asmáticos tolerantes. Además, el grado del incremento basal del LTE_4 urinario se ha asociado con el grado de disminución del VEF_1 durante la provocación oral.^{15,20}

El efecto de los $cysLT$, principalmente LTC_4 y LTD_4 , se ejerce a través de la interacción con sus dos receptores, $cysLT_1R$ y $cysLT_2R$, y recientemente se ha descrito un tercero denominado GPR99, al cual se une el LTE_4 .²¹ Se ha observado que los pacientes con EREA tienen mayor reactividad de la vía aérea a este leucotrieno y pareciera que el GPR99 tuviera un papel importante en la secreción mucosa de la vía respiratoria.²² Aún no se conoce la ubicación exacta de este receptor en el humano.¹⁶

Como se mencionó, las prostaglandinas, principalmente la PGE_2 , son fundamentales para mantener el balance antiinflamatorio, sin embargo, la sobreproducción de la PGD_2 se ha asociado con patogénesis de la enfermedad.

La interacción de la PGD_2 con los diferentes receptores puede generar vasodilatación a través del receptor tipo 1 de prostaglandina D ($CRTH_1$) y quimiotaxis de eosinófilos, basófilos, linfocitos del sistema inmune innato tipo 2, por medio del receptor tipo 2 de prostaglandina D ($CRTH_2$); también oca-

siona broncoespasmos mediante la interacción con el receptor de prostanooides T.²³ Al igual que el LTE_4 , los metabolitos urinarios basales de la PGD_2 se encuentran aumentados en los pacientes con EREA y se incrementan hasta cuatro veces después de la provocación oral, cuando se comparan con controles y sujetos asmáticos tolerantes.²⁴ Este incremento se correlaciona positivamente con la caída del VEF_1 y la presencia de síntomas nasosinusales. Los niveles extremadamente altos de PGD_2 también se han encontrado en el sistema cutáneo y gastrointestinal de los pacientes con síntomas después del reto oral.²⁴ La causa de este desequilibrio no se conoce, aunque se habla de una posible alteración en la respuesta inmune innata. La interleucina (IL) 33 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) pueden activar los mastocitos, dirigir la inflamación eosinofílica y la producción de IgE en ausencia de una respuesta inmune adaptativa.^{25,26} Buchheit *et al.*²⁶ reportaron mayor activación de la TLSP en el tejido polipoide de los pacientes con EREA cuando la compararon con la de pacientes con pólipos tolerantes a la aspirina, activación que se correlaciona fuertemente con la expresión de la PGD_2 sintetasa.

Aun cuando los mastocitos son una fuente importante de producción de leucotrienos en la enfermedad, pareciera necesitarse una fuente adicional que desencadene la activación de estas células. Actualmente hay evidencia que involucra la activación plaquetaria en la patogénesis de la enfermedad. En el tejido nasal-polipoide y sanguíneo de los pacientes con EREA se ha encontrado aumento de los agregados de leucocitos-plaquetas cuando se compara con el de los individuos asmáticos tolerantes y los controles. Estos agregados se correlacionan positivamente con el nivel urinario de LTE_4 .²⁷ Además, Mitsui *et al.*²⁸ han reportado aumento en la expresión de los marcadores de activación de las plaquetas de sangre periférica en estos pacientes al compararlos con los asmáticos tolerantes y los pacientes con neumonía eosinofílica crónica; tanto la P-selectina como el CD63 se correlacionan positivamente con el porcentaje de adhesión plaqueta-eosinófilo y la concentración urinaria de LTE_4 . En cuanto a los eosinófilos, parecieran estar más en relación con su capacidad de cambiar el perfil antiinflamatorio de las células cuando actúan en sinergismo con los mastocitos, como lo reportan Steinke *et al.*³ Aunque no se ha observado un papel significativo de los basófilos

como prueba diagnóstica debido a su baja sensibilidad, un estudio *in vitro* registró activación de estos por mecanismos diferentes a la IgE.²⁹

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con EREA generalmente experimentan una variedad de síntomas que pueden ir desde congestión nasal, rinorrea, sibilancias y broncoespasmo, incluso síntomas cutáneos y gastrointestinales en un subgrupo de pacientes.³⁰ Usualmente se presentan entre 30 y 60 minutos (cuando se alcanza la concentración sistémica) y hasta tres horas después de la ingesta de dosis terapéuticas de aspirina o AINE³ tipo ibuprofeno, naproxeno, ketorolaco o de dosis altas de acetaminofén (> 1000 mg).¹⁵ En la mayoría de los casos, los inhibidores selectivos de la enzima COX-2 son bien tolerados, no obstante, existe un riesgo teórico con los inhibidores duales tipo meloxicam, especialmente a dosis altas.⁵

Los síntomas nasales pueden iniciar como rinitis leve relacionada con anosmia, la cual progresa a pansinusitis persistente grave y pólipos nasales con crecimiento rápido posterior a la polipectomía.³¹ Los primeros síntomas nasales son la obstrucción y la rinorrea crónica, generalmente de inicio en la tercera década de la vida.¹ También pueden ocasionar dolor facial, goteo posnasal, cefalea, rinorrea purulenta, dolor dental, sensación de presión ótica y halitosis. Por la alteración del sueño, los pacientes pueden referir además somnolencia diurna.³² Se considera una enfermedad de la vía aérea superior grave cuando no se logra un adecuado control de los síntomas a pesar de un adecuado tratamiento médico.³³

Los pólipos nasales de estos pacientes pueden protruir anterior en fosas nasales o posterior a nasofaringe.³² La histología generalmente reporta abundante infiltrado eosinofílico, al igual que la citología de secreción nasal, en la que además se puede encontrar productos de la activación de eosinófilo como la proteína catiónica del eosinófilo (PCE). Típicamente estos pacientes requieren múltiples intervenciones quirúrgicas.³⁴

El asma no siempre está presente, generalmente se inicia en la vida adulta, es persistente, grave y difícil de tratar. Se manifiesta entre uno a tres años después del desarrollo de los síntomas nasales, aunque puede aparecer concomitantemente o antes de estos. Las exacerbaciones son frecuentes y están relacionadas con los episodios de sinusitis.³⁴ La fun-

ción pulmonar muestra aumento del volumen residual con disminución de la capacidad de difusión, producto del incremento del remodelamiento bronquial.^{35,36} Estos pacientes se caracterizan por mayor número de visitas a los servicios de urgencias, hospitalizaciones y uso de esteroides orales.^{11,34}

Es importante resaltar que se ha asociado hipersensibilidad al alcohol en EREA; 77 a 83 % de los pacientes reportó síntomas respiratorios de vía aérea superior o inferior asociados con el consumo del alcohol,⁹ generalmente posterior al inicio de la enfermedad. Esta característica clínica puede aumentar el índice de sospecha.³⁷

Diagnóstico

Una historia clínica de reacción de hipersensibilidad tipo exacerbación del asma o rinitis secundaria al consumo de AINE es altamente sugestiva de EREA, especialmente si hay anosmia y pólipos nasales, que se visualizan en la rinoscopia anterior, fibronasolaringoscopia o tomografía computarizada (TC). La probabilidad de tener un reto positivo es de 42 % en pacientes con historia de asma y pólipos nasales tolerantes a la aspirina, que aumenta a 80 % cuando se asocia con reacciones de hipersensibilidad y hasta a 82 % si hay dos o más reacciones, pero puede ser hasta de 100 % si las reacciones han sido graves.³⁸ Sin embargo, 16 % de los asmáticos puede reportar EREA por broncoespasmo secundario a la ingesta de aspirina,³⁸ así como 15 % de los pacientes puede no ser consciente de su intolerancia.⁹ Pacientes con pólipos y asma puede que nunca hayan consumido algún AINE o su consumo sea ocasional, de forma que no perciban los efectos adversos. El uso de modificadores de los leucotrienos puede inhibir por completo las manifestaciones clínicas. Además, pacientes con una enfermedad grave pueden tener dificultades para percibir un cambio agudo de la función pulmonar tras el consumo de los medicamentos.⁹

A la fecha no existen pruebas *in vitro* que permitan confirmar el diagnóstico;^{1,35} por lo tanto, la prueba de oro confirmatoria continúa siendo la provocación con inhibidores de la COX-1.^{1,2,32,35} Esta prueba de provocación se realiza principalmente con aspirina, aunque también existen protocolos con otros AINE como ketorolaco.³⁰ La vía de administración puede ser oral, inhalación nasal, bronquial e intravenosa.^{34,39} La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de estas pruebas

varían según el método utilizado. La provocación oral tiene una sensibilidad de 89 % y una especificidad de 93 %, con un valor predictivo negativo de 77 %.⁴⁰ En la provocación nasal, estos valores cambian según el medicamento usado. La sensibilidad se encuentra entre 78 y 80 %, la especificidad entre 64 y 92.5 % y el valor predictivo negativo entre 64 y 89 % (cuadro 2).^{30,41,42}

Para el reto oral, en el método de Stevenson³⁹ se inicia con dosis baja de aspirina (30 mg), la cual se va incrementando cada dos a tres horas por 72 horas hasta completar los 1000 mg. Actualmente existen protocolos de menor duración en los cuales se administran cuatro dosis, con incremento cada 90 minutos hasta llegar a una dosis de 325 mg.^{9,8} Antes de la administración de las dosis incrementales se evalúa la función pulmonar. El paciente debe presentar un adecuado control del asma, con un VEF₁ mínimo de 1.5 L o > 70 % del predicho^{35,39} para la realización de la prueba. Debe haber suspendido los antihistamínicos y los medicamentos modificadores de los leucotrienos siete días antes. La prueba se considera positiva si hay una caída del VEF₁ > 15 % con respecto al basal o aumento o presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: congestión nasal, rinorrea, sibilancias, prurito nasal u ocular. La dosis inmediatamente por debajo de la dosis de reacción en la provocación puede ser usada como de inicio en una posterior desensibilización, si se requiere³⁵ (cuadro 2).

La provocación nasal con ketorolaco es otra opción diagnóstica, especialmente si hay contraindicaciones para el reto oral o bronquial,⁴¹ este último es mejor y más rápido. No debe realizarse en pacientes con obstrucción nasal grave, incluyendo poliposis significativa. Se considera el método más seguro, sin embargo, existe el riesgo de reacciones sistémicas y broncoespasmo.^{30,41}

Manejo

El manejo de la EREA es multidisciplinario y depende del estado y la gravedad del paciente;³² incluye educar al paciente, evitar los AINE, tratamiento médico o quirúrgico para el control de los pólipos nasales, tratamiento farmacológico para el control del asma y desensibilización con aspirina en individuos seleccionados.^{1,7,32}

Es importante que el paciente reconozca la naturaleza de su enfermedad. El médico debe asegurar que se comprenda la relación temporal de las exa-

Cuadro 2. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las diferentes pruebas de provocación, según la vía utilizada

Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo negativo
Oral		
89 %	93 %	77 %
Bronquial		
77 %	93 %	64 %
Nasal		
80 % (78 %*)	92.5 % (64 %*)	89 % (64 %*) VPP: 78 %*

*Provocación nasal con ketorolaco.

acerbaciones de la rinitis y el asma y el deterioro de la función pulmonar con el consumo de AINE, por lo cual es necesaria su evitación. Medicamentos como antigripales también deben evitarse. El asma puede tener otros exacerbantes, por lo cual se debe garantizar el uso continuo del tratamiento controlador. Además, al paciente se le debe ofrecer alternativas analgésicas seguras a través de pruebas de provocación,⁴³ como acetaminofén (< 1000 mg), inhibidores parciales de COX (meloxicam, nimesulida) o inhibidores selectivos de la COX-2 (cuadro 3).^{7,39,44,45,46}

Antes de la polipectomía es necesario que el paciente haya recibido tratamiento farmacológico,^{32,47} que comprende lavados nasales, esteroides tópicos y en ocasiones ciclos cortos de esteroides orales. Los modificadores de los leucotrienos, por interactuar en la vía del AA, tienen impacto en el tratamiento del asma como también en la RSC con pólipos nasales.⁴⁸ Tanto los antagonistas del cysLT₁R (montelukast, zafirlukast y pranlukast) como los inhibidores de la 5-LOX (ziluetón) mejoran la función pulmonar, disminuyen la necesidad de medicamentos de rescate, mejoran la puntuación de síntomas y de la calidad de vida.^{25,35} El montelukast (único disponible en Colombia) ha demostrado mejoría de los síntomas nasales con aumento en la escala de síntomas de 72 %, ⁴⁸ aunque no se ha observado mayor impacto en la reducción de los pólipos.^{32,49} La respuesta en la función pulmonar es similar a la encontrada en los pacientes asmáticos tolerantes.

Actualmente existen algunos reportes de casos^{50,51} y ensayos clínicos que han evaluado el efecto de anticuerpos monoclonales como el omalizumab en la EREA. Philips-Angles *et al.*⁵² han reportado disminución en el número de exacerbaciones, mejo-

Cuadro 3. Clasificación de los AINE basada en el porcentaje de inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2^{39,44,45,46}

Inhibidores COX-1 selectivos (inhibidores de COX-2 a dosis altas)

Ketorolaco*

Flurbiprofeno*

Ketoprofeno*

Indometacina*

Ácido acetilsalicílico*

Naproxeno*

Tolmetina*

Piroxicam*

Sulindaco*

Diclofenaco*

Etodolaco*

Fenoprofeno*

Ibuprofeno*

Diflunisal

Ácido mefenámico*

Inhibidores débiles COX-1 (inhibición parcial de COX-1 a dosis altas; sin inhibición de COX-2)

Acetaminofén*

Salsalato

Inhibidores COX-2 preferencial (inhibidores de COX-1 a dosis altas)

Nimesulida*

Meloxicam*

Inhibidores COX-2 preferencial (sin inhibición de COX-1)

Celecoxib*

Lumiracoxib

Etoricoxib*

Rofecoxib*

Valdecoxib

*Disponible en Colombia. Tomado y traducido de Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(1):3-10.

ría de la calidad de vida y restauración de la tolerancia a la aspirina en pacientes con asma grave de difícil control. Gevaert *et al.*⁵³ encontraron mejoría de los síntomas nasales y reducción significativa en la puntuación total de pólipos nasales por endoscopia,

confirmada en la tomografía mediante la puntuación de Lund-Mackay luego de 16 semanas de tratamiento, si bien la reducción evaluada en la tomografía no fue estadísticamente significativa en el grupo de asma no alérgica.

El mecanismo del efecto del omalizumab en estos pacientes no está claro. Se habla de una posible producción local policlonal de IgE desencadenada por la enterotoxina del *Staphylococcus aureus* en la mucosa nasal.^{53,54} Hayashi *et al.*⁵⁵ han encontrado reducción urinaria del LTE₄, el metabolito urinario de la PGD₂, el 9α11β prostaglandina F₂ (PGD₂M) después de 12 meses de tratamiento, por lo que este anticuerpo monoclonal podría inhibir la activación del mastocito y la sobreproducción de leucotrienos en estos pacientes.⁵⁵ Aún se requieren estudios que confirmen estos hallazgos y respalden su uso en el EREA.

A pesar de los tratamientos mencionados, numerosos pacientes no logran el control de sus síntomas, presentan progresión de la enfermedad y requieren múltiples intervenciones quirúrgicas.^{31,56,57} La desensibilización con aspirina ha mostrado ser efectiva para el control a largo plazo de los pólipos nasales,^{58,59} hay evidencia suficiente que demuestra mejoría en la calidad de vida, el olfato y la puntuación de síntomas nasales y bronquiales, además reduce la necesidad de uso de esteroides sistémicos, así como los episodios de sinusitis infecciosa.^{57,58,60} Su objetivo es inducir un estado temporal de tolerancia al medicamento, sin embargo, la aspirina debe ser administrada diariamente para conservar ese estado.^{56,61} La suspensión del medicamento mayor a 72 horas requiere una nueva desensibilización. El mecanismo fisiopatológico por medio del cual ejerce sus efectos aún no es entendido, pero estudios recientes han sugerido inhibición directa de la tirosina cinasa y de las señales del transductor de señal y activador de la transcripción 6 (STAT6), llevando a inhibición de la producción de IL-4.^{18,62}

Las indicaciones para su realización son las siguientes:^{7,56,57}

- Pacientes con RSC con pólipos nasales resistentes al tratamiento farmacológico que requieran más de una intervención quirúrgica. La evidencia es menor para el control de los síntomas bronquiales.
- Pacientes con necesidad de aspirina para el manejo de la enfermedad cardiovascular.

- Pacientes que requieran AINE en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como las reumatológicas.

Idealmente, la desensibilización debe llevarse a cabo entre dos y cuatro semanas después de la polipectomía. Es un procedimiento con riesgo potencial de producir broncoespasmo, laringoespasmo, síntomas cutáneos y gastrointestinales, por lo que debe ser ejecutado por un médico especialista en el área y en un lugar adecuadamente equipado. Existen varios protocolos que se diferencian por los tiempos de intervalo entre dosis,⁵⁹ generalmente se inicia con 20 a 40 mg de aspirina, la cual se va incrementando cada 90 minutos, durante un periodo de nueve horas hasta llegar a 325 mg sin que se presenten reacciones,^{8,39,47,56,63} dosis en la que el protocolo de desensibilización se completa como se ve en la figura 2. La dosis óptima de mantenimiento no se ha establecido, pero debe ser individualizada en cada paciente.^{8,39} Se recomienda que se alcance una dosis inicial de 1300 mg de aspirina (650 mg dos veces al día) durante un mes, al término del cual si hay mejoría de los síntomas se puede comenzar un descenso. Existen diferentes esquemas de reducción progresiva: se puede disminuir a una tableta de 325 mg mensualmente, pudiendo ser 650 mg en la mañana y 350 mg en la noche o 350 mg dos veces

al día.^{8,39,56} Los pacientes que no toleren el descenso presentarán empeoramiento de los síntomas en las dos semanas siguientes.⁹ Dosis de 81 mg pueden ser suficientes para mantener el estado de tolerancia en los pacientes que requieran cardioprotección, sin embargo, es una dosis subóptima para el control de la inflamación en la vía respiratoria.⁸

Los efectos secundarios de la aspirina, como la epigastralgia, el sangrado gastrointestinal, el sangrado de otro origen (epistaxis) y la urticaria constituyen las principales causas de suspensión de la dosis de mantenimiento. Se han presentado en 14 % de los pacientes que continuaron con dosis de 650 mg dos veces al día durante un año.⁶⁰

Conclusiones

La EREA es una enfermedad crónica, compleja, que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico, especialmente en los pacientes con asma grave resistente al tratamiento. Su fisiopatología aún no se comprende del todo, hay amplia evidencia que soporta una sobreproducción de cysLT y PGD₂ al presentarse los síntomas. Nuevos datos señalan el papel clave de la respuesta inmune innata en el desarrollo de la enfermedad, así como la influencia celular en la persistencia de la inflamación crónica.

Los inmunomoduladores tipo omalizumab han mostrado una respuesta favorable en el control de

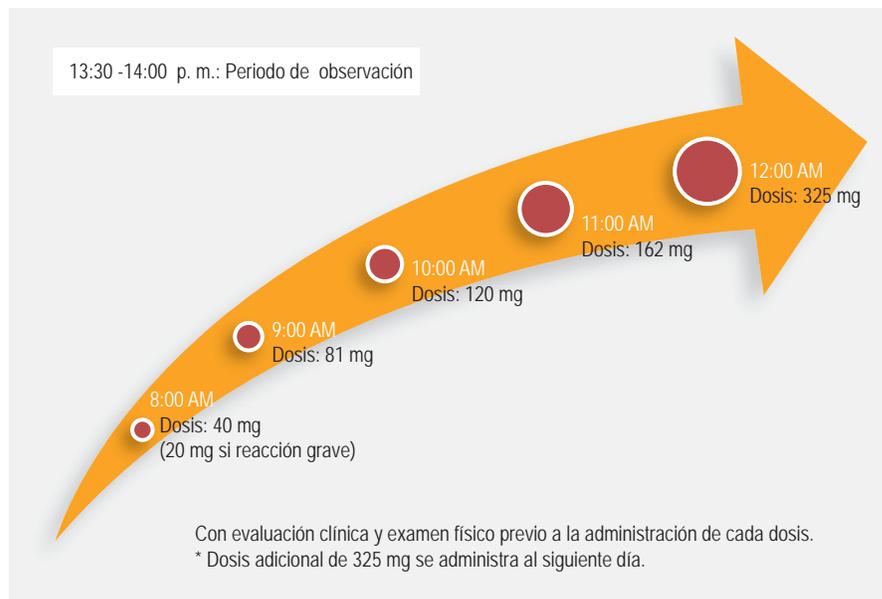


Figura 2. Protocolo de desensibilización de 9 horas para pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Se realiza evaluación clínica y examen físico antes de la administración de cada dosis. Se administra una dosis adicional de 325 mg al siguiente día.

los síntomas, con un efecto prometedor en la progresión de los pólipos nasales. Se necesitan estudios adicionales que permitan ampliar estos hallazgos y establecer nuevas opciones terapéuticas. La provocación con aspirina y otros AINE continúa siendo la prueba diagnóstica confirmatoria. La desensibilización es una herramienta útil y eficaz en el manejo de estos pacientes, sin embargo, debe ser empleada

cuando ya no existan otras opciones terapéuticas y en pacientes seleccionados, debido al riesgo a largo plazo del uso crónicos de inhibidores de la COX-1.

Agradecimientos

A Manuela Tejada Giraldo, integrante del Grupo Alergología Clínica y Experimental (GACE), por la edición de este manuscrito.

Referencias

1. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(3):1292-1300. DOI: 10.1007/s00405-016-4273-1
2. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory diseases-new prime suspects. *N Engl J Med.* 2016;374(5):484-488. DOI: 10.1056/NEJMcibr1514013
3. Steinke JW, Negri J, Liu L, Payne SC, Borish L. Aspirin activation of eosinophils and mast cells: Implications in the pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Immunol.* 2014;193(1):41-47. DOI: 10.4049/jimmunol.1301753
4. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):773-786. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.024
5. Samter M, Beers R. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its Pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968;68(5):975-983. DOI: 10.7326/0003-4819-68-5-975
6. Cahill KN, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Mediators and mechanisms of a clinical disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):764-766. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.025
7. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin NA.* 2017;33(2):163-176. DOI: 10.1016/j.iac.2012.11.002
8. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin- exacerbated respiratory disease: A practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(2):172-174. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60692-8
9. Laidlaw TM, Cahill KN. Current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):537-545. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.10.021
10. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):282-289. DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.019
11. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):676-681. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
12. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1061-1070. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.027
13. Vento SI, Ertama LO, Hytönen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: Clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(3):209-214. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62468-4
14. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59(1):17-21. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/0091-6749\(77\)90171-3/pdf](http://www.jacionline.org/article/0091-6749(77)90171-3/pdf)
15. Cahill KN, Laidlaw TM. Pathogenesis of aspirin-induced reactions in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(4):681-691. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.005
16. Parker AR, Ayars AG, Altman MC, Henderson WR. Lipid mediators in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(4):749-763. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.009

17. Christie PE, Tagari P, Ford-hutchinson AW, et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects 1-3. *Am Rev Respir Dis.* 1990;143(5 Pt 1):1025-1029.
18. Hill J, Burnett T, Katial R. Mechanisms of benefit with aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(4):735-747. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.011
19. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Lam K, Austen ST, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest.* 1998;101(4):834-846. DOI: 10.1172/JCI620
20. Tanaka W, Tozzi CA, Reiss TF, Green SA, Malice MP. Increase in urinary leukotriene LTE4 levels in acute asthma: correlation with airflow limitation. *Thorax.* 2004;59(2):100-104. DOI: 10.1136/thx.2004.006825
21. Kanaoka Y, Maekawa A, Austen KF. Identification of GPR99 protein as a potential third cysteinyl leukotriene receptor with a preference for leukotriene E4 ligand. *J Biol Chem.* 2013;288(16):10967-10972. DOI: 10.1074/jbc.C113.453704
22. Bankova LG, Lai J, Yoshimoto E, Boyce JA, Austen KF, Kanaoka Y, et al. Leukotriene E4 elicits respiratory epithelial cell mucin release through the G-protein-coupled receptor, GPR99. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(22):6242-6247. DOI: 10.1073/pnas.1605957113
23. Monneret G, Gravel S, Diamond M, Rokach J, Powell WS. Prostaglandin D2 is a potent chemoattractant for human eosinophils that acts via a novel DP receptor. *Blood.* 2001;98(6):1942-1949. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1942
24. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D2: A dominant mediator of aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;135(1):245-252. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.031
25. Liu T, Kanaoka Y, Barrett NA, Feng C, Lai J, Boyce JA, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease involves a cysteinyl leukotriene-driven IL-33-mediated mast cell activation pathway. *J Immunol.* 2015;195(8):3537-3545. DOI: 10.4049/jimmunol.1500905
26. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;137(5):1566-1576. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.020
27. Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL, et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. *Blood.* 2012;119(16):3790-3798. DOI: 10.1182/blood-2011-10-384826
28. Mitsui C, Kajiwara K, Hayashi H, Ito J, Mita H, Ono E, et al. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):400-411. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.041
29. Celik GE, Schroeder JT, Hamilton R, Saini S, Adkinson F. Effect of in vitro aspirin stimulation on basophils in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy.* 2010;39(10):1522-1531. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03277.x
30. Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):130-135. DOI: 10.1016/j.anai.2010.05.020
31. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(5):474-478. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62084-4
32. Graefe H, Roebke C, Schäfer D, Meyer JE. Aspirin sensitivity and chronic rhinosinusitis with polyps : a fatal combination. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012(1):817910. DOI: 10.1155/2012/817910
33. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol.* 2017;124(3):428-433. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.027
34. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;24(2):113-124. DOI: 10.1385/CRIAI:24:2:113

35. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(6):407-413. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4370
36. Schmidt JT, De-Bruïne FT, Van-Buchem MA Van, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):621-626. DOI: 10.1067/mai.2002.122458
37. Woessner KM. Update on aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(1):2. DOI: 10.1007/s11882-017-0673-6
38. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(5):420-425. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60465-6
39. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(1):3-10. DOI: 10.4168/aaair.2011.3.1.3
40. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: Aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007;62(10):1111-1118. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01409.x
41. Miller B, Mirakian R, Gane S, Larco J, Sannah AA, Darby Y, et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):874-880. DOI: 10.1111/cea.12110
42. White A, Bigby T, Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(2):190-195. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60012-9
43. Herrera-Morales CI, Cardona-Villa R, Gómez-Henao C, Holguín-Gómez RM, Ramírez-Giraldo RH, Chinchilla-Mejía CF, et al. Safety of meloxicam oral provocation challenge in patients with NSAID reaction. *World Allergy Organ J*. 2015;8(Suppl 1):777. DOI: 10.1186/1939-4551-8-S1-A265.
44. Patrono C, FitzGerald GA. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001;345(6):433-442. DOI: 10.1056/NEJM200108093450607
45. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(13):7563-7568. DOI: 10.1073/pnas.96.13.7563
46. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(2):81-110. Disponible en: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/jpps/article/viewFile/4128/3358>
47. Walgama ES, Hwang PH. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017;50(1):83-94. DOI: 10.1016/j.otc.2016.08.007
48. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2000;79(1):18-20:24-25.
49. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: A meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):482-489. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3976
50. Bergmann KC, Zuberbier T, Church MK. Omalizumab in the treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):459-460. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.01.012
51. Porcaro F, Di-Marco A, Cutrera R. Omalizumab in patient with aspirin exacerbated respiratory disease and chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(5):E26-E28. DOI: 10.1002/ppul.23615
52. Phillips-Angles E, Barranco P, Lluch-Bernal M, Dominguez-Ortega J, López-Carrasco V, Quirce S. Aspirin tolerance in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease following treatment with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):842-845. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.013.
53. Gevaert P, Calus L, Van-Zele T, Blomme K, De-Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110-116. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.047

54. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, Patou J, Dhaliwal B, Gould H, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy*. 2011;66(9):141-148. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02448.x
55. Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, Fukutomi Y, Kajiwara K, Watai K, et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9 α 11 β prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1585-1587. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.034
56. Cardona-Villa R, Diez-Zuluaga LS, Ramírez-Giraldo RE, Sánchez-Caraballo JM. Desensibilización al ácido acetil-salicílico como tratamiento para la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroides. *Iatreia (Medellín)*. 2014;27(3):299-308.
57. Cardona-Villa R, Ramírez RH, Reina Z, Escobar MF, Morales E. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroides: desensibilización exitosa en tres casos y revisión de la literatura. *Biomédica*. 2009;29:181-190. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v29n2/v29n2a03.pdf>
58. Cho K, Soudry E, Psaltis AJ, Nadeau KC, McGhee SA, Nayak JV, et al. Long-term sinonasal outcomes of aspirin desensitization in aspirin exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(4):2-8. DOI: 10.1177/0194599814545750.
59. Cortellini G, Caruso C, Romano A. Aspirin challenge and desensitization: How, when and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):247-254. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000374
60. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):180-186. DOI: 10.1067/mai.2003.7
61. Waldram JD, Simon RA. Performing aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(4):693-703. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.006
62. Steinke JW, Culp JA, Kropf E, Borish L. Modulation by aspirin of nuclear phospho-signal transducer and activator of transcription 6 expression: Possible role in therapeutic benefit associated with aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):724-730. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.031
63. Chen JR, Buchmiller BL, Khan DA. An hourly dose-escalation desensitization protocol for aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):926-931. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.06.013

The importance of clinical case reports in research

La importancia de los reportes de casos clínicos en la investigación

Ricardo Pineda-Leguízamo, Guadalupe Miranda-Novales, Miguel Ángel Villasís-Keever

Abstract

Clinical case reports correspond to articles that have the lowest level of evidence within different research trials. However, not only are they common and significant in the medical field, but they have often been the basis the generation of research. The purpose of their publication can be scientific or educational. In general terms, the discovery of new diseases, the presentation of rare diseases, unusual forms of common diseases, the complications of a common treatment, or the effect (beneficial or adverse) of a treatment, among other things, are narrated in these documents. Clinical case reports continue to be one of the most important sources of knowledge. The advent of a standardized guideline for the creation of this type of reports allows homogenizing the form and content of the cases intended to be described in the near future and, furthermore, will enable authors to have a reference when preparing this type of publications. Case reports are valuable resources of new and unusual information that can encourage and serve to conduct future research studies with a higher level of evidence.

Keywords: Clinical case; Case report; Case series; CARE guidelines

Este artículo debe citarse como: Pineda-Leguízamo R, Miranda-Novales G, Villasís-Keever MA. La importancia de los reportes de casos clínicos en la investigación. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):92-98

ORCID

Ricardo Pineda-Leguízamo, 0000-0002-7330-0907; Guadalupe Miranda-Novales, 0000-0003-3262-2608; Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Ciudad de México, México

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

Recibido: 2018-01-26
Aceptado: 2018-01-27
DOI: 10.29262/ram.v65i1.348



Resumen

Los reportes de casos clínicos corresponden a artículos que tienen la más baja evidencia entre los diferentes estudios de investigación. Sin embargo, no solo son comunes y significativos en el ámbito médico, sino que en muchas ocasiones han sido la base para la generación de investigación. El propósito de la publicación puede ser científico o educacional. En términos generales, en estos documentos se narran, entre otras cosas, el descubrimiento de nuevas enfermedades, la presentación de enfermedades raras, formas inusuales de enfermedades comunes, las complicaciones de un tratamiento común, o bien, el efecto (benéfico o adverso) de un tratamiento. Los reportes de casos clínicos siguen siendo una de las fuentes más importantes de conocimiento. El advenimiento de una guía estandarizada para la creación de reportes de este tipo permite homogeneizar la forma y el contenido de los casos que en un futuro próximo se pretendan describir; así mismo, permitirá a los autores contar con una referencia al momento de elaborar este tipo de publicaciones. Los reportes de caso son recursos valiosos de información nueva e inusual que pueden incentivar y servir en el futuro para realizar estudios de investigación con mayor nivel de evidencia.

Palabras clave: Caso clínico; Reporte de caso; Serie de casos; Guía CARE

Introducción

La investigación científica tiene como principal finalidad la creación de nuevo conocimiento, sin embargo, también es trascendente la difusión del conocimiento adquirido. Para ello existen diferentes maneras; si bien puede ser mediante ponencias en congresos o foros de investigación, lo fundamental es su publicación en forma de ensayos, monografías, o bien, como artículos originales en revistas científicas que tienen circulación periódica. Los artículos originales los integran un grupo de documentos donde se informa hallazgos nuevos, que generalmente son resultados de protocolos de investigación, los cuales pueden ser artículos en extenso o reportes breves. No obstante, también el o los reportes de casos clínicos, comunes y significativos en el ámbito médico, se consideran artículos originales.^{1,2,3}

Los reportes de casos clínicos corresponden a artículos que tienen la más baja evidencia dentro de la escala de los diferentes estudios de investigación.^{4,5,6} Comúnmente, el propósito de la publicación puede ser científico o educacional. En términos generales, en estos documentos se narran, entre otras cosas, el descubrimiento de nuevas enfermedades, la presentación de enfermedades raras, formas inusua-

les de enfermedades comunes, las complicaciones de un tratamiento común, o bien, el efecto (benéfico o adverso) de un tratamiento habitual o no de enfermedades comunes.^{7,8}

Es conveniente distinguir que, el o los reportes de caso son un tipo de publicación que hace una descripción detallada sobre un paciente en particular, mientras que la serie de casos es un artículo que describe a un conjunto de pacientes con una o más características en común, lo que permite incluirlos dentro de un mismo grupo.^{4,5} El número de sujetos en los reportes de casos (también llamados *serie de casos*) generalmente no deberá ser mayor de 10 a 12; cuando se excede esta cifra se recomienda utilizar otro tipo de diseño de investigación específico, como cohorte (cuando sea eminentemente descriptivo y observacional) o estudio cuasiexperimental (cuando se trata de mostrar los cambios por el uso de alguna intervención).³

Un aspecto por destacar es que, a lo largo del tiempo, este tipo de estudios o publicaciones se han considerado como la primera fuente de información en el ejercicio de la medicina. De esta forma, aún en la actualidad prácticamente todas las revistas médicas de circulación periódica contienen una sección

dedicada específicamente a la publicación de este tipo de artículos, lo cual también es el caso de la *Revista de Alergia de México*, en la cual en cada uno de sus números publica uno o más reportes de casos clínicos.

Por tal motivo, este artículo tiene como propósito dar a conocer las pautas para reconocer cuándo un caso clínico merece ser publicado, además de cómo diseñar y estructurar el artículo, para que merezca ser difundido.

Antecedentes históricos

Los reportes de casos clínicos han permanecido por años como estudios importantes dentro de la literatura médica y, a pesar de que fueron degradados a mediados del siglo XX debido a los nuevos métodos de investigación médica, en la actualidad continúan siendo una de las primeras fuentes de consulta de información.

Desde la cultura egipcia (cerca del año 1600 a. C.) ya se elaboraban este tipo de documentos, en los cuales se detallaba el uso de técnicas que actualmente se siguen implementando, por supuesto con las modificaciones de la medicina moderna. Años después, en la antigua Grecia de los tiempos de Hipócrates (400 a. C.) surgieron los reportes de caso, en los que se realizaban descripciones detalladas de los hallazgos clínicos relevantes, con énfasis en la historia natural de las enfermedades, añadiendo una posible causa del problema del paciente; el autor casi siempre tenía el papel de observador más que participante en la historia. Para el siglo II d. C. aparecieron los reportes realizados por Claudio Galeno (129-200 d. C.), quien utilizaba la narración en primera persona, colocándose como un agente activo.

En Occidente, durante la Edad Media, la medicina clínica tuvo una época letárgica a causa de la intervención de la Iglesia en la cultura, lo cual hizo que la medicina islamista de Oriente prosperara, con el advenimiento de un gran número de reportes de casos, los cuales eran minuciosamente detallados y narraban el uso de la inferencia clínica para realizar el diagnóstico en los pacientes.

Posteriormente en los siglos XVII y XVIII, los reportes seguían basados en el estilo galénico, pero la narrativa daba importancia especial a los componentes subjetivos de los pacientes, con lo cual se percibía un estilo más literario que científico, con gran uso del drama en los textos. Es en esta época en la que este tipo de artículos tuvo su mayor auge.

Finalmente, del siglo XIX a la fecha este tipo de literatura ha empleado un estilo más adusto, haciendo menos uso de los recursos dramáticos o literarios y empleando un lenguaje científico estructurado por secciones y con menor énfasis en los aspectos subjetivo del paciente, centrandó la atención en los hallazgos clínicos relevantes.^{9,10}

Trascendencia de los reportes de casos clínicos

Los médicos clínicos, pero sobre todo los quirúrgicos, han basado su aprendizaje y su enseñanza en este tipo de artículos.⁶ La importancia de los reportes de caso clínico se vio con mayor claridad en las décadas de 1970 y 1980, cuando a partir de la publicación de una serie de pacientes en EE. UU. se identificó una entidad que compartía las mismas características clínicas: pérdida de peso, caquexia, diarrea crónica y neumonía fulminante, entre otras. Esto permitió sentar las bases para que se iniciara el estudio de una nueva entidad clínica, hoy conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).¹¹

Otros ejemplos que demuestra la utilidad de los reportes de caso son la identificación de efectos adversos con el uso de nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales¹² o la presentación de casos atípicos de la enfermedad de Kawasaki.¹³

Como lo mencionan Gagnier⁴ y Vega,¹⁴ un caso clínico vale la pena de ser publicado cuando constituye una primicia, algo inusual, ya sea que se trate de un nuevo padecimiento o muy poco frecuente en el mundo, una presentación atípica, una asociación no común entre dos entidades, una nueva etiología en alguna enfermedad, la alteración de una prueba de laboratorio o imagen no descrita en un padecimiento, un efecto secundario nuevo o no habitual de una terapéutica, una intervención diagnóstica o una modalidad terapéutica innovadora, por mencionar algunos escenarios.

Reporte de caso clínico: descripción y componentes

El primer paso antes de la redacción del caso clínico es la búsqueda extensa de la literatura acerca de la información ya publicada sobre el caso en cuestión, a través de la consulta con los expertos en la materia o realizando una búsqueda en libros de texto o en bases de datos como PubMed, EMBASE, Scielo, o Cochrane Library. Lo anterior debe servir de susten-

to para determinar si el caso es relevante y novedoso. Una vez que se tiene claro que el caso merece ser publicado, se realiza una búsqueda amplia para tener una idea general sobre las características y ampliar el conocimiento sobre el tema que se va a presentar, es decir, los autores deben volverse expertos en la materia.

Una vez que se realizó la recopilación y lectura de la información relacionada se debe redactar el caso clínico en orden cronológico y con todos los detalles posibles, dejando de lado los pensamientos subjetivos o los juicios de valor que puedan interferir con la integridad del caso. En la descripción del caso pueden incluirse resultados de laboratorio, ya sea dentro del texto o como tablas añadidas citadas dentro de la narración, pero evitando ser redundantes. Además, se pueden añadir imágenes (de preferencia de alta calidad) de los estudios de gabinete más notorios y reveladores del caso, con el pie de página correspondiente que describa lo que se trata de demostrar, haciendo las acotaciones o señalamientos necesarios para mostrar detalles no apreciables a simple vista.

Ya que se ha terminado de escribir el caso, se deben construir la introducción y la discusión, basándose en la literatura consultada con anterioridad. La introducción debe ir de lo general a lo particular, con una reseña general del tema y después una descripción de lo específico, señalando el objetivo de presentar el caso; debe ser una invitación al lector para interesarse por el texto. Todos los enunciados que fundamenten las observaciones y se hayan tomado de los diferentes textos deben citarse de acuerdo con el orden de aparición en el artículo. En la discusión, los autores tienen que señalar o describir lo relevante del o los casos reportados, integrando lo ya descrito en la literatura con lo que los autores encontraron en el paciente o en los resultados del tratamiento o procedimiento implementado. Se deberán resaltar similitudes, diferencias y los puntos que hacen novedoso e importante el caso clínico presentado respecto a lo que ya se conoce sobre el tema. Por último, al final de la discusión es necesario formular conclusiones sobre lo que se obtuvo de este caso, haciendo énfasis en el nuevo conocimiento que se generó y en la manera en que este puede ser implementado en la práctica diaria.^{7,14}

Proponiendo una estandarización: la Guía CARE

Existen una variedad de guías propuestas para la elaboración de distintos tipos de estudios: para ensayos clínicos aleatorios, Consolidated Standards of Reporting Trials o CONSORT;¹⁵ estudios observacionales, Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology o STROBE;¹⁶ y para revisiones sistemáticas/metaanálisis, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses o PRISMA.¹⁷ Sin embargo, no existía una guía para la elaboración de los reportes de caso,^{7,18} hasta 2013, cuando el grupo CARE (CAse REport) publicó “Las Guías CARE: desarrollo basado en el consenso de pautas para informes de casos clínicos”.⁴ En esta guía se proponen los siguientes 13 pasos para la construcción de un reporte de un caso clínico o una serie de casos:

- **Título:** Se debe describir el punto más relevante del caso junto con las palabras “reporte de caso clínico”.
- **Palabras clave:** Indicar de dos a cinco palabras que faciliten a los lectores interesados la búsqueda de este reporte.
- **Resumen:** Se realiza de manera estructurada, mencionando qué aporta de nuevo el caso, los principales síntomas y hallazgos clínicos del paciente, resultados de laboratorio, diagnósticos, intervenciones, evolución del paciente y las conclusiones o lecciones que se pueden obtener del caso en particular.
- **Introducción:** Un breve preámbulo de los antecedentes del caso, haciendo referencia a la literatura médica correspondiente.
- **Información del paciente:** Se describen los antecedentes importantes del paciente como información demográfica (edad, sexo, lugar de origen, profesión), principales síntomas y el motivo por el cual llega a consulta, detalles sobre enfermedades concomitantes pertinentes e intervenciones previas y sus resultados.
- **Hallazgos clínicos:** Narración con lujo de detalle de los datos más importantes relacionados con el padecimiento, que se encontraron en la exploración física.
- **Línea del tiempo/calendario:** En caso de ser necesario, se realizará una tabla o figura que describa fechas o periodos y acontecimientos importantes en el caso.

- *Evaluación diagnóstica:* Se incluirán y analizarán los resultados de las pruebas empleadas (laboratorio o imagen), los problemas para llegar al diagnóstico, el razonamiento diagnóstico y diagnósticos diferenciales, así como el pronóstico cuando proceda (por ejemplo, estadio o gravedad de la enfermedad).
- *Intervención terapéutica realizada:* Detallar el o los tipos de intervención, ya sea quirúrgica, farmacológica, preventiva, etcétera, especificando dosis, concentración, duración o número de cirugías y se debe mencionar cualquier cambio que haya ocurrido en el manejo, con la respectiva justificación.
- *Seguimiento y resultados:* Resumir el desarrollo del paciente durante su evolución, incluyendo evaluaciones médicas de seguimiento, resultados importantes, observaciones y tolerabilidad con respecto a las intervenciones terapéuticas, cambios en las pruebas después de la intervención, mejoría o deterioro y si ocurrió algún evento adverso importante durante el tratamiento.
- *Discusión:* Describir los puntos fuertes y las limitaciones del caso, la similitud y diferencia con la literatura publicada, resaltar las novedades y detalles importantes, justificar las conclusiones y destacar el nuevo conocimiento que se obtiene del caso en particular.
- *Perspectiva del paciente:* Si es posible, conviene incluir la experiencia o perspectiva del paciente en cuanto a su caso.
- *Consentimiento informado:* Se deberá especificar si se solicitó consentimiento informado.
- *pótesis que se pondrán a prueba con estudios que utilicen una metodología más rigurosa.*
- *Creación de directrices de investigación futura:* Con el surgimiento de las nuevas hipótesis pueden resaltarse problemas mayores que requieren mayor investigación.
- *Investigación de patologías raras:* Este tipo de artículos son los apropiados en la búsqueda de intervenciones o tratamientos cuando el número de pacientes es muy limitado, lo cual sucede cuando la entidad clínica descrita es muy rara. Difícilmente se podrían realizar ensayos clínicos.
- *Valor educacional:* El aprendizaje de la medicina se basa, generalmente, en la experiencia acumulada de casos clínicos. El curso típico de las enfermedades está plasmado en la mayoría de los libros médicos, sin embargo, las observaciones inusuales también son parte importante en la formación continua del médico.
- *Gastos:* Sin duda, los costos en la realización de reporte de caso o serie de casos será mucho menor que otros tipos de diseños de investigación.
- *Rápida difusión:* El tiempo de espera para la publicación del artículo a partir de observación del paciente en cuestión innegablemente será mucho menor que otro tipo de estudios. Esto es una gran ventaja debido a que los reportes de caso pueden servir como alerta a la comunidad médica en alguna situación emergente de alarma.
- *Cambio en la práctica clínica:* Los reportes de caso pueden contribuir a cambiar la práctica clínica convencional.
- *Ejercicio para los investigadores novatos:* El formato de los reportes de caso puede ser utilizado por médicos jóvenes interesados en la investigación, como ejercicio dentro de su preparación en el ámbito científico, en particular para la redacción.
- *Entretenimiento:* Para algunos lectores, los casos clínicos pueden incluso resultar amenos.^{5,19}

Ventajas y desventajas de los reportes de caso clínico

Conociendo las características de los reportes de caso podemos enunciar ciertas ventajas que presentan con respecto al resto de la literatura médica:

- *Nuevas observaciones:* En general, los reportes de caso permiten identificar novedades. En concreto, cualquier situación que sea rara o nunca se haya observado es importante y debe ser publicada para el conocimiento de la comunidad médica.
- *Generación de hipótesis:* Los reportes de caso o las series de caso permiten formular nuevas hi-

En contraste, algunas desventajas de los reportes de caso son las siguientes:

- *Población no representativa:* Debido a cómo se escogen los sujetos, los reportes de caso no pueden generar datos acerca de rangos, incidencias o prevalencias.
- *No se puede inferir una causalidad:* A partir de una observación no se puede determinar una

causalidad. Una asociación en este tipo de artículos no implica una relación de causa-efecto, ya que puede ser simple coincidencia.

- *No es posible generalizar:* Los hallazgos o descubrimientos a partir de los reportes de caso no se pueden generalizar, ya que para ello se necesitaría una mayor población de estudio para considerar que lo descrito es representativo.
- *Sesgo:* Este aspecto es el más relevante, ya que las observaciones u hallazgos descritos por los autores siempre estarán basados en la experiencia personal. Otro aspecto, por lo general, es que los reportes de casos clínicos se presentan porque tienen datos positivos; es más raro identificar en la literatura la descripción de casos donde alguna intervención no haya sido efectiva.
- *Confidencialidad:* Garantizar una completa confidencialidad no siempre es posible. Aun cuando se tomen todas las medidas posibles para preservar la confidencialidad, en ocasiones el paciente puede ser reconocido por alguien. Cuando se incluyen fotografías clínicas siempre debe contarse con el consentimiento del paciente. Ocultar el

rostro o los ojos actualmente ya no se considera suficiente para ocultar la identidad del paciente.¹⁹

Conclusiones

A pesar de ser el nivel más bajo de evidencia, los reportes de caso clínico siguen siendo una de las fuentes más importantes de conocimiento en el ámbito biomédico, ya que permiten entender las presentaciones fuera de lo común de una enfermedad o los beneficios de utilizar medidas no convencionales en el tratamiento de un padecimiento, además de que permiten a los lectores conocer nuevos conceptos y generar nuevas perspectivas para su práctica habitual.

El advenimiento de una guía estandarizada para la creación de reportes de caso clínico permite homogeneizar la forma y el contenido de los casos que en un futuro próximo se pretendan publicar, así mismo, permitirá a los autores tener una base de sustentación sobre la cual orientarse al momento de elaborar este tipo de publicaciones. Los reportes de caso son recursos valiosos de información nueva e inusual que pueden incentivar y servir de base para realizar estudios de investigación con un mayor nivel de evidencia.

Referencias

1. Arteaga-Herrera J, Fernández-Sacasas JA. El método clínico y el método científico. *Medisur*. 2010;8(5):12-20. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1800/180020098003.pdf>
2. López HD, Fraga VVA, Rosas AMC, Castro HGA, Thompson BMR. Cómo redactar proyectos de investigación. *Rev Esp Med Quir*. 2013;18:331-338.
3. Villasis-Keever MA, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación II: los diseños de estudio para investigación clínica. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(1):80-90. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/163/234>
4. Romani-Romani F. Reporte de caso y serie de casos: una aproximación para el pregrado. *CIMEL*. 2010;15(1):46-51.
5. Gross L, Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research. Applications to practice*. EE. UU.: Davis Company; 2015.
6. Agha R, Rosin RD. Time for a new approach to case reports. *Int J Surg Case Rep*. 2010;1(1):1-3. DOI: 10.1016/j.ijscr.2010.04.001
7. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, et al. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Health Med*. 2013;2(5):38-43. DOI: 10.7453/gahmj.2013.008
8. Cohen H. How to write a patient case report. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(19):1888-1892. DOI: 10.2146/ajhp060182
9. Nissen T, Wynn R. The history of the case report: A selective review. *JRSM Open*. 2014;5(4):1-5. DOI: 10.1177/2054270414523410
10. Delgado-Ramírez MB. ¿Cuál es el valor de continuar publicando reportes de caso? *Rev Colomb Anestesiol*. 2017;45(Supl 1):1-3. DOI: 10.1016/j.rca.2016.11.002

11. Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM. Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1,000 cases. *J Infect Dis.* 1983;148(2):339-345.
12. Carter CA, Caroen SZ, Oronsky AL, Oronsky BT. Dysphonia after bevacizumab rechallenge: a case report. *Case Rep Oncol.* 2015;8(3):423-425. DOI: 10.1159/000441122
13. Petrarca L, Nenna R, Versacci P, Frassanito A, Cangiano G, Nicolai A, et al. Difficult diagnosis of atypical Kawasaki disease in an infant younger than six months: a case report. *Ital J Pediatr.* 2017;43:30. DOI: 10.1186/s13052-017-0345-0
14. Vega J. Cómo escribir y publicar un caso clínico. Guía práctica. *Rev Med Chile.* 2015;143(4):499-505. DOI: 10.4067/S0034-98872015000400012
15. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ.* 2010;152(11):726-732. DOI: 10.1136/bmj.c332
16. Von-Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 2007;335(7624):806-808. DOI: 10.1136/bmj.39335.541782.AD
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535. DOI: 10.1136/bmj.b2535
18. Delgado-Noguera MF. Nuevas guías para reportes de caso. *Rev Fac Cienc Salud Univ Cauca.* 2013;15(3):47-50.
19. Nissen T, Wynn R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes.* 2014;7:264. DOI: 10.1186/1756-0500-7-264

Are natural analgesic products safe in patients with allergy to non-steroidal anti-inflammatory drugs?

¿Son seguros los productos naturales analgésicos en los pacientes con alergia a los antiinflamatorios no esteroideos?

Iván Chérrez-Ojeda,^{1,2} Juan Carlos Calderón,^{1,2} Erick Calero,^{1,2} César Terán,^{1,2} Annia Chérrez^{1,2}

Abstract

Background: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)-induced hypersensitivity reactions can be clinically apparent with asthma, rhinosinusitis, anaphylaxis or rash. Although natural anti-inflammatory products can have similar components, they are not subjected to rigorous quality control standards.

Case report: The case is presented of a 22-year-old female with NSAID allergy who attended with facial and laryngeal angioedema associated with pruritus in eyelids and pharynx. She developed these symptoms fifteen minutes after taking an over-the-counter (OTC) natural anti-inflammatory product. She received treatment with epinephrine, antihistamines and corticosteroids.

Conclusion: Different natural anti-inflammatory products are freely available both OTC and online. Some contain dangerous substances that can cause important, and even lethal, side effects. Allergologists, dermatologists and general practitioners should be able to recognize that the consumption of these products, which is widely spread, can cause angioedema.

Keywords: Complementary therapies; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Hypersensitivity

Este artículo debe citarse como: Chérrez-Ojeda I, Calderón JC, Calero E, Terán C, Chérrez A. ¿Son seguros los productos naturales analgésicos en los pacientes con alergia a los antiinflamatorios no esteroideos? Rev Alerg Mex. 2018;65(1):99-102

ORCID

Iván Chérrez-Ojeda, 0000-0002-1610-239X; Juan Carlos Calderón, 0000-0003-3889-9309; Erick Calero, 0000-0002-7646-3074; César Terán, 0000-0001-6150-2299; Annia Chérrez, 0000-0002-1597-9915

¹Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Facultad de Medicina, Samborondón, Ecuador

²Respiralab, Respiralab Research Group, Guayaquil, Ecuador

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

Recibido: 2017-02-06

Aceptado: 2017-05-31

DOI: 10.29262/ram.v65i1.258



Resumen

Antecedentes: Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por antiinflamatorios no esteroideos pueden manifestarse clínicamente con asma, rinosinusitis, anafilaxia o urticaria. Aunque los productos antiinflamatorios naturales pueden tener componentes similares, no son sometidos a rigurosos estándares de control de calidad.

Reporte de caso: Se describe el caso de una mujer de 22 años de edad, con alergia a los antiinflamatorios no esteroideos, quien consultó por angioedema facial y laríngeo asociado con prurito en párpados y faringe. Desarrolló los síntomas 15 minutos después del consumo de un producto antiinflamatorio natural de venta libre. Recibió tratamiento con epinefrina, antihistamínicos y corticoides.

Conclusiones: Diversos productos antiinflamatorios naturales están disponibles en venta libre y en la web. Algunos contienen sustancias peligrosas que pueden causar efectos secundarios importantes e, incluso, letales. Alergólogos, dermatólogos y médicos generales deben ser capaces de reconocer que el consumo de estos productos, que se ha generalizado, puede ocasionar angioedema.

Palabras clave: Terapias complementarias; Agentes antiinflamatorios no esteroideos; Hipersensibilidad

Abreviaturas y siglas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo

CAM, medicina alternativa y complementaria

EREA, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

Introducción

La medicina alternativa y complementaria (CAM) se ha popularizado en las últimas décadas,¹ en ella se incluye el uso de medicina herbal, de compuesto de origen mineral y remedios homeopáticos.² El aumento de su uso se ha relacionado con las prácticas de autoprescripción frecuentemente con medicamentos de venta libre, muchos de los cuales pueden ser adquiridos mediante servicios en línea. Numerosos pacientes no informan sobre su uso a sus respectivos médicos debido a que asumen que este tipo de productos son inofensivos porque sus componentes son de origen natural y al estar disponibles sin receta,³ sin embargo, se han reportado efectos secundarios peligrosos.⁴

La corteza del sauce blanco (*Salix alba*) ha sido usada durante siglos debido a sus propiedades antipiréticas, antiinflamatorias y analgésicas.⁵ Varios grados del extracto están comercialmente disponibles y contienen, por ejemplo, 15, 25 o 50 % de salicina, sustancia que finalmente se metaboliza en ácido acetilsalicílico.⁵ Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son responsables de 21 a 25 % de

los eventos adversos relacionados con el consumo de medicamentos y constituyen la segunda causa de hipersensibilidad a fármacos en el mundo y la primera en Latinoamérica.^{6,7} Las reacciones que provocan pueden manifestarse con una variedad de síntomas (respiratorios, cutáneos, anafiláctico y de otros órganos específicos), los cuales pueden presentarse con diferentes tiempos de inicio después de la ingesta del fármaco.

A continuación, describimos el caso clínico de una paciente que desarrolló reacción alérgica a un producto analgésico de venta libre ampliamente disponible.

Reporte del caso clínico

Mujer de 22 años de edad, admitida en un servicio de urgencias debido a edema facial y dificultad para respirar. Refirió antecedentes familiares de rinitis alérgica y asma y personales de rinitis alérgica y alergia a los AINE desde los 16 años; mencionó que su último episodio se debió a la ingesta de AINE en forma accidental hace aproximadamente un año. Antes del ingreso, con motivo de dismenorrea de-

ció ingerir un antiinflamatorio natural de venta libre: Traumaliv; cinco minutos después de ingerir la cápsula, la paciente desarrolló disfonía parcial acompañada de prurito faríngeo y unos minutos más tarde, prurito en párpados.

A su llegada al servicio de urgencias, 30 minutos después del inicio de los síntomas, la paciente mostraba dificultad para respirar, mayor edema en párpados, sin afectación de otras partes laxas, sensación de disfonía y respiración ruidosa.

Al examen físico se observó edema palpebral bilateral (figura 1) acompañado de enrojecimiento de faringe, sin sibilancias ni lesiones urticariales. La paciente presentaba taquicardia, 120 latidos por minuto y la presión arterial era de 120/70 mm Hg.

Se le administró en forma endovenosa 2 mg de clemastina en solución salina a 0.9 %, 125 mg de metilprednisolona y 150 mg de ranitidina. Los síntomas mejoraron cuatro horas después de la administración de los medicamentos. Fue dada de alta con 180 mg/día de fexofenadina oral.

Discusión

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) implica un trastorno crónico del tracto respiratorio superior e inferior debido a una reacción a AINE. Generalmente los síntomas nasales aparecen primero y en el transcurso de los años progresan a sinusitis crónica y asma, seguida por poliposis nasal.⁸

En una publicación reciente se pudo demostrar que menos de 50 % de los médicos encuestados contestó correctamente preguntas sobre conocimiento de EREA, a pesar de lo cual tanto médicos generales como especialistas atribuyeron gran importancia a la identificación de los pacientes con EREA y manifestaron confianza en su capacidad para hacerlo.⁹

La paciente descrita desarrolló reacción alérgica probablemente por la ingestión de extracto de sauce blanco. La información acerca de los componentes de las píldoras que ingirió solo incluyen 250 mg de corteza de sauce blanco y excipientes. Se ha estimado que 240 mg diarios de salicina resultan en concentraciones circulantes de salicilato similares a 50 mg diarios de aspirina.¹⁰

Existe un incremento en el uso de la medicina alternativa tanto por los pacientes como por la población general.¹¹ Los consumidores generalmente creen que los productos naturales son inherentemente seguros. Dada la escasa documentación acerca de



Figura 1. Edema palpebral bilateral.

la prevalencia del uso de productos naturales y la falta de reportes de efectos adversos es difícil estimar una incidencia.

Hay registros que indican que el uso de productos con extracto de sauce blanco en pacientes con alergia a AINE produce reacciones alérgicas.¹⁰ Vale la pena recordar que el sauce blanco ha sido denominado como la “aspirina natural”. Estudios previos han encontrado una relación significativa entre la presencia de síntomas alérgicos y el uso de medicina alternativa; se ha identificado que los sujetos alérgicos a AINE son propensos a emplear este tipo de recursos.¹²

Los médicos tienen la responsabilidad de alertar a los pacientes sobre el uso de productos naturales, evaluar su beneficio potencial y protegerlos de sus posibles efectos adversos. Si se sospechan efectos adversos, estos deben ser identificados y reportados, lo que mejorará la base de datos a partir de la cual estos agentes pueden ser evaluados, especialmente en pacientes con alergia a AINE, en quienes conocemos la limitación del uso de medicación antiinflamatoria.

Varios analgésicos naturales y productos antiinflamatorios están disponibles tanto en venta libre como en línea. Los médicos deben alertar a los pacientes con historia de alergia de aspirina o reacción idiosincrática a la aspirina para evitar productos naturales que contengan extracto de sauce blanco. Además, cualquier producto con salicilatos, incluyendo alimentos y licores, puede contribuir a la sintomatología en estos pacientes. Una dieta baja en salicilatos ha demostrado mejoría clínica objetiva y subjetiva en los síntomas de vías aéreas superiores e inferiores.¹³ En caso de anafilaxia es importante tratar con prontitud porque parece ser más sensible al tratamiento en sus primeras fases; la inyección de epinefrina es la primera elección.¹⁴

Debido al extendido uso de los productos her-
bales de venta libre, los médicos deben ser capaces
de identificar sus efectos adversos para reportarlos.
De esta manera podrá exigirse a los fabricantes que
incluyan las advertencias en el etiquetado de sus
productos. En el caso del producto que consumió la
paciente descrita, el fabricante debería incluir la le-

yenda "contiene salicilatos", para que los pacientes
con intolerancia a los AINE puedan evitarlo.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de las estudiantes Adriana
Huayamave y Keyla Reyes en la recolección de la
información del caso clínico.

Referencias

1. Fischer FH, Lewith G, Witt CM, Linde K, Von-Ammon K, Cardini F, et al. High prevalence but limited evidence in complementary and alternative medicine: guidelines for future research. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:46. DOI: 10.1186/1472-6882-14-46
2. Faulkenberg T. Traditional and complementary medicine policy. En: Embrey M, Ryan M (eds.). *MDS-3: Managing access to medicines and health technologies.* EE.UU.: Management Sciences for Health; 2012.
3. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA.* 1998;279(19):1548-1553. DOI: 10.1001/jama.279.19.1548
4. Morris CA, Avorn J. Internet marketing of herbal products. *JAMA.* 2003;290(11):1505-1509. DOI: 10.1001/jama.290.11.1505
5. Shara M, Stohs SJ. Efficacy and safety of white willow bark (*Salix alba*) extracts. *Phytother Res.* 2015;29(8):1112-1116. DOI: 10.1002/ptr.5377
6. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy.* 2011;66(7):818-829. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x
7. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):282-289. DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.019
8. Garcia-Cruz ML, Jimenez-Chobillon MA, Teran LM. Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012:273752.
9. Calderón JC, Dávila F, Mantilla R, Chérrez A, Calero E, Cabrera D, et al. Conocimiento y actitudes en médicos ecuatorianos sobre enfermedades respiratorias exacerbadas por aspirina. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(1):13-23. DOI: 10.29262/ram.v64i1.219
10. Boullata JI, McDonnell PJ, Oliva CD. Anaphylactic reaction to a dietary supplement containing willow bark. *Ann Pharmacother.* 2003;37(6):832-835. DOI: 10.1345/aph.1D027
11. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van-Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a follow-up national survey. *JAMA.* 1998;280(18):1569-1575. DOI: 10.1001/jama.280.18.1569
12. Klak A, Raciborski F, Krzych-Falta E, Opoczynska-Swiezewska D, Szymanski J, Lipiec A, et al. Persons with allergy symptoms use alternative medicine more often. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016;84(5):251-257. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0031
13. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, Lee JM, Janjua A, Witterick IJ, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(4):385-391. DOI: 10.1002/alr.21678
14. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(4):354-361. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833bc670

Plantago psyllium-secondary anaphylaxis. Case report

Anafilaxia secundaria a plantago psyllium. Reporte de caso

Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Gumaro Alejandro Eliosa-Alvarado, Ana del Carmen García-González, Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Sámano

Abstract

Background: Psyllium is a derivative of *Plantago ovata* ground seed and husk that is used as bulk-forming laxatives owing to its hydrocolloid properties.

Case report: 43-year-old female nurse with previous diagnosis of drug allergy and allergic rhinitis who, after the preparation and administration of a laxative, developed rhinoconjunctivitis symptoms, urticarial syndrome, angioedema and bronchospasm, which led to conclude that she had an anaphylactic reaction. She was treated with adrenaline, corticosteroids and antihistamines. After symptom resolution, with in vivo tests by means of the skin prick technique and by in vitro assay (specific IgE), hypersensitivity to plantago psyllium was determined.

Discussion: Most cases of anaphylaxis have been reported with psyllium ingestion, since, through that route, antigenic burden is higher. It should be noted that, even when exposure in the described patient was only by inhalation, manifestations were life-threatening.

Keywords: Anaphylaxis; Psyllium; Allergic reaction

Este artículo debe citarse como: Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Eliosa-Alvarado GA, García-González AC, Campos-Gutiérrez RI, Velasco-Medina A, Velázquez-Sámano G. Anafilaxia secundaria a Psyllium plantago. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):103-107

ORCID

Rodrigo Collado-Chagoya, 0000-0002-9514-0297, Javier Hernández-Romero, 0000-0002-5815-0226; Gumaro Alejandro Eliosa-Alvarado, 0000-0002-9112-2446; Ana del Carmen García-González, 0000-0002-8969-6686; Rosa Isela Campos-Gutiérrez, 0000-0002-3146-5519; Andrea Velasco-Medina, 0000-0002-5215-1906; Guillermo Velázquez-Sámano, 0000-0002-8247-4300

Secretaría de Salud, Hospital General de México, Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Ciudad de México, México

Correspondencia: Rodrigo Collado-Chagoya.
rodnova87@hotmail.com

Recibido: 2017-05-26

Aceptado: 2017-07-17

DOI: 10.29262/ram.v65i1.282



Resumen

Antecedentes: El psyllium es un derivado de la semilla y cáscara pulverizada de *Plantago ovata*, que se usa como laxante de volumen debido a sus propiedades hidrocoloides.

Reporte de caso: Mujer de 43 años, de profesión enfermera, con diagnóstico de alergia a fármacos y rinitis alérgica, quien posterior a la preparación y administración de un laxante presentó síntomas rinoconjuntivales, síndrome urticariforme, angioedema y broncoespasmo, por lo que se concluyó que presentaba anafilaxia. Fue tratada con adrenalina, corticoides y antihistamínicos. Después de la resolución del cuadro, por pruebas *in vivo* mediante técnica de punción cutánea y por estudio *in vitro* (IgE específica) se determinó hipersensibilidad a plantago psyllium.

Discusión: La mayoría de los casos de anafilaxia se ha reportado por ingestión de psyllium debido a que por esa vía es mayor la carga antigénica. Llama la atención la paciente descrita, en quien la exposición fue únicamente por inhalación, sin embargo, las manifestaciones que presentó fueron potencialmente letales.

Palabras clave: Anafilaxia; Psyllium; Reacción alérgica

Introducción

El ispaghula y psyllium son productos derivados de la semilla y cáscara pulverizada de *Plantago ovata*, hierba que pertenece al género *Plantago* (familia *Plantaginaceae*) y que se usan como laxantes de volumen debido a sus propiedades hidrocoloides.¹ El *Plantago* incluye tres tipos: *psyllium*, *coronopus* y *major*; la familia tiene más de 200 especies.

Plantago major es usualmente encontrado en suelos con escasez de fósforo y potasio. En la presencia de nitrógeno el número de hojas aumenta, el crecimiento del tallo y la biomasa total aumentan considerablemente, pero el nitrógeno tiene un limitado impacto en el crecimiento de la raíz.^{1,2}

Componentes químicos de la planta

La planta contiene 2 a 6.5 % de mucílagos, que se componen fundamentalmente de xilosa, ácido galacturónico, arabinosa y ramnosa, 6.5 % de taninos, aucubina (glucósido), diastasa, materiales colorantes, pectina, alcaloides, ácido carboxílico, ácidos fenólicos, flavonoides, minerales (incluyendo cinc), potasio, ácido salicílico, vitamina C y saponina. Las plantas del género *Plantago* tienen altos niveles de fenol y su poderosa cualidad antioxidante puede deberse a sus componentes fenólicos.² Con base en datos clínicos, la Organización Mundial de la Salud ha

aprobado el uso de psyllium plantago (presentación medicinal de la planta en polvo, obleas o gránulos) para administración oral con las siguientes indicaciones:

- *Como laxante:* Para el tratamiento del estreñimiento, síndrome intestino irritable, constipación causada por úlcera duodenal o diverticulitis y como ablandador de heces en pacientes con hemorroides.
- *Para tratar la hipercolesterolemia:* Adicionado a la dieta para reducir el riesgo de enfermedad coronaria.
- *Para reducir el azúcar en la sangre* que se incrementa después de una comida.^{3,4}

Reacciones adversas

A partir del primer caso de hipersensibilidad a psyllium descrito por Ascher en 1941, se han reportado múltiples reacciones alérgicas al mismo, especialmente después de exposición ocupacional. Las reacciones alérgicas varían desde rash urticariforme y broncoespasmo hasta reacciones anafilácticas potencialmente fatales. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata con psyllium inhalado (rinitis, asma y anafilaxia) en trabajadores expuestos y por ingestión en pacientes previamente sensibi-

lizados por vía inhalatoria y que toman laxantes o cereales que contienen psyllium.^{5,6}

La sensibilización a *Plantago ovata* ocurre después de la inhalación del polvo de la semilla, debido al tamaño de las partículas (2 micrómetros). El riesgo de sensibilización es mucho más alto con el polvo que en forma granulada o con laxantes que producen menos partículas aerotransportadas. Se han descrito tres grupos de riesgo: trabajadores farmacéuticos quienes manejan la semilla de *Plantago ovata* en la fabricación de laxantes, trabajadores de la salud quienes usualmente preparan laxantes a pacientes y quienes consumen este tipo de laxantes por indicación propia.^{7,8}

Reporte de caso

Se describe a una mujer de 43 años quien desarrolló anafilaxia durante la preparación y administración de un laxante con psyllium. Enfermera en un hospital de segundo nivel con experiencia laboral de 12 años, antecedente de tabaquismo positivo, índice tabáquico de 2.5 paquetes/año, atopia manifestada por alergia a fármacos (penicilina) y rinitis alérgica con pruebas cutáneas positivas a polen de *Ligustrum*, *Fraxinus*, *Holcus*, *Prosopis*, epitelios animales (perro y gato) y *Periplaneta americana*. Al momento del incidente se encontraba con inmunoterapia específica subcutánea, esteroides nasales y antihistamínicos orales. Por su profesión estaba expuesta rutinariamente al psyllium cuando prepara laxantes para los pacientes.

Durante el incidente que aquí se describe manifestó síntomas rinoconjuntivales y aparición de erupciones cutáneas pruriginosas generalizadas, tumefacción en piel de cara, párpados y labios, edema y eritema con sensación de parestesia, disnea, opresión torácica y estertores silbantes a los tres minutos de preparar un laxante. A la exploración física se registró frecuencia cardíaca de 110 latidos/minuto,

frecuencia respiratoria de 26/minuto, pulso de 110 latidos/minuto, tensión arterial de 90/60 de mm HG, peso corporal de 72 kg, estatura de 1.62 m, flujo-metría de 302 L/min (68%), xerosis cutánea, rash urticariforme, congestión nasal, dificultad para deglutir y disfonía asociada con broncoespasmo. Se confirmó el diagnóstico clínico de anafilaxia moderada, por lo que se inició tratamiento con adrenalina, esteroide sistémico, antihistamínicos orales y broncodilatadores, con el que remitió la sintomatología. La paciente permaneció asintomática posteriormente; la única indicación fue que evitara la exposición al alérgeno (figura 1).

Quince días después de la resolución satisfactoria del cuadro se decidió investigar la posible hipersensibilidad al laxante. Se realizaron pruebas cutáneas con psyllium y alimentos que consumió la paciente el día del evento (seis horas antes del cuadro). El extracto de psyllium se preparó a partir de la presentación comercial de este (Metamucil®, P&G) en solución salina fenolada (solución de Evans) a una proporción de 1:20 (p/v). Un extracto de ajonjolí previamente desengrasado se preparó igual que el del psyllium. Se probó fresa y kiwi por punción cutánea con exposición a las frutas frescas (cuatro semanas después del cuadro). El resultado de la prueba cutánea con psyllium fue altamente positivo, con una pápula de 34 mm de diámetro y el de las frutas fue negativo. Se determinó fenotipo alérgico mediante los siguientes marcadores: IgE total de 80.5 mg/dL, eosinófilos totales de 200 μ L. El resultado de IgE específica contra psyllium fue positiva mediante inmunoensayo enzimático (1.42 kU/L) seis semanas después del cuadro (figura 2).

El seguimiento clínico y por exámenes sanguíneos (química sanguínea, biometría hemática y prueba de función hepática) se llevó a cabo a las dos semanas; las pruebas cutáneas fueron realizadas



Figura 1. Edema de párpados bilateral de la paciente después de que preparó un laxante con psyllium plantago.

cuatro semanas después, considerando que podía desencadenarse reacción adversa severa al compuesto (anafilaxia). La prueba *in vitro* de IgE específica se efectuó seis semanas después.

Discusión

Plantago ovata es una hierba cuyas pequeñas semillas de color marrón son semejantes a sifonápteros (pulgas), de ahí su nombre griego *psyllium*. Las cáscaras se pulverizan y en esa presentación se conoce como ispaghula, que se dispersa por el aire fácilmente a la manipulación. Se sabe que es un potente alérgeno ocupacional que puede producir hipersensibilidad inmediata, fundamentalmente a los profesionales sanitarios que lo administran y a los trabajadores de las industrias farmacéuticas que procesan las semillas de la planta.

El psyllium es ampliamente utilizado para corregir síndrome de constipación intestinal y en pacientes con hemorroides. Los mucílagos que posee

se expanden cuando entran en contacto con el agua, por lo que el psyllium se usa como laxante de volumen. La frecuencia de sensibilización en individuos expuestos es alta: 32 % de trabajadores de la industria farmacéutica tienen pruebas cutáneas positivas o IgE específica y 5 a 12 % de los profesionales de enfermería expuestos están sensibilizados.⁹

Ha existido mucho debate acerca del componente alergénico del psyllium. El análisis antigénico de los tres componentes del psyllium (cáscara, endosperma y germen o embrión) demuestra que los componentes alergénicos de la cáscara son proteínas que derivan, por contaminación, del endosperma y del germen, y que una preparación más purificada podría disminuir la frecuencia de sensibilización.¹⁰

La inhalación de psyllium resulta en rinitis y broncoespasmo. La mayoría de las ocasiones de anafilaxia se han reportado posterior a la ingestión de psyllium, debido a la mayor carga antigénica por esa vía, sin embargo, se han registrado casos de anafilaxia posterior a la inhalación.^{1,9,11}

Individuos sensibilizados mediante exposición ocupacional pueden presentar un espectro de enfermedades alérgicas que varían desde rinoconjuntivitis, urticaria, angioedema, asma, bronquiolitis granulomatosa eosinofílica y anafilaxia.^{1,6,9,12} Sin embargo, la prevalencia de reacciones anafilácticas en trabajadores expuestos es muy rara, lo que indica que no todos los individuos sensibilizados presentan reacciones adversas al compuesto.¹²

En la paciente descrita llama la atención que no ingirió el psyllium y que la exposición se limitó a la inhalación, que bastó para la presentación de manifestaciones potencialmente letales.

La historia clínica detallada, el antecedente ocupacional, las pruebas cutáneas con psyllium y la cuantificación de IgE específica han demostrado ser de alta utilidad en el diagnóstico de alergia al psyllium.¹³

Conclusión

En su historia clínica, la paciente ha desarrollado rinitis alérgica a pólenes, urticaria, angioedema y, finalmente, anafilaxia por psyllium, lo que confirma la escalada atópica, cuyas manifestaciones clínicas son mediadas por IgE. El psyllium no debe considerarse únicamente como un alérgeno alimenticio, puesto que este caso y otros demuestran que los componentes volátiles en aerosol de las semillas se comportan como aeroalérgenos.



Figura 2. Reacción cutánea (técnica de punción) a psyllium: eritema de 75 mm, pápula de 34 mm.

Sin duda, existen diversos profesionales con factores de riesgo para la alergia al psyllium, principalmente los trabajadores de la salud y los trabajadores de la industria farmacéutica, por lo que los especialistas de alergia e inmunología clínica deben

reconocer los mecanismos de hipersensibilidad y estar preparados para su resolución. La sensibilización al psyllium está presente en población susceptible y es de particular riesgo para una reacción anafiláctica potencialmente mortal.

Referencias

1. Khalili B, Bardana EJ, Yunginger JW. Psyllium-associated anaphylaxis and death: A case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(6):579-584. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61538-4
2. Haddadian K, Haddadian K, Zahmatkash M. A review of *Plantago* plant IJTK. 2014;13(4):681:685. Disponible en: [http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/29518/1/IJTK%2013\(4\)%20681-685.pdf](http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/29518/1/IJTK%2013(4)%20681-685.pdf)
3. Portal de Información-Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. [Sitio web]. Monographs on selected medicinal plants. Volume 3. Third edition. WHO: Ottawa, Ontario; 2001. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14213e/s14213e.pdf#page=17>
4. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1161-1166. DOI: 10.1001/archinte.165.10.1161
5. Alemán AM, Quirce S, Bombín C, Sastre J. Asma relacionada con la inhalación de *plantago ovata*. *Med Clin (Barc).* 2001;116(1):20-22.
6. Reed C, Ellis E, Adkinson NJ, Yunginger J, Busse W. Drug allergy. En: Middleton's Allergy. Principles and practice. Vol II. EE. UU.: Saunders; 2014.
7. Machado L, Zetterström O, Fagerberg E. Occupational allergy in nurses to a bulk laxative. *Allergy.* 1979;34(1):51-55. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1979.tb02000.x
8. Bernedo N, García M, Gastaminza G, Fernández E, Bartolomé B, Algorta J, et al. Allergy to laxative compound (*plantago ovata* seed) among health care professionals. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(3):181-189. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol18issue3/6.pdf>
9. Galindo-Bonilla PA, Gómez-Torrijos E, Feo-Brito F, Borja-Segade J, García-Rodríguez R. Occupational asthma due to psyllium (*plantago ovata*) dust. *Allergol Inmunol Clin.* 2000;15:23-27. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.501.8224&rep=rep1&type=pdf>
10. Arlian LG, Vyszynski-Moher DL, Lawrence AT, Schrotel KR, Ritz HL. Antigenic and allergenic analysis of psyllium seed components. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89(4):866-876. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/0091-6749\(92\)90443-6/pdf](http://www.jacionline.org/article/0091-6749(92)90443-6/pdf)
11. Lantner RR, Espiritu BR, Zumerchik P, Tobin MC. Anaphylaxis following ingestion of a psyllium-containing cereal. *JAMA.* 1990;264(19):2534-2536. DOI: 10.1001/jama.1990.03450190066030
12. Suhonen R, Kantola I, Björkstén F. Anaphylactic shock due to ingestion of psyllium laxative. *Allergy.* 1983;38(5):363-365. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1983.tb04132.x
13. Freeman GL. Psyllium hypersensitivity. *Annal Allergy.* 1994;73(6):490-492.

Identification of new mutations in *TCIRG1* as a cause of infantile malignant osteopetrosis in two Mexican patients

Identificación de nuevas mutaciones en *TCIRG1* como causa de osteopetrosis maligna infantil en dos pacientes mexicanos

Claudia Hernández-Martínez,¹ Mara Noemí Guzmán-Martínez,¹ Selma Scheffler-Mendoza,²
Sara Elva Espinosa-Padilla,¹ Cristina Sobacchi,^{3,4} Lizbeth Blancas-Galicia¹

Abstract

Background: Osteopetrosis is a heterogeneous group of diseases that are characterized by increased bone density due to abnormalities in osteoclast differentiation or function, which result in a lack of bone resorption.

Case reports: Two patients with osteopetrosis onset since the first months of life, with facial dysmorphism, blindness, deafness, hepatosplenomegaly, hypotonia, neurodevelopmental retardation and bicytopenia. Bone radiographs showed osteosclerosis. They were assessed by different specialists prior to definitive diagnosis. Genetic analysis determined mutations in the *TCIRG1* gene. Patient 1 had a homozygous mutation for p.Ile720Alafs*14 identified, which hasn't been previously reported. Patient 2 had a compound heterozygous mutation: the first one, p.Phe459Leufs*79, and the second one, p.Gly159Argfs*68, none of which has been previously reported as far as we know.

Conclusion: The only therapeutic option for patients with osteopetrosis is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which should be carried out in the course of the first 3 months of life, before neurological damage occurs. Although osteopetrosis diagnosis is relatively simple, it is delayed owing to the lack of clinical suspicion.

Keywords: Infantile malignant osteopetrosis; Osteosclerosis; *TCIRG1*; Hematopoietic stem cell transplantation

Este artículo debe citarse como: Hernández-Martínez C, Guzmán-Martínez MN, Scheffler-Mendoza S, Espinosa-Padilla SE, Sobacchi C, Blancas-Galicia L. Identificación de nuevas mutaciones en *TCIRG1* como causa de osteopetrosis maligna infantil en dos pacientes mexicanos. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):108-116

ORCID

Claudia Hernández-Martínez, 0000-0003-2021-2943; Mara Noemí Guzmán-Martínez, 0000-0003-2822-1078; Selma Scheffler-Mendoza, 0000-0001-6548-5721; Sara Elva Espinosa-Padilla, 0000-0003-4859-3151; Cristina Sobacchi, 0000-0002-2684-7184; Lizbeth Blancas-Galicia, 0000-0002-3861-8864

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Inmunología, Ciudad de México, México

³National Research Council, Institute for Genetic and Biomedical Research, Unidad Milán, Milán, Italia

⁴Humanitas Research Hospital, Milán, Italia

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

Recibido: 2017-10-09

Aceptado: 2018-02-13

DOI: 10.29262/ram.v65i1.314



Resumen

Antecedentes: La osteopetrosis es un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por aumento de la densidad ósea debido a anomalías en la diferenciación o función de los osteoclastos, lo que se traduce en falta de reabsorción ósea.

Reporte de casos: Dos pacientes con osteopetrosis quienes iniciaron su padecimiento desde los primeros meses de vida, con dismorfia facial, ceguera, sordera, hepatoesplenomegalia, hipotonía, retraso del neurodesarrollo y bicitopenia. Las radiografías óseas mostraron osteoesclerosis. Fueron valorados por diversos especialistas antes del diagnóstico definitivo. El análisis genético determinó mutaciones en el gen TCIRG1. En el paciente 1 se identificó una mutación homocigota para p.Ile720Alafs*14, la cual no ha sido reportada. En el paciente 2 se registró una mutación heterocigota compuesta: la primera p.Phe459Leufs*79 y la segunda p.Gly159Argfs*68, ninguna de las cuales han sido descritas hasta donde tenemos conocimiento.

Conclusión: La única opción terapéutica de los pacientes con osteopetrosis es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), que se debe realizar en el transcurso de los primeros tres meses de vida, antes de que se origine daño neurológico. Si bien el diagnóstico de osteopetrosis es relativamente sencillo, se retrasa debido a la falta de sospecha clínica.

Palabras clave: Osteopetrosis maligna infantil; Osteoesclerosis; TCIRG1; Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Abreviaturas y siglas

ATPasa-V, ATPasa vacuolar

OAD, osteopetrosis autosómica dominante

OAR, osteopetrosis autosómica recesiva

OMI, osteopetrosis maligna infantil

ORI, osteopetrosis recesiva intermedia

TCIRG1, T-cell immune regulator

TCPH, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Introducción

La osteopetrosis es una enfermedad ósea heterogénea que se caracteriza por aumento de la densidad ósea debido a anomalías en la diferenciación o función de los osteoclastos, lo que da lugar a alteraciones de la resorción ósea.^{1,2,3}

Existen diferentes patrones de herencia determinados por el gen alterado, la forma más frecuente en adultos es la osteopetrosis autosómica dominante con una incidencia de 5 en cada 100 000 habitantes. La osteopetrosis autosómica recesiva tiene una incidencia de 1 en cada 250 000 habitantes. En la literatura se describe que en la osteopetrosis maligna infantil (OMI) 50 % de los casos tiene mutación en el gen *TCIRG1*. Sin tratamiento, la muerte ocurre a edad temprana.^{1,2,3,4,5}

Presentamos dos casos de pacientes mexicanos con diagnóstico clínico y molecular de OMI.

Reporte de casos

Caso 1

Niña de 4 años 3 meses, originaria y residente de una comunidad endogámica del estado de Oaxaca. Fue producto de la primera gesta, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Referida por retazo en fijación de la mirada y sostén cefálico. Llegó al Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, a los tres meses de edad por cuadro de neumonía. A la exploración física se observó peso de 4800 g (percentil 3) y talla 51 cm (percentil -3), anomalías como fontanela anterior amplia, proptosis, epicanto inverso bilateral, puente nasal deprimido, columna corta, pabellones auriculares con implantación baja, hélix plegado, soplo cardíaco, abdomen con hepatomegalia (4 cm debajo del reborde costal), esplenomegalia, extremidades hipotónicas, limitación en la extensión del codo y extremidades inferiores con *genu varum*.

Se inició abordaje por síndrome dismórfico, ceguera, hepatoesplenomegalia y desnutrición crónica agudizada. En los exámenes de laboratorio se encontró leucocitosis de 42 400 mL/mm³, trombocitopenia de 24 000/mm³ y anemia de 5.5 g/dL, por lo que la paciente ameritó transfusión de paquete globular. El aspirado de médula ósea no mostró alteraciones. No se llegó a un diagnóstico etiológico en su primera hospitalización.

Seis meses después fue hospitalizada por una segunda neumonía de origen bacteriano, además se detectó hipocalcemia de 2.5 mg/dL, por lo que la paciente requirió bolos de gluconato de calcio y calcitriol. Durante su revaloración se documentó atrofia óptica bilateral, ceguera, hipoacusia bilateral y hepatoesplenomegalia, todos hallazgos sugestivos de osteopetrosis. Con las radiografías se confirmó el diagnóstico, esclerosis difusa generalizada e imágenes de “hueso en hueso” característicos de esta enfermedad (figura 1).

Dada la heterogeneidad clínica de la osteopetrosis descrita según el gen afectado, se decidió enviar la muestra de la paciente para su estudio molecular. Al ser *TCIRG1* el gen que se afecta con mayor frecuencia en la OMI, fue el primero en analizarse. Se procedió a la extracción de ADN a partir de precipitación con etanol e isopropanol de sangre total, amplificación por PCR de los diferentes exones y secuenciación de estos por técnica de terminador fluorescente. Se halló en el gen *TCIRG1* (OMIN *604592), una mutación homocigota (deleción de 19 nucleótidos en el exón 18), que predice corrimiento en el marco de lectura y codón de paro en la secuencia de aminoácidos (p.Ile720Alafs*14; NM_006019.3: c.2160_2178del). Ambos padres eran portadores de la mutación en estado heterocigoto. La mutación descrita no ha sido reportada previamente.

La OMI relacionada con *TCIRG1* es letal sin trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Se otorgó asesoramiento genético a ambos padres y se les informó que, en futuros embarazos, el diagnóstico radiológico podría realizarse antes del nacimiento y es necesario el TCPH antes de los tres meses de vida. A los cuatro años, la paciente ya no era candidata para trasplante debido a las complicaciones inherentes al procedimiento a esa edad. Los mejores resultados se observan antes de los seis meses.

Al momento de este informe, la paciente continuaba con tratamiento paliativo de las complicaciones, incluido el interferón gamma recombinante.

Caso 2

Niño de 5 años 7 meses, originario de Chiapas, con antecedente de una hermana que murió a los seis meses de edad sin causa determinada, pero los padres refirieron que tuvo el mismo cuadro clínico. Fue enviado con el diagnóstico de osteopetrosis a los 11 meses al Instituto Nacional de Pediatría. A su ingreso se documentó peso de 6950 g (percentil -3) y talla de 65 cm (percentil -3), dismorfias faciales, fontanela anterior amplia, endotropía de ojo izquierdo, implantación baja de pabellones auriculares, puente nasal deprimido, micrognatia, *pectus excavatum*, cardiomegalia, hepatomegalia (4 cm debajo del borde costal), hipotonía severa y retraso psicomotor. Sus laboratorios mostraron anemia de 6.4 g/dL, trombocitopenia de 13 000/mm³ e hipocalcemia de 3.2 mg/dL. Se transfundieron plaquetas y paquete globular, además de administrar suplementos de calcio. Se documentaron las siguientes alteraciones radiográficas con las que se confirmó el diagnóstico de osteopetrosis: osteoesclerosis en base de cráneo, región periorbitaria, columna vertebral (vértebras



Figura 1. Con las radiografías de diferentes huesos se observa la osteoesclerosis característica de la osteopetrosis maligna infantil.

en sándwich), metáfisis de fémur y huesos ilíacos (figura 1). Durante su evolución cursó con múltiples neumonías tanto bacterianas como virales. Otra complicación fue hipertensión arterial pulmonar y cardiomegalia asociadas con tórax restrictivo. Con la misma metodología empleada en el caso 1 se determinó una mutación heterocigota compuesta en el gen *TCIRG1* (OMIN *604592). La primera (encontrada en estado heterocigoto en la madre) fue una inserción de un solo nucleótido que predice un corrimiento del marco de lectura en la secuencia de aminoácidos (p.Gly159Argfs*68; NM_006019.3:c.474dup). La segunda (encontrada en estado heterocigoto en el padre) fue una duplicación de 29 nucleótidos en el exón 12, que predice corrimiento del marco de lectura en la secuencia de aminoácidos y codón de paro prematuro 79 aminoácidos río abajo (p.Phe459Leufs*79; NM_006019.3:c.1348_1376dup). La detección de las dos mutaciones en los dos alelos es compatible con el cuadro clínico de osteopetrosis, sumada al antecedente de una hermana menor con la misma sintomatología.

Se otorgó asesoramiento genético a ambos padres. Es muy probable que el primer hijo finado que procreó la pareja haya padecido OMI.

El paciente fue valorado por el servicio de TCPH, donde se consideró candidato a tratamiento. A los dos años de edad recibió trasplante haploidéntico relacionado, sin embargo, presentó falla primaria de injerto un mes después. El paciente falleció debido a complicaciones de la osteopetrosis como plaquetopenia y anemia severa e hipertensión arterial pulmonar severa asociada con insuficiencia cardíaca.

Discusión

Hasta antes del año 2000 no se había descrito los genes responsables de la enfermedad, su descripción ha sido de utilidad para entender en funcionamiento del osteoclasto, que a continuación describimos brevemente.⁶

En condiciones fisiológicas, las tasas de depósito y de resorción son equilibradas, de forma que la masa ósea total permanece constante. El esqueleto adulto se encuentra en estado dinámico, sometido a depósito y resorción por las acciones coordinadas de osteoclastos y osteoblastos. El osteoclasto es una célula gigante multinucleada con un borde en cepillo que se pone en contacto con la matriz ósea, sintetiza activamente enzimas lisosómicas y varias metalo-

proteinasas, que disuelven el colágeno y eliminan la matriz ósea en conjunción con una intensa secreción de protones que acidifican y facilitan la disolución de los cristales de hidroxapatita.

Son varias las proteínas que participan en la regulación del pH intra y extracelular en el borde en cepillo (figura 2) En el cuadro 1 se describen los genes que actualmente se asocian con osteopetrosis. Cada gen codifica una proteína con una función específica en el osteoclasto.⁷

TCIRG1 (*T-cell immune regulator*) es un gen que con mayor frecuencia se asocia con OMI y codifica para varias isoformas. Dos de ellas son las que se transcriben más frecuentemente, una de ellas es OC116, con 20 exones, codifica para la subunidad A3 (830 aminoácidos), parte del complejo proteico H + ATPasa vacuolar (ATPasa-V). Este complejo proteico actúa como una bomba para mover protones a través de la membrana. Este movimiento ayuda a regular el pH de los osteoclastos y su entorno. La acidificación de organelos dependientes de ATPasa-V es necesaria para procesos intracelulares.

Características clínicas y paraclínicas

La actividad anormal de los osteoclastos y la actividad normal de los osteoblastos conducen a fragilidad ósea y fracturas en 80 % de los pacientes, tanto de huesos largos y arco posterior de las vértebras. Los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar osteomielitis secundaria a la falta de irrigación asociada con la esclerosis ósea. El crecimiento longitudinal de los huesos se deteriora provocando baja estatura. Todos los pacientes con osteopetrosis pueden presentar defectos de la erupción dental; la osteomielitis mandibular a menudo se asocia con abscesos dentales o caries.^{1,2,4,8,9}

El aumento de la masa ósea conduce a macrocefalia y prominencia frontal, los pacientes presentan exoftalmos, micrognatia, tórax restrictivo e hipertelorismo. Algunos pacientes con osteopetrosis autosómica recesiva muestran signos de neurodegeneración primaria como convulsiones, retraso del neurodesarrollo, hipotonía, atrofia neurosensorial de la retina y sordera.^{1,2,8}

También la mayor densidad ósea da lugar al estrechamiento de los forámenes óseos, lo que resulta en compresión nerviosa de la vía óptica, auditiva y nervios faciales, puede por tanto ocasionar ceguera, sordera e hidrocefalia. Existe además una falla en la hematopoyesis secundaria a esclerosis, con una

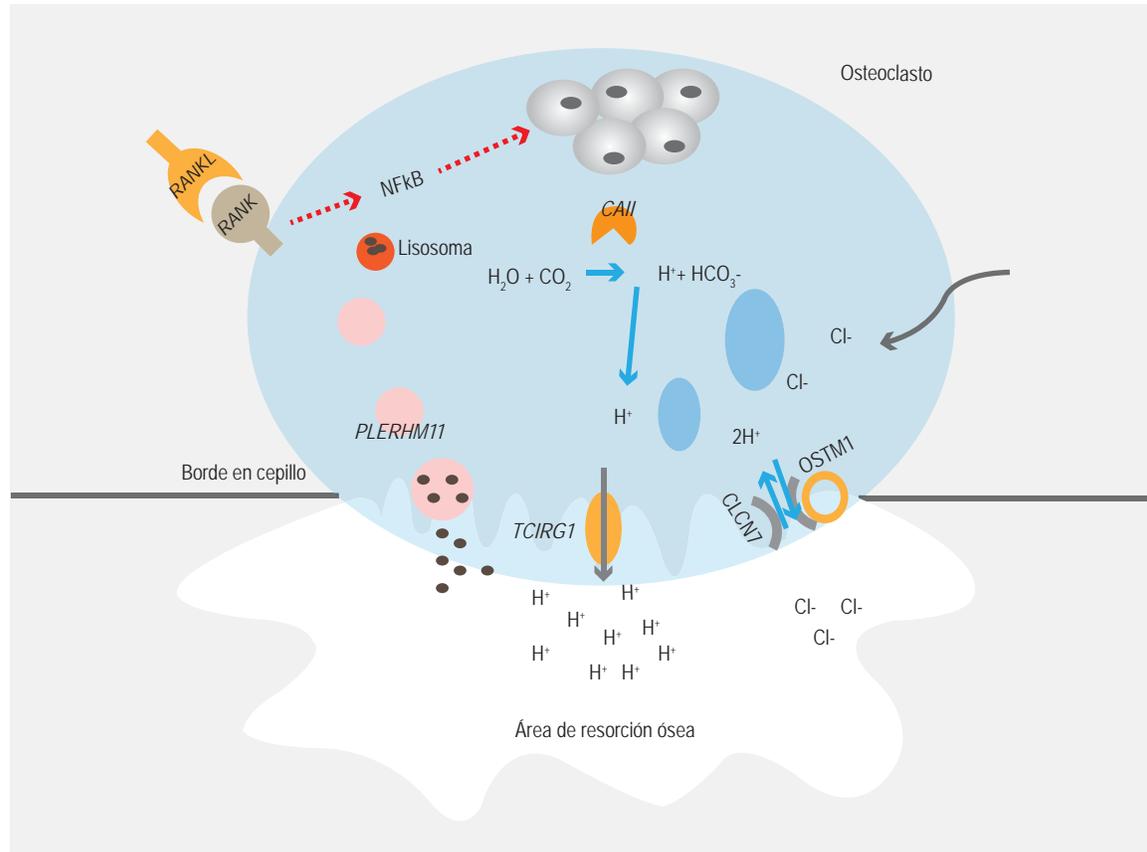


Figura 2. Mostramos las diferentes moléculas codificadas por los genes responsables de la osteopetrosis, señaladas con diferentes letras. Las siglas y función están desglosadas en el cuadro I. Ubicamos de forma general su involucro en los diferentes procesos de la función del osteoclasto. Para que el osteoclasto se diferencie y active el ligando de RANK se une a RANKL, lo cual induce señales de supervivencia celular mediante el factor de transcripción NFκB. Una vez activada la célula, comienzan cambios moleculares y estructurales, se inicia la reorganización del citoesqueleto para la formación del borde en cepillo, se hace contacto con la superficie ósea, creando el área de resorción, con lo que comienza el ensamblaje de dominios V1 y V0 para la formación del complejo enzimático H⁺ ATPasa-V. Posteriormente se moviliza hacia el borde en cepillo, de la misma forma como sucede con las vesículas lisosomales. Mientras tanto, a nivel citoplasmático se inicia la producción de hidrogeniones, que serán transportados a través de la membrana, junto con iones cloruro, para la formación de ácido clorhídrico en el área de resorción, disminuyendo el pH, que junto con las proteasas lisosomales secretadas al medio llevarán a cabo la remodelación ósea.

compensación extramedular que se manifiesta con anemia, hemorragias secundarias a trombocitopenia, infecciones recurrentes, esplenomegalia y hepatomegalia. El hiperesplenismo acentúa trombocitopenia y anemia por hemólisis.^{1,2,8,10}

Se ha reportado que los pacientes con mutación en los genes *TNFRSF11A* y *TCIRG1*, pueden cursar con hipogammaglobulinemia, probablemente por

disminución en los linfocitos B de memoria y por falla en el proceso de cambio de isotipo de inmunoglobulinas, así como en la maduración.¹¹

La hipocalcemia es un hallazgo frecuente en los exámenes de laboratorio y se puede encontrar asociada con hiperparatiroidismo secundario, incluso ocasionar crisis hipocalcémicas con tetania y crisis convulsivas.^{4,8}

Los hallazgos radiológicos característicos incluyen marcado aumento en la densidad ósea con remodelación metafisiaria y apariencia de “hueso dentro de un hueso” (hueso menos denso sobre hueso más denso). La esclerosis focal de la base de cráneo y pelvis pueden presentar alternancia de bandas escleróticas, llamadas de “Lucent”, y placas en las vértebras (vértebras “sándwich”), típicas de formas adultas menos graves. La tomografía computarizada se puede utilizar para evaluar la vía óptica y el conducto auditivo, así como la efectividad del tratamiento. Otros datos clínicos son hipotrofia, mal estado general y atresia de coanas.^{1,3,10}

Osteopetrosis autosómica dominante

Existen varias clasificaciones de la osteopetrosis. En la literatura se han descrito tres subtipos de acuerdo con el gen mutado; solo el tipo II se puede presentar en la infancia y es el que describimos como parte del diagnóstico diferencial de las formas autosómicas recesivas.^{3,12}

En la osteopetrosis autosómica dominante tipo II, 70 % de los casos albergan mutaciones en

el gen *CLCN7*, en el 30 % restante no se han identificado los genes responsables. Los signos clínicos se presentan en etapas tardías de la niñez o adolescencia.^{4,5,12}

Osteopetrosis autosómica recesiva

La osteopetrosis autosómica recesiva se ha clasificado en dos rubros según la edad de presentación: autosómica recesiva o maligna infantil y autosómica recesiva intermedia.⁴

La OMI es la forma más grave de la enfermedad, inicia *in utero*. Al momento del nacimiento o durante el primer año de vida ya hay signos y síntomas de la enfermedad y suele tener mal pronóstico. Aproximadamente 50 % de los pacientes con OMI estudiados en diferentes grupos tienen mutaciones del gen *TCIRG1*. Las primeras mutaciones en este gen fueron descritas en el año 2000 por Villa *et al.* Pangrazio *et al.* expusieron una de las series más grandes de pacientes con OMI con mutación en el gen *TCIRG1*, con más de 100 pacientes. En ellos, la distribución de las diferentes mutaciones fue la siguiente: sentido erróneo 24 %, sin sentido 20 %,

Cuadro 1. Genes descritos en la osteopetrosis autosómica recesiva, autosómica recesiva intermedia y autosómica dominante, así como las proteínas que los codifican y su función en el osteoclasto

Tipo de osteopetrosis	Gen	Proteína	Función
OAR	<i>TCIRG1</i>	Subunidad $\alpha 3$ de la ATP-asa	Transporte de hidrogeniones
	<i>CLCN7</i>	Canales de Cloro 7	Co-transporte de iones H ⁺ y Cl ⁻
	<i>OSTM1</i>	Proteína transmembrana	Reorganización de citoesqueleto para formación de borde en cepillo
	<i>PLEKHM 1</i>	Dominio homólogo de la Pleckstrina	Transporte de vesículas hacia borde en cepillo
	<i>SNX10</i>	Nexina corta	Movilización hacia borde en cepillo de bomba ATPasa-V
	<i>TNSFSF 11</i>	Ligando para el receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$	Diferenciación del osteoclasto
	<i>TNSFSF 11A</i>	Receptor activador para el factor nuclear $\kappa\beta$	Diferenciación del osteoclasto
ORI	<i>CAII</i>	Anhidrasa carbónica II	Formación de hidrogeniones + bicarbonato intracelular
OAD tipo II	<i>CLCN7</i>	Canales de cloro	Co-transporte de iones H ⁺ y Cl ⁻

OAR = osteopetrosis autosómica recesiva, ORI = osteopetrosis recesiva intermedia, OAD = osteopetrosis autosómica dominante

deleciones pequeñas 22 %, inserciones pequeñas 5 % y del sitio de empalme 29 %.¹³ Se han observado mutaciones homocigotas como heterocigotas compuestas. Recientemente se han identificado mutaciones sinónimas, lo cual complica el diagnóstico molecular.¹⁴

La mutación en gen *CLCN7* que codifica para el canal de cloro 7, necesario para la acidificación del área de resorción ósea, se ha descrito en 10 % de los pacientes. Las mutaciones en el gen *OSTI* o *OSTMI* han sido descritas como causantes en 5 % de los casos, este gen codifica una proteína transmembrana responsable de la formación del borde en cepillo. Menos de 4% de los pacientes tiene alteraciones en la función de *TNFSF11*, que codifica para un ligando de la osteoprotegerina, clave para la diferenciación y activación de osteoclastos. Finalmente existe solo un par de casos de formas intermedias de osteopetrosis causadas por mutaciones en *PLEKHM1* y *SNX10*, el primero está involucrado en el transporte vesicular hacia el borde en cepillo y el segundo en la movilización de la bomba ATPasa-V (figura 2).^{4,5,11}

Osteopetrosis recesiva intermedia

Este tipo de osteopetrosis presenta un fenotipo clínico menos severo y con mejor pronóstico. La mayoría de los casos se ha observado en familias del medio oriente del Mediterráneo, en los cuales se han involucrado dos genes: *CLCN7* y *CAI II*, el primero ya descrito y el segundo codifica la enzima anhidrasa carbónica tipo II. Estos últimos además presentan acidosis tubular renal.^{3,4,12}

Tratamiento

El TCPH es la única opción curativa de la OMI, sin este tratamiento los pacientes fallecen antes de los seis años. En este procedimiento, el osteoclasto anormal es reemplazado por los progenitores hematopoyéticos del donador que se diferencian a osteoclastos normales. Debe realizarse en edad temprana, antes de los tres meses de edad, para que se eviten las secuelas neurológicas. El TCPH no está indicado en fenotipos clínicos menos severos. El diagnóstico prenatal en familias con osteopetrosis autosómica recesiva puede ser posible mediante radiografías *in utero* y el TCPH se puede realizar después del nacimiento.^{15,16} El TCPH no se recomienda en pacientes con mutación en los genes *TNFSF11* y *OSTMI*. En el primer caso debido a que el defecto no está en el

osteoclasto y en los dos últimos hay daño neurológico progresivo *per se*.¹⁶

Los objetivos de la farmacoterapia son reducir la morbilidad y prevenir las complicaciones; se recomienda incluir suplementos nutricionales, vitamina D, corticosteroides, eritropoyetina, antibióticoterapia e interferón gamma. Este último disminuye el número de infecciones severas e incrementa la resorción ósea. En los pacientes con hipogammaglobulinemia, el tratamiento con inmunoglobulina humana a dosis sustitutivas puede disminuir los procesos infecciosos recurrentes.^{1,2,4,8,11}

Conclusiones

La OMI es la forma más grave, las manifestaciones se presentan inmediatamente al nacimiento. Los pacientes reportados presentaron características clínicas propias de la enfermedad desde los primeros meses de vida. Steward describió que en los pacientes con *TCIRG1* las manifestaciones más tempranas son alteraciones visuales e hipocalcemia sintomática en el primer mes de vida. Otros signos frecuentes genotipo-fenotipo son fracturas, anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y retardo en el crecimiento,¹⁷ sin embargo, no se diagnosticaron sino hasta los seis meses y 12 meses de edad, cuando ya presentaban daño neurológico.

Otra complicación que presentaban los casos reportados fue neumonía. La cuantificación de inmunoglobulinas séricas en estos pacientes está indicada por asociación con hipogammaglobulinemia. Otra explicación de las infecciones recurrentes es la afectación de los órganos inmunológicos primarios (médula ósea) y secundarios (bazo), por hematopoyesis secundaria.

En México solo se han reportado casos aislados, no existe una cohorte que describa las características clínicas y genéticas de la enfermedad. En San Luis Potosí, México, Toranzo *et al.* describieron a una niña que inició la enfermedad a los nueve meses de edad, sin embargo, el diagnóstico se realizó a los siete años.⁹ En esta descripción no se realizó detección del gen mutado. Probablemente no fue *TCIRG1*, debido a que estos casos inician *in utero* y sin tratamiento fallecen a los seis años. Existió un retardo importante del diagnóstico que puede ser explicado por un fenotipo clínico leve, descrito en la osteopetrosis autosómica recesiva asociada con el gen *CLCN7*. Otros dos casos de OMI en México

fueron reportados por González *et al.* y Argüelles *et al.*, uno antes de los nueve meses y otro al mes de vida; en ninguno se describieron las mutaciones responsables de la enfermedad. No identificamos más casos de México en la literatura.

TCIRG1 se ha asociado con 50 % de los casos de OMI en diferentes estudios internacionales. El análisis genético en los dos pacientes reportados aquí también evidenció mutaciones en este gen: en el primer caso fue una mutación homocigota y en el segundo fue heterocigota compuesta, ninguna descrita en las bases de datos que reportan mutaciones como Human Gene Mutation Data Base, Leiden Open Variation Database, NCBI, Exome Variant Serve y Exac Browser. Tampoco las encontramos con el programa AlamutVisual-2.8.1.

El estudio molecular de los pacientes ratifica el diagnóstico. Determinar el gen afectado evidencia el tipo de herencia. Es importante señalar que entre las diferentes mutaciones de *TCIRG1* se han descrito diferentes fenotipos clínicos.⁶ Se han identificado particularidades clínicas entre los pacientes según el gen mutado, por ejemplo, las fracturas y la microcefalia se asociaron con *OSTMI*, la hipocalcemia y la hipogammaglobulinemia con *TCIRG1*.¹⁶

Las diferentes mutaciones en los diferentes genes afectados se han asociado con mal pronóstico, con excepción de algunos casos clínicos con mutación en *CLCN7* y *CAI II*.¹²

Actualmente una de las nuevas herramientas para el diagnóstico molecular es la secuenciación completa del exoma, con la que se puede detectar a los genes responsables descritos de la osteopetrosis. Mediante esta técnica se han estudiado cohortes en diferentes países; en la mayoría existen aún casos sin evidencia de alteración genética, lo cual refleja genes aún pendientes de describir en la OMI.¹⁸

El único tratamiento curativo es el TCPH, cuyo éxito depende de la realización en los primeros tres meses de vida; adicionalmente, el daño neurológico no se revierte con el procedimiento. En Monterrey, Méxi-

co, González *et al.* reportaron un lactante con TCPH parcialmente compatible no relacionado en dos ocasiones, a los nueve y 13 meses edad; presentó falla al injerto en ambos y desenlace fatal por progresión de la enfermedad los 2.6 años. En Puebla, México, Argüelles *et al.* reportaron a una lactante con dos TCPH haploideéntico de donador relacionado, al mes y a los seis meses de vida, ambos con falla de injerto posiblemente por antecedente de múltiples transfusiones sanguíneas.

En relación con el caso 2 descrito, recibió a los dos años de edad TCPH con un HLA idéntico relacionado. En los pacientes que reciben TCPH de hermanos con HLA idéntico tienen una supervivencia a cinco años de 73 a 79 %, mientras los que reciben trasplante de donador no relacionado o no HLA idéntico es de 13 a 45 %. El éxito del trasplante entonces está determinado por el tipo de donador.¹⁶ Por otro lado, la mejor supervivencia se asocia con la realización del procedimiento antes de los tres meses y la ausencia de transfusiones sanguíneas previas (los pacientes se sensibilizan). En el caso 2 ambos factores pudieron ser desfavorables para el éxito.

El interferón gamma recombinante es uno de los tratamientos que incrementan la resorción ósea y disminuye la masa ósea, como consecuencia incrementa el espacio medular, lo que mejora la hematopoyesis. El Instituto Nacional de Pediatría es la única institución que cuenta con este fármaco en México.

Finalmente, resaltamos que el diagnóstico temprano se realiza con base en la exploración clínica, un hemograma, cuantificación de calcio sérico y radiografías óseas. Las ventajas del diagnóstico genético han sido mencionadas a lo largo de todo este escrito.

Agradecimientos

Este proyecto ha sido financiado por la Fundación Mexicana para Niñ@s con Inmunodeficiencias A. C. y por Giovani Ricercatori del Ministerio della Salute (financiamiento GR-2011-02348266 otorgado a Cristina Sobacchi). Agradecemos la asistencia técnica de Jonathan Millán Castañeda y Delia López López.

Referencias

1. Essabar L, Meskini T, Ettair S, Erreimi N, Mouane N. Malignant infantile osteopetrosis: case report with review of literature. *Pan Afr Med J.* 2014;17:63. DOI: 10.11604/pamj.2014.17.63.3759
2. Usta M, Gulec SG, Karaman S, Erdem E, Emral H, Urganci N. A case report of malignant infantile osteopetrosis. *Iran J Pediatr.* 2012;22(3):421-424.

3. Del-Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone*. 2008;42(1):19-29. DOI: 10.1016/j.bone.2007.08.029
4. Coudert AE, De-Vernejoul MC, Muraca M, Del-Fattore A. Osteopetrosis and its relevance for the discovery of new functions associated with the skeleton. *Intern J Endocrinol*. 2015;2015:372156. DOI: 10.1155/2015/372156
5. Anderson SL, J alas C, Fedick A, Reid KF, Carpenter TO, Chirnomas D, et al. A founder mutation in the TCIRG1 gene causes osteopetrosis in the Ashkenazi Jewish population. *Clin Genet*. 2015;88(1):74-79. DOI: 10.1111/cge
6. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, Giliani S, Abinun M, Mattsson JP, et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet*. 2000;25(3):343-346. DOI: 10.1038/77131
7. Guyton A. Tratado de fisiología médica. España: Elsevier; 2011.
8. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: Genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(9):522-536. DOI: 10.1038/nrendo.2013.137
9. Toranzo-Fernandez JM, Noyola-Frias MA, Hernandez-Duarte SP. Infantile osteopetrosis: A case report with osteomyelitis of the maxilla. *J Clin Pediatr Dent*. 2002;27(1):77-80.
10. Ba ID, Ba A, Thiongane A, Ba M, Fattah M, Faye PM, et al. Malignant infantile osteopetrosis revealed by choanal atresia: A case report. *Arch Pediatr*. 2016;23(5):514-518. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.02.006
11. Guerrini MM, Sobacchi C, Cassani B, Abinun M, Kilic SS, Pangrazio A, et al. Human osteoclast-poor osteopetrosis with hypogammaglobulinemia due to TNFRSF11A (RANK) mutations. *Am J Hum Genet*. 2008;83(1):64-76. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.06.015
12. Balemans W, Van-Wesenbeeck L, Van-Hul W. A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. *Calcif Tissue Int*. 2005;77(5):263-274. DOI: 10.1007/s00223-005-0027-6
13. Pangrazio A, Caldana ME, Sobacchi C, Panaroni C, Susani L, Mihci E, et al. Characterization of a novel Alu-Alu recombination-mediated genomic deletion in the TCIRG1 gene in five osteopetrotic patients. *Journal of bone and mineral research. J Bone Miner Res*. 2009;24(1):162-167. DOI: 10.1359/jbmr.080818
14. Palagano E, Susani L, Menale C, Ramenghi U, Berger M, Uva P, et al. Synonymous mutations add a layer of complexity in the diagnosis of human osteopetrosis. *J Bone Miner Res*. 2017;32(1):99-105. DOI: 10.1002/jbmr.2929
15. Askmyr MK, Fasth A, Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol*. 2008;140(6):597-609. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.06983.x
16. Mazzolari E, Forino C, Razza A, Porta F, Villa A, Notarangelo LD. A single-center experience in 20 patients with infantile malignant osteopetrosis. *Am J Hematol*. 2009;84(8):473-479. DOI: 10.1002/ajh.21447
17. Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2003;29(2):87-97. DOI: 10.1046/j.1365-2990.2003.00474.x
18. Shamriz O, Shaag A, Yaacov B, NaserEddin A, Weintraub M, Elpeleg O, et al. The use of whole exome sequencing for the diagnosis of autosomal recessive malignant infantile osteopetrosis. *Clin Genet*. 2017;92(1):80-85. DOI: 10.1111/cge.12804
19. Llano OG, Perez JC, Rodriguez OC, Guerra CM, Aguirre HG, Garza JL, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen in infants: Experience at a single institution in Mexico. *Pediatric Hematol Oncol*. 2008;25(1):39-47. DOI: 10.1080/08880010701773621
20. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Tarin-Arzaga LD, Morales-Toquero A, Cantu-Rodríguez OG, Manzano C. Second allogeneic peripheral blood stem cell transplants with reduced-intensity conditioning. *Rev Invest Clin*. 2006;58(1):34-38.