

Prevalencia, incidencia y factores asociados con reacción adversa a alimentos en infantes cubanos.

Estudio de cohorte de base poblacional

Silvia Josefina Venero-Fernández et al.

Sensibilización y alergia a látex en residentes quirúrgicos del Hospital General de México

Mariana Esther Arroyo-Cruz et al.

Prevalencia de rinitis alérgica y los síntomas como indicadores de riesgo en escolares de la sierra norte de Puebla

Eleazar Mancilla-Hernández et al.

Caracterización epidemiológica, clínica y diagnóstica de niños con gastroenteropatía eosinofílica. Estudio retrospectivo de tres instituciones de salud de alta complejidad

Luisa Holguín et al.

Sueño y sistema inmune

María Guadalupe Rico-Rosillo et al.

Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria

Laura Berrón-Ruiz et al.

Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica

Jessie Nallely Zurita-Cruz et al.

Reacción adversa por aditivos alimentarios en un paciente pediátrico

Victor Claudio Skrie et al.

Eficacia a largo plazo del omalizumab en pacientes con queratoconjuntivitis vernal resistente a tratamiento convencional

Luis Santamaría 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

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

Editora ejecutiva

Dr. Luíana Hernández Velázquez
(luiana.hernandez@uabc.edu.mx)

Coeditores

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

Editores de Sección

Dr. María Guadalupe Novales
Metodología de la Investigación
Dr. Leopoldo Santos Argumedo
Inmunología

Editores Asociados

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

Dr. Paula Duarte.

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan.

Asociación Colombiana de Asma Alergia e
Inmunología

Cuba

Dr. Mirta Álvarez Castelló.

Sociedad Cubana de Asma, Alergia e Inmunología
Clínica

Ecuador

John Zambrano Haboud.

Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

España

Dr. Antonio Valero Santiago.

Sociedad Española de Alergia e Inmunología
Clínica

Dr. 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

Dr. Blanca del Río Navarro

Dr. Blanca María Morfín Maciel

Dr. Laura Berrón Ruiz



Panamá

Dr. Paulo Barrera.

Asociación Panameña de
Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

Dr. Ana Elizabeth Buoggermini.

Universidad Nacional de Asunción

Dr. Silvio Mario Espínola

Velásquez.

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e
Inmunología

Dr. Ricardo Meza Brítez.

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e
Inmunología

Perú

Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila.

Sociedad Peruana de Inmunología
y Alergia

Portugal

Mário Morais-Almeida.

Sociedad Portuguesa de
Alergología e Inmunología
Clínica

República Dominicana

Antonio J. Castillo V.

Sociedad Dominicana de Alergia e Inmunología

Uruguay

Dr. Juan Francisco Schuhl.

Sociedad Uruguaya de Alergología

Venezuela

Dr. Mario A. Sánchez Borges.

Sociedad Venezolana de Alergia, Asma
e Inmunología

Dr. Marco Antonio Yamazaki

Dr. Mario Cavazos Galván

Dr. 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. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN versión electrónica: 2448-9190 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

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

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

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C. Diseño: Ruth Jiménez Segura.

Corrección: Ángel Alberto Frías. Asistente editorial: Jorge Meléndez. Coordinación editorial: Gabriela Ramírez Parra

Contents

Original articles

- 117 Prevalence, incidence and factors associated with adverse reactions to foods in Cuban infants. A population-based cohort study**
Silvia Josefina Venero-Fernández, Viviam Bringues-Menzie, María Teresa Méndez-Rotger, Amed Fernández-Casamayor, Julia Urbina-Reinaldo, Mirtha Álvarez-Castelló, Raúl Lázaro Castro-Almarales, Ramón Suárez-Medina, Andrew Fogarty; Grupo de Estudio de Historia Natural de la Sibilancia en Niños de La Habana
- 128 Latex sensitization and allergy in Hospital General de Mexico surgery residents**
Mariana Esther Arroyo-Cruz, Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Alejandro Eliosa Alvarado-Gumaro, Ana del Carmen García-González, Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Andrea Aída Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Sámano
- 140 Prevalence of allergic rhinitis, and symptoms as indicators of risk in school-children of the Puebla Northern Mountain Range**
Eleazar Mancilla-Hernández, Evaristo Víctor Manuel González-Solórzano
- 148 Epidemiological, clinical and diagnostic characterization of children with eosinophilic gastroenteropathy. A retrospective study of three high complexity health institutions**
Luisa Holguín, Carolina Gallego-Yépes, Yuliana Toro, Libia Susana Díez-Zuluaga, José Mopan, Carlos Chinchilla

Immunology

- 160 Sleep and immune system**
María Guadalupe Rico-Rosillo, Gloria Bertha Vega-Robledo
- 171 Common variable immunodeficiency and its association with memory B-cell defects**
Laura Berrón-Ruiz, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Gabriela López-Herrera, Irving Jesús Vivas-Rosales

Research methodology

- 178 Experimental studies: research designs for the evaluation of interventions in clinical settings**
Jessie Nallely Zurita-Cruz, Horacio Márquez-González, Guadalupe Miranda-Novales, Miguel Ángel Villasis-Keever
- 187 Adverse reaction to food additives in a pediatric patient**
Victor Claudio Skrie, Julio César Orellana

Case reports

- 192 Long-term efficacy of omalizumab in patients with conventional treatment-resistant vernal keratoconjunctivitis**
Luis Santamaría, Jorge Sánchez

Contenido

Artículos originales

- 117 Prevalencia, incidencia y factores asociados con reacción adversa a alimentos en infantes cubanos. Estudio de cohorte de base poblacional**
Silvia Josefina Venero-Fernández, Viviam Bringues-Menzie, María Teresa Méndez-Rotger, Amed Fernández-Casamayor, Julia Urbina-Reinaldo, Mirtha Álvarez-Castelló, Raúl Lázaro Castro-Almarales, Ramón Suárez-Medina, Andrew Fogarty; Grupo de Estudio de Historia Natural de la Sibilancia en Niños de La Habana
- 128 Sensibilización y alergia a látex en residentes quirúrgicos del Hospital General de México**
Mariana Esther Arroyo-Cruz, Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Alejandro Eliosa Alvarado-Gumaro, Ana del Carmen García-González, Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Andrea Aída Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Sámano
- 140 Prevalencia de rinitis alérgica y los síntomas como indicadores de riesgo en escolares de la sierra norte de Puebla**
Eleazar Mancilla-Hernández, Evaristo Víctor Manuel González-Solórzano
- 148 Caracterización epidemiológica, clínica y diagnóstica de niños con gastroenteropatía eosinofílica. Estudio retrospectivo de tres instituciones de salud de alta complejidad**
Luisa Holguín, Carolina Gallego-Yépes, Yuliana Toro, Libia Susana Díez-Zuluaga, José Mopan, Carlos Chinchilla

Inmunología

- 160 Sueño y sistema inmune**
María Guadalupe Rico-Rosillo, Gloria Bertha Vega-Robledo
- 171 Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria**
Laura Berrón-Ruiz, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Gabriela López-Herrera, Irving Jesús Vivas-Rosales

Metodología de la investigación

- 178 Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica**
Jessie Nallely Zurita-Cruz, Horacio Márquez-González, Guadalupe Miranda-Novales, Miguel Ángel Villasis-Keever
- 187 Reacción adversa por aditivos alimentarios en un paciente pediátrico**
Victor Claudio Skrie, Julio César Orellana

Casos clínicos

- 192 Eficacia a largo plazo del omalizumab en pacientes con queratoconjuntivitis vernal resistente a tratamiento convencional**
Luis Santamaría, Jorge Sánchez

Prevalence, incidence and factors associated with adverse reactions to foods in Cuban infants. A population-based cohort study

Prevalencia, incidencia y factores asociados con reacción adversa a alimentos en infantes cubanos. Estudio de cohorte de base poblacional

Silvia Josefina Venero-Fernández,¹ Viviam Bringues-Menzie,¹ María Teresa Méndez-Rotger,¹ Amed Fernández-Casamayor,¹ Julia Urbina-Reinaldo,¹ Mirtha Álvarez-Castelló,² Raúl Lázaro Castro-Almarales,³ Ramón Suárez-Medina,¹ Andrew Fogarty,⁴
Grupo de Estudio de Historia Natural de la Sibilancia en Niños de La Habana

Abstract

Background: The prevalence of asthma and allergic diseases in Cuban children is high, but little is known about adverse reactions to foods.

Objective: To determine the prevalence, incidence and risk factors for adverse reaction to foods in children.

Methods: Population-based cohort study carried out in Havana, Cuba, in a three-year period. Parents of 1543 children provided medical and lifestyle information from the first to the third year of age, which was collected using a questionnaire. An adverse reaction to foods was defined by medical diagnosis reported by the parents or caregivers.

Results: Annual cumulative incidence was 5.7%, 1.9% and 0.8%, whereas annual prevalence was 5.7%, 4% and 2.5% at 1, 2 and 3 years of age, respectively; 8% of infants had experienced an adverse reaction to foods when they turned 3 years of age. Cow milk was the most commonly implicated food. Main risk factors were allergenic food consumption, use of antibiotics, factors related to the presence of allergens, maternal history of overweight during pregnancy and allergy to insect bites.

Conclusions: Adverse reaction to food is a significant clinical problem in children from Havana. Modifiable risk factors were identified, the understanding of which will help to direct effective intervention strategies.

Key words: Adverse reactions to foods; Food allergy; Food intolerance

Este artículo debe citarse como: Venero-Fernández SJ, Bringues-Menzie V, Méndez-Rotger MT, Fernández-Casamayor A, Urbina-Reinaldo J, Álvarez-Castelló M, et al. Prevalencia, incidencia y factores asociados con reacción adversa a alimentos en infantes cubanos. Estudio de cohorte de base poblacional. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):117-127

ORCID

Silvia Josefina Venero-Fernández, 0000-0002-5661-9043; Viviam Bringues-Menzie, 0000-0002-5401-5692; María Teresa Méndez-Rotger, 0000-0002-3774-7058; Amed Fernández-Casamayor, 0000-0002-9015-0023; Julia Urbina-Reinaldo, 0000-0001-7233-1616; Mirtha Álvarez-Castelló, 0000-0003-0370-3759; Raúl Lázaro Castro-Almarales, 0000-0002-9344-473X; Ramón Suárez-Medina, 0000-0002-5311-5237; Andrew Fogarty, 0000-0001-9426-977X



Resumen

Antecedentes: Aunque la prevalencia del asma y enfermedades alérgicas en niños cubanos es alta, se conoce poco de las reacciones adversas a alimentos.

Objetivo: Determinar prevalencia, incidencia y factores de riesgo para reacciones adversas a alimentos en niños.

Métodos: Estudio de cohorte de base poblacional de La Habana, Cuba, en un periodo de tres años. Los padres de 1543 niños proveyeron datos médicos y de estilos de vida del primer al tercer año de edad, colectados con un cuestionario. La reacción adversa a alimentos fue definida por diagnóstico médico reportado por los padres o cuidadores.

Resultados: La incidencia acumulada anual fue 5.7, 1.9 y 0.8 % y la prevalencia anual de 5.7, 4 y 2.5 % al uno, dos y tres años, respectivamente; 8 % de los infantes a los tres años tuvo una reacción adversa a alimentos. La leche de vaca fue el alimento más implicado. Los principales factores de riesgo fueron consumo de alimentos alérgicos, uso de antibióticos, factores relacionados con la presencia de alérgenos, historia materna de sobrepeso durante el embarazo y alergia a picaduras de insectos.

Conclusiones: La reacción adversa al alimento es un problema significativo en los niños de La Habana. Se identificaron factores de riesgo modificables, cuya comprensión puede dirigir las intervenciones.

Palabras clave: Reacción adversas a alimentos; Alergia alimentaria; Intolerancia a alimentos

¹Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología, La Habana, Cuba

²Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Calixto García, Departamento de Alergia, La Habana, Cuba

³Centro Nacional de Biopreparados, Departamento de Alérgenos, Bejucal, Cuba

⁴Universidad de Nottingham, División de Epidemiología y Salud Pública, Nottingham, Reino Unido

Correspondencia: Silvia Josefina Venero-Fernández. silviavf@infomed.sld.cu

Recibido: 2017-09-06

Aceptado: 2018-03-14

DOI: 10.29262/ram.v65i2.301

Abreviaturas y siglas

RAA, reacción adversa a alimento

AA, alergia alimentaria

Antecedentes

La población pediátrica presenta altas cifras de enfermedades alérgicas como asma, eccema y rinitis, sin embargo, poco se sabe de la reacción adversa a alimento (RAA).¹ Se estima que aproximadamente 20 % de la población presenta a lo largo de su vida alguna de sus formas clínicas, intolerancia o una alergia alimentaria.^{2,3} La prevalencia global de alergia alimentaria (AA) se estima entre 1 y 10 %, la intolerancias a la lactosa en 10 % y la intolerancia al gluten de los cereales en 1 %.^{4,5,6} Lamentablemente, el tratamiento de estas entidades prácticamente se encuentra limitado a evitar el alimento o alimentos responsables de las manifestaciones alérgicas o de intolerancia.

En Cuba, se desconoce la magnitud de la RAA, si bien los estudios sobre asma y enfermedades alérgicas han demostrado elevada morbilidad. Según resultados del centro ISAAC La Habana, las prevalencias estimadas en edades escolares y adolescentes ubican al país entre la posición intermedia y superior en asma, eccema y rinitis: entre 32 y 13 %, lo que pudiera sugerir que las AA —una de las primeras manifestaciones alérgicas en individuos susceptibles y factores de riesgo para el posterior desarrollo del resto de las enfermedades alérgicas (marcha alérgica)— podría ser elevada en la edad preescolar.^{7,8,9} El estudio de estas enfermedades en un país tropical puede arrojar resultados particulares, especialmente en Cuba, que posee un magnífico

sistema nacional de salud, condiciones ambientales y estilos de vida característicos y un bloqueo por más de 50 años que repercute económica y socialmente. El enfoque global en la última década implica el estudio de los factores protectores que mejoran la tolerancia a los agentes causantes (alérgenos), pero son escasos los que ayudan a descubrir los factores predisponentes, principal objetivo de este trabajo.

Método

La metodología del estudio Historia Natural de la Sibilancia en una Cohorte de Niños de La Habana, Cuba (HINASIC) fue explicada detalladamente con anterioridad.¹⁰ Las madres o tutores de 1543 niños fueron invitados a participar entre marzo de 2010 y marzo de 2013, pertenecientes a 17 policlínicos de cuatro municipios de La Habana (Arroyo Naranjo, Cerro, Habana del Este, La Lisa). El protocolo del estudio fue aprobado por los comités científicos y de ética del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana y de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nottingham, Reino Unido. El consentimiento oral y escrito fue obtenido desde el inicio de la investigación por los custodios legales de los niños.

El objetivo del estudio inicial fue identificar las exposiciones ambientales que pudieran incrementar el asma y las enfermedades alérgicas en Cuba.^{9,10,11} La recolección de datos consistió en el cuestionario ISAAC con adición de algunas variables de interés por los investigadores, el cual fue aplicado por un entrevistador (pediatra o médico familiar) a padres o tutores. Se obtuvieron datos demográficos, características de los síntomas, estilo de vida, ambiente, tipo de familia (funcional y disfuncional), antecedentes prenatales y posnatales, obtenidos de la revisión de la historia obstétrica y clínica de los niños, así como mediciones antropométricas al momento de la entrevista. Los cuestionarios fueron 100 % llenados de forma correcta.

La información se introdujo en una base de datos, se corrigieron los errores obvios y se eliminó lo no plausible. Todo el análisis estadístico se realizó con Stata versión 12 (Stata Corp., Texas, Estados Unidos), usando comandos *survey* para permitir el uso del diseño muestral previsto. Se consideró RAA cuando se respondió afirmativamente a la pregunta ¿algún médico le ha dicho que su hijo (a) tiene alergia o intolerancia a algún alimento? Para identificar

el alimento causante se preguntó ¿a cuál alimento tuvo reacción adversa? Elegir al menos uno era diagnóstico de reacción adversa a alimento y distinción del nombre del alimento causal.

Se registró transgresión alimentaria durante el primer año cuando se refirió haber transgredido alimento en cualquier momento durante el primer año de vida. Se interpretó transgresión alimentaria según mes de nacido cuando durante los primeros seis meses se introdujo yema de huevos, frijoles o cítricos; a los nueve meses, pescado y productos ahumados o jamón; y a los 12 meses, huevo entero, productos ahumados o jamón. Se consideró como alimentos alergizantes a productos no elaborados en casa como yogur, flan, papas fritas envasadas, jaleas, chocolate, bebidas de fantasía (gaseosas, con colorantes u otros aditivos), jugos de sobre, en caja o botella, néctar, embutidos, etcétera. Las medidas antropométricas fueron tomadas al momento de la entrevista por personal certificado. La exposición a humo ambiental de tabaco fue positiva en todos los niños con un familiar conviviente fumador o que presentara niveles de nicotina > 12 mg/L.

Análisis de datos

Se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes como medidas de resumen para las variables cualitativas. Se aplicó la prueba de tendencia de Cochran-Armitage para identificación de tendencia de los porcentajes en las categorías para variables ordinales. Bajo la premisa del cumplimiento de los criterios de causalidad para todos los factores considerados se realizó análisis bivariado, obteniendo razones de momios (RM) crudas e intervalos de confianza de 95 % para cada variable de exposición. Las variables significativas ($p < 0.05$), clínica y epidemiológicamente se sometieron al modelo de regresión logística multivariado mutuamente ajustado y a la modelación paso a paso para obtener el modelo final, calculando errores estándares robustos ajustados por municipios. Se consideró como variables confusoras *a priori* a la exposición al humo ambiental de tabaco, infecciones comunes y municipio de residencia, pero no fueron retenidas en el modelo final por no modificar la asociación 10 % o más.

Resultados

La muestra quedó constituida por 1546 niños; los municipios más representados fueron Arroyo Naranjo y Habana del Este (38.6 y 33.5 %, respectivamente)

(Cuadro 1). El sexo masculino representó 52.3 %; 90 % de los datos del cuestionario fue aportado por los padres. La incidencia acumulada de RAA fue de 5.7, 1.9 y 0.8 % al uno, dos y tres años de edad, respec-

tivamente. La incidencia acumulada en los primeros tres años de vida fue de 8.4 % (rango de 5.7 a 11.1). La prevalencia fue de 5.7, 4 y 2.5 % al uno, dos y tres años, respectivamente.

Cuadro 1. Característica de la población de estudio

Variables	Categorías	Todos los niños	
		(n = 1543)	%
Sexo	Masculino	790	51.2
	Femenino	753	48.8
Color de piel	Blanca	695	45.0
	Mestiza	652	42.3
	Negra	196	12.7
Municipio	Habana del Este	480	31.1
	Cerro	229	14.8
	La Lisa	264	17.1
Madre con trabajo remunerado	No	595	38.6
	Sí	948	61.4
Nivel educacional madre	Primaria/secundaria	443	28.7
	Preuniversitario	895	58.0
Estado civil de la madre	Universitario	205	13.3
	Soltera	316	20.5
	Casada/viviendo en pareja	1113	72.1
Ingreso familiar (MN)	Divorciada/separada	114	7.4
	< 225	122	7.9
	225-499	679	44.0
Presencia de hermanos	500-999	551	35.7
	≥ 1000	191	12.4
Hermanos mayores	No	526	34.1
	Sí	1017	65.9
Fumadores en el hogar	No	793	51.4
	Sí	750	48.6
Tipo de familia	No	742	48.1
	Sí	801	51.9
Sensibilizados (PCP) (n = 879)	Funcional	1306	84.6
	Disfuncional	237	15.4
Media ± DE	Positivo	351	41
	Negativo	498	59
Peso en kg		15.8 ± 2.6	
Talla en cm		95.6 ± 6.8	

DE = desviación estándar, PCP = prueba cutánea por punción, RIQ = rango intercuartilico, APF = antecedentes patológicos familiares de atopía

Fue suficiente la ingestión de un solo alimento para provocar la RAA en 70.8 %. La leche de vaca fue el alimento más involucrado con la RAA. Los síntomas más comúnmente referidos correspondieron al sistema gastrointestinal (Cuadro 2).

Luego del ajuste de los factores de confusión, los principales factores de riesgo identificados fue-

ron el consumo de alimentos alergizantes durante el primer año de vida (RM = 2.33 [1.28-4.25], antecedentes personales de uso de antibióticos (RM = 1.88 [1.09-3.23]), presencia de roedores en la vivienda (RM = 1.82 [1.27-2.62]), presencia de la cocina en la habitación del niño (RM = 1.75 [1.24-2.47]), presencia de moho o humedad en la vivienda

Cuadro 2. Alimentos y síntomas de la reacción adversa a alimentos. Estudio HINASIC, 2010-2013

	Primer año		Segundo año		Tercer año		Todos	
	No	% (IC 95%)	No	% (IC 95%)	No	% (IC 95%)	No	% (IC 95%)
Cantidad de alimento								
1 alimento	66	50.8 (40.8-60.8)	19	14.6 (7.6-21.7)	7	5.4 (1.6-9.2)	92	70.8 (61.3-80.3)
> 1 alimento	22	16.9 (8.9-25.0)	10	7.7 (2.4-12.9)	6	4.6 (0.0-9.4)	38	29.2 (19.7-38.7)
Tipo de alimento involucrado								
Leche de vaca	48	36.9 (23.2-47.6)	7	5.4 (1.0-9.7)	5	3.8 (0.0-8.9)	60	46.2 (29.4-59.8)
Huevo	15	11.5 (7.0-16.0)	6	4.6 (1.1-6.6)	5	3.8 (0.0-8.5)	26	20.0 (13.7-24.7)
Pescados	12	9.2 (2.9-15.6)	4	3.1 (0.0-6.2)	4	3.1 (0.0-6.6)	20	15.4 (8.1-22.6)
Ahumados	12	9.2 (3.2-15.3)	4	3.1 (0.2-5.9)	2	1.5 (0.0-3.7)	18	13.8 (6.4-21.3)
Soya	8	6.2 (0.7-11.6)	5	3.8 (0.9-6.8)	3	2.3 (0.0-4.9)	16	12.3 (6.3-18.4)
Cítricos	5	3.8 (1.2-6.5)	6	4.6 (0.0-10.1)	2	1.5 (0.0-3.4)	13	10.0 (2.7-17.3)
Otros	25	19.2 (11.1-27.3)	14	10.8 (4.6-16.9)	5	3.8 (1.3-6.3)	44	33.8 (25.9-41.8)
Síntomas								
Diarreas	58	44.6 (35.2-54.1)	17	13.1 (7.4-18.8)	7	5.4 (0.2-10.6)	82	63.1 (56.5-69.6)
Rash en piel	40	30.8 (21.2-40.3)	14	10.8 (3.2-18.3)	3	2.3 (0.2-4.4)	57	43.8 (35.1-52.6)
Cólicos	31	23.8 (17.0-30.7)	8	6.2 (1.8-10.5)	8	6.2 (0.1-12.2)	47	36.2 (27.5-44.8)
Vómitos	37	28.5 (21.3-35.6)	10	7.7 (2.3-13.1)	5	3.8 (0.4-7.3)	52	40.0 (32.0-48.0)
Otros	9	6.9 (2.1-11.7)	2	1.5 (0.0-3.6)	4	3.1 (0.3-5.9)	15	11.5 (6.7-16.4)

Porcentajes calculados en 130 sujetos que tuvieron reacción adversa a alimentos.

(RM = 1.65 [1.18-2.31]), sobrepeso de la madre durante el embarazo (RM = 1.64 [1.08-2.49]) y antecedentes personales de alergia a picadura de insectos (RM = 1.55 (1.05-2.29)) (Cuadro 3).

Discusión

El objetivo del presente estudio fue identificar la incidencia, prevalencia y principales factores asociados con el diagnóstico médico de reacción adversa a alimento en una muestra de infantes de la capital cubana. Este tema ha sido poco estudiado mediante diseños epidemiológicos basados en cohortes seguidas desde el nacimiento en países de bajos y medianos recursos; la mayoría de los estudios se registra en países desarrollados, confiriendo a la AA el principal objetivo y, por tanto, las investigaciones sobre la RAA son menos abundantes.^{12,13,14,15,16,17,18,5}

Las principales fortalezas de este trabajo estriban en el diseño, inédito para el área del Caribe, el cual permite identificar causalidad; la buena cooperación de los padres o tutores de los niños, que posibilitó la

recolección de los datos necesarios para la confección del cuestionario; la presencia de un magnífico sistema nacional de salud en el país, caracterizado por la universalidad, gratuidad y accesibilidad, con servicios de alergia en la atención primaria en todos los municipios, lo que traduce una definición de caso basada en un diagnóstico médico especializado. La principal limitación fue no haber aplicado la prueba de oro para confirmar la alergia o la intolerancia a alimentos: el reto oral al alimento, lo que provocó obtener la variable de respuesta a través del autorreporte por parte de los padres o tutores.

La escasez de investigaciones con diseño similar aunada a las diferencias en la definición de caso, grupos de edades seleccionados, tipo de población, escalas de medición de la ocurrencia, entre otros, dificulta contrastar resultados. Pese a ello, la incidencia acumulada de 8 % a los tres años de edad es similar a la de otros estudios epidemiológicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados durante las dos últimas décadas.^{12,13,14,15,16}

Cuadro 3. Factores asociados con reacción adversa a alimentos (multivariado)

Factores	Categorías	n	%	RM	IC 95%
Estado nutricional de la madre durante el embarazo	Desnutrida	19	1.2	2.00	0.97-4.11
	Bajo	229	14.8	0.99	0.62-1.58
	Normal	944	61.2	1.00	
	Sobrepeso	285	18.5	1.64	1.08-2.49
	Obesa	66	4.3	1.02	0.47-2.24
APP alergia a picadura de insectos	Sí	849	55.0	1.55	1.05-2.29
	No	694	45.0	1.00	
APP de uso de antibióticos	Sí	1006	65.2	1.88	1.09-3.23
	No	537	34.8	1.00	
Moho o humedad en la vivienda	Sí	486	31.5	1.65	1.18-2.31
	No	1057	68.5	1.00	
Cocina en la habitación del niño	Sí	155	10.0	1.75	1.24-2.47
	No	1388	90.0	1.00	
Consumo de alimentos alergizantes	Sí	1259	81.6	2.33	1.28-4.25
	No	284	18.4	1.00	
Presencia de roedores	Sí	470	30.5	1.82	1.27-2.62
	No	1273	82.5	1.00	

Se controló el municipio y tabaquismo en el hogar. APP = antecedente personal patológico

Cifras de reacciones adversas a alimentos (7.7 %) similares a las de este trabajo son referidas en varios estudios realizados en niños a tres años en diferentes momentos en Estados Unidos entre 1980 y 1983, 2006 (6.0 %) y 2014 (8 %).^{14,19,20} En Noruega, en el seguimiento de una cohorte en 1998 a partir del reporte de los padres, Eggesbø *et al.* identificaron 19.0, 18.7 y 20.9 % a los 12, 18 y 24 meses de edad, respectivamente.¹⁵

En adultos holandeses, la incidencia de RAA osciló entre 12.4 y 25 % y se confirmó que entre 1.5 y 3.5 % de los casos correspondió a verdaderas AA, lo que traduce la mayor frecuencia de la intolerancia alimentaria respecto a la AA.¹⁶ Otro estudio realizado en Alemania analizó datos provenientes del cuestionario del estudio MONICA, en población entre 25 y 74 años, que estimó una prevalencia de historia de alergia e intolerancia a alimentos de 20.8 %, según el autorreporte, con mayor significación en mujeres que en los hombres (27.5 y 14.0 %, respectivamente).³

Recientemente, Acker *et al.*, en el Reino Unido, conforme datos de alergia recolectados en las bases electrónicas de salud de pacientes entre 2000 y 2013, declararon una prevalencia de RAA de 3.6 %, con una media de 1.4 ± 0.1 .²¹ Nwaru *et al.*, luego del análisis de 30 artículos publicados en Europa entre 2000 y 2012, refirieron la incidencia de AA durante el primer año de vida entre 0.3 y 20.3 % y de 0 a 38.7 % entre los dos y cinco años de edad, teniendo en cuenta siete definiciones diferentes.¹² Datos procedentes de un metaanálisis que incluyó Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, varias regiones de Australia, Nueva Zelandia, Europa y Escandinavia, y, estudios realizados en países mediterráneos, Japón, Corea y China indican una incidencia de AA entre 1 y 10 %.^{5,13,17,18}

En Latinoamérica, un metaanálisis reciente que abarcó 20 investigaciones de siete países, en su mayoría realizados en pacientes alérgicos y con medios diagnósticos diferentes, estimó 10.1 % en Colombia y 38.5 % en Chile. Se concluye que existe alta variabilidad y que es necesario realizar un estudio multicéntrico con metodología similar para obtener datos más confiables y comparables.²²

Tanto la incidencia acumulada como la prevalencia de RAA a la edad de un año de edad fue superior respecto a los dos siguientes años, resultados coincidentes con los de otros análisis.^{23,26} El desa-

rollo de tolerancia clínica, aunque menos relevante durante estos primeros años de la vida para algunos alimentos, es posiblemente la causa de estos hallazgos. Estudios iniciales reportaban tolerancia de 80 % entre los tres y cinco años para leche y huevos y más recientemente se ha estimado que la tasa de resolución para alergia a la leche de vaca es de 79 % a los 16 años y para alergia al huevo de 68 %. En contraste, solo alrededor de 20 % de los niños desarrolló tolerancia al maní y menos de 10 % tolerancia a las nueces, de ahí la importancia que en la actualidad se atribuye a estos dos alimentos.^{24,25,26}

Síntomas y tipo de alimentos

Las manifestaciones gastrointestinales fueron los síntomas más frecuentes, similar a lo encontrado en la mayoría de los trabajos revisados.

La leche de vaca fue el alimento más frecuentemente relacionado para desarrollar RAA. Resultados similares fueron encontrados en ensayos con base en evidencia nivel 1, donde la incidencia de AA osciló entre 2 y 5 %.²⁷ Se conoce que características relacionadas con la dieta materna, prácticas de ablactación, dieta infantil, epigenética o factores del medio ambiente puede provocar variaciones respecto a las cifras encontradas en otros países, según la confirmación de un metaanálisis reciente.²⁸

Factores de riesgo

Los factores de riesgo relacionados con el ambiente y estilos de vida han sido un hallazgo en múltiples trabajos.^{29,30,31} La exposición a alérgenos influye tanto en la sensibilización, como en la aparición de los síntomas alérgicos. Si bien la sensibilización más frecuente en AA es por vía digestiva, existe la posibilidad de sensibilización y manifestaciones clínicas por alérgenos inhalados. La capacidad de sensibilización de estos antígenos está influida por múltiples variables: momento de contacto, cantidad y tipo de aeroalérgeno.²⁹ La presencia de hongos, roedores, cocina en la habitación del niño y el consumo por el niño de alimentos alergizantes son factores bien conocidos.

Una explicación particular tiene la ingestión de alimentos alergizantes, entre los cuales se incluyeron productos embutidos y enlatados, en los que las sustancias aditivas pudieran dar cuenta del incremento del riesgo a AA e intolerancia a alimentos. En varios estudios, fundamentalmente en países desarrollados, se ha comprobado el incremento de eccema o der-

matitis atópica relacionada con AA y antecedentes de la ingestión de alimentos con aditivos.^{31,32}

En una revisión reciente sobre sensibilidad a aditivos alimentarios, aminos vasoactivos y salicilatos efectuada por Skypala *et al.* se hizo evidente la relación entre estos elementos, dermatitis atópica y alergia alimentaria.³³

Aun cuando las evidencias indican que la introducción de comidas complementarias no debe retrasarse y la diversidad de la dieta en la vida temprana es importante, la naturaleza cada vez más procesada de la dieta occidental, en combinación con la influencia sobre el microbioma del intestino, puede contribuir a la creciente incidencia de la enfermedad alérgica, incluyendo la AA.^{32,33}

Se reconoce la relevancia de la etapa prenatal en el desarrollo de AA durante la infancia y la edad adulta.^{30,32,33,34,35} El sobrepeso materno, identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades alérgicas, es un tema que sigue siendo discutido por varios autores.³⁰ Los resultados obtenidos en La Habana se unen a los de trabajos donde la dieta materna desempeña un importante papel en el desarrollo de las enfermedades alérgicas en la descendencia. Probablemente interacciones entre el antecedente alérgico materno, el tipo de alimentos ingerido relacionado con el sobrepeso materno y su posible origen alergizantes o el momento de su ingestión durante la gestación pueden contribuir al origen de la alergia/intolerancia alimentaria en los hijos, datos no explorados en este estudio.^{35,36,37,38} Hasta nuestros días, las dietas de exclusión durante el embarazo no son aconsejables, por lo que profundizar en este aspecto deberá ser una prioridad.

La alergia a la picadura de insectos fue un factor independiente para el desarrollo de la RAA; sugiere una causa potencial de sensibilización cutánea asociada con los síntomas digestivos en niños pequeños, digna de estudios futuros. La elevada presencia de insectos en el trópico y los resultados obtenidos hacen plantearse la importancia de introducir esta condición en las investigaciones sobre enfermedades alérgicas. La ausencia en el cuestionario de la exploración del tipo de insecto provocó no indicar medidas dirigidas específicamente a una especie, no obstante, la abundancia de mosquitos y hormigas en los ecosistemas tropicales y subtropicales pudiera dar una pista en futuras intervenciones.

El uso de antibióticos fue otro factor de riesgo identificado después de ser controlado en el análisis de infecciones comunes. La disbiosis del microbioma intestinal provocada por este grupo farmacológico pudiera ser la explicación de esta asociación, campo de la ciencia de reciente estudio. Estos resultados engrosan la evidencia de la relación encontrada por Hirsch *et al.*, entre este factor, desarrollo de enfermedades alérgicas e intolerancia a alimentos.^{36,37} Lamentablemente, el equipo de investigación en el presente estudio no consideró este factor como relevante al diseñar el cuestionario y, por lo tanto, no se preguntó el tipo de antibiótico utilizado, lo cual contribuyó a un análisis menos profundo. Se sugiere tener en cuenta este aspecto en futuros estudios.

Conclusiones

La prevalencia estimada de RAA hacen considerarla un problema de salud en el niño pequeño en La Habana. Los síntomas gastrointestinales y la leche de vaca como alimento causal se reafirman como características más frecuentes. Se identificaron factores de riesgo modificables relacionados con las condiciones socioeconómicas.

Este conocimiento puede contribuir a la formulación de estrategias futuras que no solo permitirían la disminución de las RAA, sino también el desarrollo de otras enfermedades alérgicas, entre ellas el asma. Es necesario profundizar en los factores causales.

Agradecimientos

A los niños y sus familiares que han participado en el estudio, además de los directores municipales de salud pública y a los trabajadores de laboratorios quienes han permitido el soporte del estudio.

Financiamiento

Se recibió financiamiento de la Función Wellcome, Fundación Caritativa del Hospital Universitario de Nottingham, Unidad de Investigaciones Biomédicas Respiratorias de Nottingham e Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana, Cuba.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene algún conflicto de intereses.

Referencias

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-836. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591
2. Cohen M, Splansky G, Gallagher J, Bernstein DI, Bernestein IL. Epidemiologic survey and validation of adverse food reactions in adult populations. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:206.
3. Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy.* 2001;56:1172-1179. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00196.x
4. Schneider Chafen JJ, Newberry S, Riedl M, Bravata DM, Magliones M, Booth M, et al. Prevalence, natural history, diagnosis, and treatment of food allergy: a systematic review of the evidence. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2010. Disponible en: http://www.rand.org/pubs/working_papers/2010/RAND_WR757-1.pdf
5. Prescott S, Pawankar R, Allen K, Campbell DE, Sinn JKH, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J.* 2013;6:18. DOI: 10.1186/1939-4551-6-21
6. Simoons FJ. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: A problem in biologic and cultural interrelations: II. A culture historical hypothesis. *Am J Dig Dis.* 1970;15(8):695-710.
7. Venero-Fernández SJ, Varona-Pérez P, Fabrè-Ortiz D, Suárez-Medina R, Bonet-Gorbea M, Molina-Esquivel E, et al. Asma bronquial y rinitis en escolares de Ciudad de La Habana (2001 a 2002). *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2009;47(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032009000100005
8. Varona-Pérez P, Fabrè-Ortiz D, Águila R, Corona B, Venero-Fernández S, Suárez-Medina R. Prevalencia de síntomas de dermatitis atópica en niños y adolescentes en La Habana (2002-2003). *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2012;28(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000100006
9. Suárez-Medina R, Venero-Fernández SJ, De la Mora-Faife E, García-García G, Del-Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, et al. Risk factors for eczema in infants born in Cuba: a population-based cross-sectional study. *BMC Dermatol.* 2014;14:6. DOI: 10.1186/1471-5945-14-6
10. Venero-Fernández S, Suarez-Medina, R, Mora-Faife E, García-García G, Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, et al. Risk factors for wheezing in infants born in Cuba. *QJM.* 2013;106(13):1023-1029. DOI: 10.1093/qjmed/hct143
11. Fundora-Hernández, H, Venero-Fernández SJ, Suárez-Medina R, Mora-Faife E, García-García G, Del-Valle-Infante I, et al. What are the main environmental exposures associated with elevated IgE in Cuban infants? A population-based study. *Trop Med Int Health.* 2014;19(5):45-554. DOI: 10.1111/tmi.12293
12. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):62-75. DOI: 10.1111/all.12305
13. Molloy J, Koplin J, Ponsonby AL, Tang M, Collier F, Allen K, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy in infants in the Barwon Region, Victoria, Australia. *Clin Transl Allergy.* 2015;5(Suppl 3):P89. DOI: 10.1186/2045-7022-5-S3-P89
14. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics.* 1987;79(5):683-688.
15. Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999;10(2):122-132. DOI: 10.1034/j.1399-3038.1999.00022.x
16. Jansen JJ, Kardinnal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93(2):446-456.

17. Schneider-Chafen JJ, Newberry S, Riedl M, Bravata DM, Maglione M, Suttorp M, et al. Prevalence, natural history, diagnosis, and treatment of food allergy. A systematic review of the literature. USA: RAND Health; 2010.
18. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):668-676. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.039
19. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;125(Suppl 2):S116-S125. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.028
20. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.020
21. Acker WW, Plasek JM, Blumenthal KJ, Lai KH, Topaz M, Seger L. Prevalence of food allergies and intolerances documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1587-1591. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.006
22. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):185-195. DOI: 10.1016/j.aller.2013.07.001
23. Vio F, Vicherat L, González C, Fonseca X, Acuña M, Mullins E, et al. Percepción de los padres sobre reacciones adversas a los alimentos en preescolares y escolares. *Rev Chil Pediatr.* 1997;68(4):157-164. DOI: 10.4067/S0370-41061997000400002
24. Schnabel E, Sausenthaler S, Schaaf B, Schäfer T, Lehmann I, Behrendt H, et al. Prospective association between food sensitization and food allergy: results of the LISA birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(3):450-457. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03400.x
25. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121(1):183-191. DOI: 10.1542/peds.2007-3022
26. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):327-349. DOI: 10.1016/j.pcl.2011.02.011
27. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):33-37.
28. Netuveli G, Hurwitz B, Levy M, Fletcher M, Barnes G, Durham SR, et al. Ethnic variations in UK asthma frequency, morbidity, and health-service use: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005;365(9456):312-317. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17785-X
29. Fretzayas A, Kotzia D, Moustaki M. Controversial role of pets in the development of atopy in children. *World J Pediatr.* 2013;9(2):112-119. DOI: 10.1007/s12519-013-0412-6
30. Revelas A, Katasos T. The effects of maternal diet and breastfeeding on children with asthma and allergy. *S Afr Fam Pract.* 2012;54(6):492-494. DOI: 10.1080/20786204.2012.10874281
31. Lee JM, Jin HJ, Noh G, Lee SS. Effect of processed foods on serum levels of eosinophil cationic protein among children with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract.* 2011;5(3):224-229. DOI: 10.4162/nrp.2011.5.3.224
32. Nyambok E, Robinson C. The role of food additives and chemicals in food allergy. *Ann Food Process Preserv.* 2016;1(1):1006. Disponible en: <https://www.jscimedcentral.com/FoodProcessing/foodprocessing-1-1006.pdf>
33. Skypala IJ, Williams M, Reeves L, Meyer R, Venter C. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:34. DOI: 10.1186/s13601-015-0078-3
34. Skypala I, Vlieg-Boerstra B. Food intolerance and allergy: increased incidence or contemporary inadequate diets? *Curr Opin Clin Nutr Metab Car.* 2014;17(5):442-447. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000086
35. Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res.* 2017;179:199-203. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.09.003
36. Azad MB, Chan-Yeung M, Chan ES, Dytynski AM, Kozyrskyj AL, Ramsey C, et al. Wheezing patterns in early childhood and the risk of respiratory and allergic disease in adolescence. *JAMA Pediatr.* 2016;170(4):393-395. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4127

37. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Earlylife antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):236-244. DOI: 10.1111/cea.12807
38. Gigante G, Tortora A, Ianiro G, Ojetti V, Purchiaroni F, Campanale M, et al. Role of gut microbiota in food tolerance and allergies. *Dig Dis*. 2011;29(6):540-549. DOI: 10.1159/000332977

Latex sensitization and allergy in Hospital General de Mexico surgery residents

Sensibilización y alergia a látex en residentes quirúrgicos del Hospital General de México

Mariana Esther Arroyo-Cruz,¹ Rodrigo Collado-Chagoya,² Javier Hernández-Romero,² Alejandro Eliosa Alvarado-Gumaro,² Ana del Carmen García-González,² Rosa Isela Campos-Gutiérrez,² Andrea Aída Velasco-Medina,² Guillermo Velázquez-Sámamo²

Abstract

Background: The prevalence of latex allergy ranges from 0.8 to 6.5% and is the second cause of perioperative anaphylaxis. The main risk factors are being a health worker or latex producer, hours of latex gloves or products usage, exposure to other hand irritants, history of atopy, neural tube closure defects or numerous surgeries at early age.

Objective: To determine the frequency of latex sensitization in resident physicians of the Hospital General de México surgical area.

Methods: Prospective, cross-sectional, descriptive study where skin prick tests were applied to residents of the surgical area of the Hospital General de México, which depends on the Ministry of Health and is located in Mexico City.

Results: Ninety-two subjects were included and had skin tests practiced, with 11 surgical specialties participating. Latex sensitization in this population was 11.9%, whereas the presence of latex allergy was 10.8%.

Conclusions: A high frequency of latex sensitization and allergy was demonstrated in Hospital General de Mexico surgery residents, which indicates the need for policies and procedures to be developed for health workers with latex allergy, as well as continuous training of employees on latex allergy.

Key words: Latex allergy; Surgery residents; Latex sensitization

Este artículo debe citarse como: Arroyo-Cruz ME, Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Alvarado-Gumaro AE, García-González AC, Campos-Gutiérrez RI, Velasco-Medina AA, Velázquez-Sámamo G. Sensibilización y alergia a látex en residentes quirúrgicos del hospital general de México. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):128-139

ORCID

Mariana Esther Arroyo-Cruz, 0000-0003-1678-9213; Rodrigo Collado-Chagoya, 0000-0002-9514-0297; Javier Hernández-Romero, 0000-0002-5815-0226; Alejandro Eliosa Alvarado-Gumaro, 0000-0002-9112-2446; Ana del Carmen García-González, 0000-0002-8969-6686; Rosa Isela Campos-Gutiérrez, 0000-0002-3146-5519; Andrea Aída Velasco-Medina, 0000-0002-5215-1906; Guillermo Velázquez-Sámamo, 0000-0002-8247-4300

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 30, Mexicali, Baja California, México

²Secretaría de Salud, Hospital General de México, Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Ciudad de México, México

Correspondencia: Rodrigo Collado-Chagoya.
rodrnova87@hotmail.com

Recibido: 2017-10-28
Aceptado: 2017-10-28
DOI: 10.29262/ram.v65i2.331



Resumen

Antecedentes: La prevalencia de alergia al látex oscila entre 0.8 y 6.5 % y es la segunda causa de anafilaxia perioperatoria. Los principales factores de riesgo son ser trabajador de la salud o productor de látex, horas de utilización de guantes o productos de látex, exposición a otros irritantes de manos, antecedente de atopia, defectos del cierre del tubo neural o numerosas cirugías a edad temprana.

Objetivo: Determinar la frecuencia de sensibilización al látex en médicos residentes del área quirúrgica del Hospital General de México.

Métodos: Estudio clínico prospectivo, transversal, descriptivo, mediante la realización de prueba de punción cutánea a residentes del área quirúrgica del Hospital General de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Resultados: Se incluyeron 92 sujetos a los cuales se les realizó pruebas cutáneas, participando 11 especialidades quirúrgicas. La sensibilización al látex en esta población fue de 11.9 % y la presencia de alergia al látex de 10.8 %.

Conclusiones: Se demostró alta frecuencia de sensibilización y alergia al látex en los residentes quirúrgicos del Hospital General de México, lo que indica la necesidad de desarrollar políticas y procedimientos para los trabajadores de salud con alergia al látex y la capacitación continua de empleados sobre alergia al látex.

Palabras clave: Alergia al látex; Residentes quirúrgicos; Sensibilización al látex

Abreviaturas y siglas

SLIT, sublingual

WAO, Asociación Mundial de Alergia

Antecedentes

El látex es un líquido blanquecino lechoso producido por las células lactíferas del árbol *Hevea brasiliensis* en más de 90 %, el resto se obtiene de diferentes árboles dependiendo del lugar: en Colombia, del caucho de Pará; en Argentina, de la siringa; en Brasil, del árbol del caucho; en México, del árbol del hule, que se cosecha en Oaxaca, Veracruz y Chiapas.^{1,2}

El látex está compuesto de material soluble en acetona (resinas, ácidos grasos, etcétera), proteínas, ceniza y agua; el citoplasma contiene una variedad de enzimas y proteínas estructurales que participan en la biosíntesis de poliisopreno o pequeños glóbulos de goma. Varias de estas proteínas son potentes alérgenos. Se han identificado aproximadamente 250 diferentes polipéptidos de látex, solo 15 son de importancia relacionados con problemas de la salud. Los principales alérgenos de látex de importancia clínica son Hev b1, b3, 4, b5, b6.02, b7.01 y b 13, incluyendo los genuinos sensibilizadores como Hev b1, Hev b5, Hev b6 y también a proteínas relaciona-

das con reactividad cruzada como Hev b8 (profilina) o Hev b12 (proteína de transferencia de lípidos)^{3,4} (Cuadro 1). Hev b1 (factor de elongación del caucho) y Hev b3 (feniltransferasa) requieren contacto directo de la mucosa para la sensibilización mientras que Hev b5 (proteína ácida) y Hev b6.01/6.02 se liberan de productos sumergidos, principalmente guantes de látex recubiertos con polvo, se aerosoliza y adhiere al medio ambiente, pudiendo generar sensibilización al látex por contacto o inhalación,^{5,6} por lo que constituyen los principales alérgenos implicados en la sensibilización de los trabajadores de la salud (Cuadro 1).

Epidemiología

A nivel mundial, la alergia al látex en la población general está estimada con una prevalencia entre 0.8 y 6.5 %; la exposición repetida a este material es el principal factor de riesgo para su desarrollo.⁷

En las poblaciones especiales con mayor riesgo para la alergia al látex, varios reportes mencionan el

antecedente de mielomeningocele como el que ofrece un mayor riesgo para desencadenarla. Bueno de Sa *et al.* registraron una prevalencia de 25 y 20 % en sensibilización y alergia, respectivamente.^{8,9} Otros grupos de riesgo individuales para alergia al látex son los trabajadores de la salud: Phaswana *et al.* reportaron una prevalencia de sensibilización y de alergia de 7.1 y 5.9 %, respectivamente;¹⁰ El-Sayed *et al.* indicaron una prevalencia de 4 % de alergia al látex en pacientes pediátricos con atopia.¹¹ Macías-Robles *et al.* indicaron una sensibilización al látex

cercana a 30 % en niños con anomalías genitourinarias.¹² Draisci *et al.* encontraron una prevalencia de alergia al látex de 5.1 % en pacientes con antecedentes de múltiples cirugías.¹³ De lo anterior se concluye que los principales factores de riesgo individuales para alergia al látex son antecedente de mielomeningocele, espina bífida, anomalías genitourinarias, múltiples cirugías, atopia y ser trabajador de la salud o de la industria del caucho.

A nivel mundial se estima que de cada 3500 a 20 000 cirugías ocurre una reacción anafiláctica, lo

Cuadro 1. Alérgenos del látex		
Denominación	Descripción	Función
Hev b1 (alérgeno mayor)	Factor de elongación de goma	Biosíntesis de caucho/Sensibilización en pacientes sometidos a cirugía
Hev b2	Endo-1,3β glucosidasa	Acción antifúngica
Hev b3 (alérgeno mayor)	Proteína de partícula pequeña de goma	Biosíntesis de caucho/sensibilización en pacientes sometidos a cirugía
Hev b4	Homólogo de lecitinasa	Glucósidos cianogénicos (mecanismo defensa contra insectos)
Hev b5 (alérgeno mayor)	Proteína ácida de látex	Proteína estructural/sensibilización en personal de salud y trabajadores de la goma
Hev b6.01	Proheveína	Sensibilización en personal de salud y trabajadores de la goma
Hev b6.02 (alérgeno mayor)	Heveína	Sensibilización en personal de salud y trabajadores de la goma
Hev b6.03	Fragmento terminal C	Sensibilización en personal de salud y trabajadores de la goma
Hev b7.01	Homólogo de patatina de Suero B	Metabolismo/mecanismo defensa
Hev b7.02	Homólogo de patatina de suero C	Metabolismo/mecanismo defensa
Hev b8	Profilina	Marcador de sensibilización asintomática al látex/reactividad cruzada síndrome alergia oral
Hev b9	Enolasa	Antígeno menor
Hev b10	Superóxido dismutasa	Antígeno menor
Hev b11	Quitinasas	Acción antifúngica/mecanismo defensa contra insectos
Hev b12	Proteína de transferencia de lípidos no específica tipo 1	Reactividad cruzada síndrome alergia oral
Hev b13	Esterasa	Metabolismo/mecanismo defensa
Hev b14	Hevamina (lisozima/quitinasa)	Relevancia clínica desconocida
Hev b15	Proteasa de serina inhibidora de látex	Relevancia clínica desconocida

Modificado de referencia 26

que representa 9 a 19 % de todas las complicaciones quirúrgicas, con una mortalidad estimada entre 3 y 9 %. Cerca de 50 % de los artículos médicos de uso en el quirófano contienen látex (Cuadro 2), por lo cual no es una sorpresa que sea la segunda causa de anafilaxia perioperatoria, responsable de 12 a 16.7 % de los casos.^{14,15,16}

Fisiopatología

La sensibilización depende de factores como la ruta de exposición, la frecuencia de exposición, la dosis de exposición y la susceptibilidad individual. La exposición puede ocurrir como resultado de contacto directo con la piel y mucosas, por inhalación o ingestión del látex.¹⁷

La susceptibilidad individual genética ha sido estudiada por diferentes autores. Rihs *et al.* realizaron un análisis del polimorfismo del exón 2 del HLA-DRB 1, 3, 4, 5 y del DQB 1; encontraron incremento de la frecuencia de los fenotipos DR 4 y DQ 8 en los sujetos sensibilizados a la heveína (Hev b 1).¹⁸ Brown *et al.* identificaron asociación significativa entre la alergia al látex y polimorfismos del promotor de IL-13 en la posición 1055, del promotor de la IL-18 en la posición 607 y del promotor de la IL-18 en la posición 656.¹⁹

Es posible describir tres tipos de reacciones alérgicas al látex:

- *Dermatitis de contacto irritativa:* Es la forma más común de reacción alérgica. Puede desarrollarse de minutos a horas después de la exposición. Se caracteriza clínicamente por prurito, rash, sensación de quemazón, inflamación y

ampollas. No es necesaria la exposición previa y usualmente está relacionada con aditivos químicos durante el procesamiento del látex (carbamatos, benzotiazoles, antioxidantes y tiuram).²⁰

- *Dermatitis de contacto alérgico o hipersensibilidad tipo IV:* Reacción mediada por inmunidad celular, ocurre dentro de las seis a 48 horas posterior a la exposición al látex, pero generalmente es producida por antioxidantes y aceleradores de la goma como tiuram, carbamatos y carbamatos durante la producción del látex. Los linfocitos T son sensibilizados e infiltran la piel en su zona de contacto. Los síntomas son similares a los de la dermatitis por contacto irritativa (eritema, vesículas, descamación).²⁰
- *Reacción de hipersensibilidad tipo I:* Ocurre de forma inmediata en los primeros minutos posteriores a la exposición, requiere sensibilización previa y es mediada mediante la producción de IgE específica contra las proteínas del látex. Clínicamente puede presentarse con síntomas cutáneos en forma de urticaria, síntomas respiratorios, rinoconjuntivitis o anafilaxia.^{17,21}

Cerca de 80 % de las reacciones al látex corresponde a dermatitis de contacto alérgica y ocurre principalmente en respuesta a químicos utilizados durante la fabricación de productos de látex.²²

Diagnóstico

El diagnóstico de alergia al látex requiere historia clínica y exploración física, así como pruebas cutáneas o estudios serológicos.

Cuadro 2. Objetos que pueden contener látex

Uso cotidiano		Uso médico	
Preservativos	Equipo escolar	Guantes quirúrgicos	Drenajes
Adhesivos	Mangueras	Sondas tipo Foley	Catéteres vasculares
Suelas de calzado	Colchones	Mascara laríngea	Oxímetro
Neumáticos	Almohadas	Bolsas de oxígeno	Electrocardiograma
Alfombras	Juguetes	Tubo endotraqueal	Colchonetas
Equipo de natación	Globos	Circuitos anestesia	Mascarillas Ambu
Equipo deportivo (balones, raquetas, etc..)	Dispositivos electrónicos (teclados, controles)	Jeringas	Sondas de aspiración

El estudio multicéntrico de pruebas cutáneas con una única fuente de proteína de látex (clon 600) en dos concentraciones mostró que la prueba cutánea es de 95 a 99 % sensible y 96 a 100 % específica, con base en la historia clínica en comparación con los estudios serológicos específicos que en la misma población demostraron mediante el inmunoensayo Immunocap (Phadia, Uppsula) una sensibilidad de 76 % y mediante el AlaSTAT de 73 %.²³

El uso de pruebas de parche está indicado en individuos con dermatitis de contacto a látex o reacciones de aparición retardada. El uso de biomarcadores (triptasa) puede ser de utilidad en reacciones anafilácticas.²⁴

La prueba de provocación con látex se necesita en los casos en los que se requiere aclarar el diagnóstico por historia sugestiva de alergia y pruebas diagnósticas complementarias (cutáneas y de laboratorio) negativas o muy discordantes.²⁴

Aproximadamente 30 a 50 % de los pacientes con alergia al látex presenta reactividad cruzada a frutas y vegetales, que se denomina síndrome de alergia oral. Los principales alimentos que provocan esta reactividad cruzada son el plátano, el kiwi, el aguacate, el tomate y la papa. El mayor panalérgeno involucrado en esta reactividad cruzada es una quitinasa clase I, por lo cual la simple asociación de estos alimentos puede sugerir alergia al látex. Los principales alérgenos asociados a esta reactividad cruzada son Hev b6 (heveína) en el caso de plátano, aguacate y kiwi; Hev b7 en caso de papa y tomate y Hev b8 en el caso de aguacate y plátano.²⁵

Los polipeptídicos representan la gran carga antigénica del látex y no todos reaccionan con todos los sueros de los distintos pacientes alérgicos al látex, de ahí la gran variedad de manifestaciones clínicas y los diversos grupos poblacionales afectados por la enfermedad.

Recientemente, la Asociación Mundial de Alergia (WAO) ha clasificado los alérgenos de látex Hev b1, 3, 5 y 6 como genuinos alérgenos del látex y su positividad deberá ser una advertencia para usar medidas apropiadas de seguridad.²⁶

El factor de elongación Hev b1, considerado como el antígeno mayor, sería el responsable de 60 % de las alergias en los niños con espina bífida y de 10 % de las manifestaciones entre el personal sanitario. El Hev b3 posee 47 % de homología con Hev b1 y es considerado muy relevante en la sen-

sibilización de los niños con espina bífida (76 %), en comparación con 20 % de su implicación en el personal sanitario. Hev b7, un factor homólogo de la patatina, debería ser considerado el tercer alérgeno implicado en los niños afectados de espina bífida y alergia al látex; en un futuro deberá plantearse una inmunoterapia específica con extractos que contengan Hev b1, Hev b3 y Hev b7.

El alérgeno Hev b5, identificado en el rango proteico de 16 kDa, estaría involucrado en las manifestaciones clínicas que presenta aproximadamente 92 % del personal sanitario. La proheveína, precursora de la Hev b6.01 o la heveína Hev b6.02 son proteínas de defensa de la planta y su implicación entre el personal sanitario sería de 75 % en comparación con 27 % en los niños con espina bífida.²⁷

Las perspectivas futuras de diagnóstico incluyen el desarrollo de pruebas *in vivo* y pruebas *in vitro* más específicas, lo que supondría una diferente caracterización de fenotipos en los grupos de riesgo de alergia al látex que implicaría un diagnóstico específico del alérgeno mediante la determinación de IgE específica y un tratamiento de inmunoterapia específica.²⁶

Tratamiento

El tratamiento más eficaz es la evitación de la exposición al látex. Dado que en la mayoría de los casos no es posible una evitación a 100 %, se considera esencial generar al menos un ambiente seguro para los sujetos con antecedentes de alergia al látex o con sensibilización al látex. En 2002 se publicó, por parte de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología, las recomendaciones para evitar la sensibilización y el desarrollo de alergia al látex en el medio sanitario. Estas se resumen en:

- Uso racional del látex.
- Evitación de guantes empolvados y el uso de guantes no estériles sin polvo.
- En guantes estériles se recomienda utilizarlos sin polvo y si es inevitable que sean empolvados y que su contenido proteínico sea bajo.
- Realización de medidas para el mantenimiento de quirófano libre de látex, entre las cuales destaca retiro de productos de látex, limpieza del quirófano con materiales libres de látex, correcto equipamiento del quirófano con medicamentos de uso en caso del desarrollo de anafilaxia (epinefrina, corticoides, antihistamínicos, etcétera).²⁸

La inmunoterapia no se encuentra indicada en las guías oficiales, sin embargo, una revisión sobre inmunoterapia identificó 11 ensayos clínicos, de los cuales en tres se empleó la forma subcutánea y en ocho la forma sublingual (SLIT); el uso de inmunoterapia subcutánea (SC) y SLIT puede representar una opción en ciertos individuos con síntomas severos quienes no pueden evitar la exposición al látex.^{28,29,30} Tolci *et al.* reportaron desensibilización oral al látex en tres trabajadores de la salud con síntomas severos, quienes pudieron retornar a sus actividades laborales y a exposición posterior.²⁹ Pereira *et al.* reportaron el tratamiento con inmunoterapia sublingual al látex en un técnico radiólogo, en quien los síntomas clínicos remitieron rápidamente y fue posible la reincorporación laboral.³⁰

La terapia biológica actualmente se encuentra en estudio y no está recomendada, aunque un ensayo de Leynadier *et al.* con omalizumab, que incluyó 18 trabajadores de la salud tratados durante 16 semanas concluyó que el tratamiento tenía efectividad clínica relevante, tanto en síntomas oculares como en piel, en trabajadores del área de la salud con dificultades para evitar la exposición. No obstante se necesitan estudios de tiempo más prolongado para brindar mayor seguridad y mayor grado de recomendación en su uso.³¹

Objetivos

Considerando que una de las principales poblaciones de riesgo para desencadenar alergia al látex es el grupo de los trabajadores de la salud y con base en la imposibilidad de evitar la exposición al látex, el objetivo es demostrar la prevalencia de sensibilización y alergia al látex en las distintas especialidades médicas quirúrgicas del Hospital General de México.

El objetivo final del estudio es tratar de disminuir las horas de exposición al látex en las especialidades quirúrgicas y crear un protocolo de acción para un quirófano libre de látex, así como la estimulación de investigación de procedimientos para los trabajadores de salud con alergia al látex y la capacitación continua sobre alergia al látex.

Métodos

Estudio transversal, prospectivo, descriptivo realizado en residentes del área quirúrgica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Se buscó en forma dirigida la presencia de factores de riesgo conocidos para presentar sensibilización al látex: patologías que requieran intervenciones quirúrgicas repetidas (espinas bífidas, mielomeningocele, escoliosis congénita y alteraciones nefrourológicas), número de hospitalizaciones, número de intervenciones quirúrgicas, síntomas con frutas de la familia látex y manifestaciones de atopia como rinitis o asma alérgica y dermatitis atópica.

Todos los individuos fueron evaluados con estudio de hipersensibilidad inmediata con prueba de punción cutánea en la cara anterior del antebrazo, con una lanceta estéril tipo Morrow Brown con punta de 1 mm, sobre la cual se colocó previamente un extracto comercial de látex (ALK-Kabello), control positivo con histamina y control negativo con solución salina fenolada; se utilizó una lanceta estéril para cada punción; la lectura de la prueba se realizó pasados 15 minutos de la punción, considerando positiva una pápula mayor a 3 mm de diámetro comparada con el control negativo, que se midió con regla milimétrica (Figura 1).

Se excluyeron los sujetos con dermatitis por contacto con sustancias distintas al látex, patologías



Figura 1. Prueba positiva a látex por punción cutánea (técnica por escarificación en dos sujetos).

preexistentes en manos (psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis hiperqueratósica de manos, dermatitis numular), quienes no firmaron el consentimiento informado, con antecedente de estar bajo inmunoterapia con alérgenos y uso de antihistamínicos o corticoides antes de la elaboración de las pruebas cutáneas. La investigación fue aprobada por el comité de ética local.

Análisis estadístico

Para los datos estadísticos descriptivos se utilizaron promedios y desviaciones estándar en las variables cuantitativas y frecuencia más porcentajes para variables cualitativas. Para las variables cualitativas y cuantitativas se realizaron frecuencias y proporciones. Se utilizó una base de datos en el programa Excel y el análisis de los datos se efectuó en el programa estadístico SPSS versión 24.0 para Windows.

Mediante análisis de chi cuadrado y correlación se evaluó la relación entre los fenotipos y la sensibilización. Una $p < 0.05$ se consideró significativa. Se compararon las principales variables encontradas para la aparición de sensibilización y alergia al látex. Los resultados se expresaron en porcentajes de frecuencia y en números absolutos.

Responsabilidades éticas

Los procedimientos seguidos se apegaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

De igual forma se siguieron los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes y se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos referidos en el artículo.

Resultados

Fueron realizadas 94 pruebas cutáneas, de las cuales se eliminó una por contar con diagnóstico de alergia al látex desde cuatro años atrás y otra se excluyó porque el sujeto estaba tomando antihistamínicos en las 48 horas previas a la prueba.

De estos 92 residentes del área quirúrgica 66.3 % fue del sexo masculino ($n = 61$) y 33.6 % ($n = 31$) del femenino. El promedio de edad de ambos grupos fue de 28.36 años, con un rango de 23 a 36 años. Participaron 11 especialidades del área quirúrgica: cirugía oncológica, cirugía general, gi-

necología y obstetricia, ortopedia, urología, coloproctología, cirugía cardiotorácica, angiología, prótesis maxilofacial y cirugía plástica reconstructiva (Cuadro 3).

Cuadro 3. Características generales población estudiada

Característica	n	%
Número participantes	92	100
Hombres	61	66.3
Mujeres	31	33.6
Edad promedio		
Hombres	28.36	
Mujeres	28.35	
Horas del día en quirófano (promedio)		
1-2 horas	10	10.8
3-4 horas	23	25
4-5 horas	16	17.3
> 5 horas	43	46.7
Número años expuestos a látex		
< 1	4	4.3
1-3	20	21.7
3-5	22	23.9
5-10	36	39.1
> 10	10	10.8
Especialidades participantes	10	
Ginecología y obstetricia	12	13
Cirugía general	15	16
Ortopedia	9	9.7
Urología	7	7.6
Coloproctología	8	8.6
Cirugía plástica y reconstructiva	8	8.6
Cirugía maxilofacial	6	6.5
Cirugía cardiotorácica	7	7.6
Angiología	9	9.7
Cirugía oncológica	12	13
Reacciones adversas a pruebas cutáneas	30	32
Leves	29	96
Severas	1	4

De las pruebas realizadas, 11 mostraron sensibilización; el tiempo diario de estancia en el quirófano (> 5 horas [45.4 %]) fue estadísticamente significativo ($p = 0.045$) y el número de años que se ha utilizado látex, que fue estadísticamente significativo en el grupo de uno a tres años de exposición (45 % [$p = 0.045$]). Otro antecedente de importancia en los sujetos sensibilizados fue la presencia concomitante de atopia en nueve (rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, asma, conjuntivitis alérgica, alergia alimentaria y angioedema), que fue estadísticamente significativa ($p = 0.0143$). La especialidad médica con mayor número de residentes sensibilizados al látex fue cirugía general (cuatro, 26 %) y la especialidad con mayor porcentaje de sensibilización fue urología (tres, 42 %) (Cuadro 4).

De los individuos sensibilizados al látex, 10 presentaron síntomas compatibles con alergia al látex en forma de dermatitis de contacto, urticaria, rinoconjuntivitis alérgica y síndrome de alergia oral (Cuadro 5). Por ende, se concluye que en los residentes del Hospital General de México los principales factores de riesgo para sensibilización y alergia al látex son la exposición diaria mayor a cinco horas, la exposición al látex durante uno a tres años y la presencia de otras enfermedades atópicas.

Discusión

La alergia al látex es un problema de salud pública en los grupos de riesgo, uno de los cuales es el personal de la salud, de mayor riesgo ocupacional para el desarrollo de alergia al látex.⁷

La prevalencia de sensibilización o alergia al látex en personal de salud varía entre 10 y 15 % en investigaciones que utilizan pruebas cutáneas y serológicas.^{7,8,9} Los estudios incluyen personal médico, de laboratorio y de enfermería, sin embargo, no suelen incluir a personal en formación médica, que suele ser el de mayor grado de exposición laboral y el más numerosos en el ambiente hospitalario. Encontramos una prevalencia de sensibilización al látex en residentes quirúrgicos del Hospital General de México, determinada mediante punción cutánea con extracto de látex de 11.9 %, demostrando en este grupo una prevalencia mayor a la del resto de los trabajadores de la salud.^{7,9,13}

Independientemente del grupo poblacional de riesgo, como factores asociados encontramos mayor sensibilización en una exposición diaria > 5

Cuadro 4. Características de médicos residentes sensibilizados al látex

Media			
Edad promedio			
Hombres	28.36		
Mujeres	28.35		
Característica	n	%	p
Número participantes			
Hombres	7	63.6	
Mujeres	4	36.3	
Horas del día en quirófano (promedio)			
1-2	0	0	
3-4	3	27.2	0.323
4-5	3	27.2	0.323
> 5	5	45.4	0.045
Número años expuestos a látex			
< 1	0	0	
1-3	5	45.4	0.045
3-5	2	18.1	0.465
5-10	3	27.2	0.323
> 10	1	9	0.867
Historia personal enfermedades alérgicas			
Sí	9	81	0.0143
No	2	18	0.465
Cirugías previas			
Sí	5	45	0.486
No	6	54	0.567
Especialidades médicas			
Ginecología y obstetricia	1	8.3	
Cirugía general	4	26	
Ortopedia	1	11	
Urología	3	42	
Coloproctología	0	0	
Cirugía plástica y reconstructiva	1	12.5	
Cirugía maxilofacial	0	0	
Cirugía cardiotorácica	0	0	
Angiología	0	0	
Cirugía oncológica	1	8.3	

Cuadro 5. Características de 10 residentes alérgicos al látex

Síntomas compatibles alergia látex	n	%
Dermatitis de contacto	9	90
Reacción hipersensibilidad tipo I	4	40
Urticaria	1	10
Broncoespasmo	1	10
Rinoconjuntivitis alérgica	2	20
Anafilaxia	0	0
Síndrome alergia oral	3	30

horas, mayor sensibilización en el grupo con exposición de uno a tres años. Corroborando lo expuesto por autores previos en cuanto al umbral de exposición y al tiempo de exposición como factores para el desarrollo de sensibilización al látex. Baur *et al.* encontraron que concentraciones a partir de 0.6 ng/m en el aire ambiental de salas de hospital se asocian con mayor número de trabajadores sensibilizados y con el desarrollo de síntomas en los pacientes sensibilizados.³² Por su parte, Charous propuso como valor umbral de respuesta frente al látex en el medio sanitario una concentración de 10 ng/m.³³

La reducción de alergia al látex se ha logrado en países como Alemania y Finlandia limitando el uso de guantes de látex.³⁴ Sin embargo, en México, el costo es un factor limitante para introducir dichos cambios y una opción más prudente puede ser la correcta administración de recursos humanos en quirófanos y la identificación de individuos con alto riesgo para generar alergia al látex. Phillips *et al.* concluyeron que el mayor costo derivado de la adquisición de guantes sin látex se compensaría con que solo 1.1, 0.45 y 0.02 % de los sujetos en riesgo de cada una de esas instituciones, respectivamente, llegara a obtener una incapacidad total por padecer una alergia al látex.³⁵

Las manifestaciones clínicas por hipersensibilidad del tipo I frente a las proteínas del látex son variadas y abarcan desde urticaria de contacto a la anafilaxia, pasando por la alergia respiratoria (rinitis y asma), lo que fue concordante con nuestro estudio, donde la primera manifestación clínica fue la derma-

titis de contacto, seguida de rinitis alérgica, asma y síndrome de alergia oral; en nuestro estudio no tuvimos ningún caso de anafilaxia como manifestación clínica de alergia al látex.¹⁷

Ante la falta de opciones terapéuticas comprobadas, la prevención secundaria constituye el principal tratamiento para los individuos con alergia al látex. En el personal sanitario no existe la posibilidad de realizar una completa suspensión a la exposición del látex, por lo cual sugerimos el uso profiláctico de guantes empolvados de baja alergenidad que pueden brindar una alternativa en los residentes médicos con diagnóstico de alergia al látex. Tarjanma *et al.* observaron disminución significativa del ecema de contacto y de las manifestaciones clínicas de alergia tras la implantación del uso de guantes empolvados y todos pudieron permanecer en su puesto de trabajo.³⁶

Considerando los residentes de especialidades quirúrgicas realizan la mayor parte de sus prácticas médicas en el quirófano, la segunda medida de tratamiento más eficaz será la implantación de un quirófano libre de látex para aquellos sensibilizados o con alergia al látex. Para la mayoría de los objetos de látex hay alternativas fabricadas en neopreno, PVC, silicona, poliuretano, vinilo, etcétera.

Existen listas de alternativas sin látex para los dispositivos médicos en diferentes publicaciones y en internet (www.latexallergylinks.tripod.com, www.latexallergy.ndo.co.uk, www.latexallergyresources.org). Se ha corroborado el éxito de protocolos libre de látex en intervenciones quirúrgicas a individuos alérgicos al látex.^{37,38}

Conclusiones

La alergia al látex es una de las principales enfermedades ocupacionales de los trabajadores al cuidado de la salud y representa una de las principales causas de alergia y anafilaxia perioperatoria.

Nuestro estudio demostró una prevalencia de 11.9 % de sensibilización al látex y 10.86 % de alergia al látex en residentes quirúrgicos del Hospital General de México, con lo que se observó en ambos casos una prevalencia mayor que en la población general y que se trata de grupo de riesgo para dicha enfermedad.

Los principales factores de riesgo independientes fueron el número de horas diarias de estancia en el quirófano, el número de años de exposición y el an-

tecedente de atopía. Los factores de riesgo independientes son potencialmente modificables: regulación del tiempo de estancia en el quirófano y utilización de materiales libres de látex en residentes quirúrgicos con enfermedades atópicas concomitantes.

La principal manifestación clínica de alergia al látex en residentes quirúrgicos es la dermatitis de contacto, que puede influir directamente en el desarrollo académico, profesional y en la calidad de vida en el personal de salud.

Los métodos diagnósticos *in vitro* (IgE específica) son de difícil acceso y presentan especificidad y sensibilidad menores a las pruebas cutáneas y únicamente deberán ser utilizados en individuos de difícil diagnóstico o para valorar la posibilidad de inmunoterapia específica.

De momento, el tratamiento de la alergia al látex se basa principalmente en evitar la exposición al látex, por lo cual debe ser de forma multidisciplinaria y se basa principalmente en la prevención primaria mediante la creación de verdaderos espacios libres de látex y en la identificación oportuna de individuos con riesgo para desarrollar alergia al látex y la prevención secundaria en el correcto uso de alternativas al látex mediante objetos elaborados de neopreno, PVC, silicona, poliuretano, vinilo, nitrilo

y una correcta educación sobre el tema por parte de personal capacitado.

Las futuras perspectivas de diagnóstico y tratamiento van encaminadas a un diagnóstico del alérgeno específico, una clasificación por fenotipos y endotipos de la enfermedad y, posteriormente, tratamiento con inmunoterapia alérgeno específica. En nuestra opinión y de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional del látex, se requieren más ensayos clínicos y con mayor número de sujetos para utilizarlo en la práctica clínica diaria.

Agradecimiento

Se agradece a los distintos residentes de diferentes especialidades por su tiempo y compromiso para la realización de las pruebas necesarias para el estudio. Asimismo, al servicio de laboratorio del Área de Inmunología Clínica y Alergia para la disponibilidad para los distintos materiales de uso en el estudio y al área de Enseñanza del Hospital General de México, por su constante motivación para la actividad docente y de investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Nel A, Gujuluva C. Latex antigens: Identification and use in clinical and experimental studies, including cross-reactivity with food and pollen allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(5):388-396. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63135-3
2. Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: A model for therapy. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(6):898-912. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02984.x
3. Poley GE, Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:1054-1062.
4. Kevin KJ, Sussman G. Latex allergy: Where are we now and how did we get there? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1212-1216. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.05.029
5. Fuchs T, Spitzauer S, Veente C, Hevler J, Kapiotis S, Rumpold H, et al. Natural latex, grass pollen and weed pollen share IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(3):356-364.
6. 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
7. 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
8. Bueno-De-Sã A, Camilo-Araujo RF, Cavalheiro S, Carvalho-Mallozi M, Solé D. Profile of latex sensitization and allergies in children and adolescents with myelomeningocele in Sao Paulo, Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(1):43-49.
9. Parisi CAS, Petriz NA, Busaniche JN, Cortines MC, Frangi FA, Portillo SA, et al. Prevalence of latex allergy

- in a population of patients diagnosed with myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(1):30-35. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.30
10. Phaswana SM, Naidoo S. The prevalence of latex sensitization and allergy and associated risk factors among healthcare workers using hypoallergenic latex gloves at King Edward VIII Hospital, KwaZulu-Natal South Africa: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3(12):e002900. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002900
 11. El-Sayed ZA, El-Sayed SS, Zaki RM, Salama MA. Latex hypersensitivity among allergy Egyptian children: relation to parental/self reports. *Pulm Med.* 2014;2014:629187. DOI: 10.1155/2014/629187
 12. Macías-Robles AP, Morán-Mendoza AR. Prevalencia de sensibilización al látex mediante prueba cutánea (prick test) en pacientes con malformaciones genitourinarias con más de tres intervenciones quirúrgicas. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(2):154-162.
 13. Draisci G, Zanfini BA, Nucera E, Catarci S, Sangregorio R, Schiavino D, et al. Latex sensitization: a special risk for the obstetric population? *Anesthesiology.* 2011;114(3):565-569. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318206ff50
 14. Suli A, Parziale M, et al. Prevalence and risk factors for latex allergy: A cross sectional study on health-care workers of an Italian hospital. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2004;14(1):64-69. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/4c58/fda23791da357d6883f415e031836a496154.pdf>
 15. Lieberman P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(Suppl 2):S64-S69.
 16. Kannan JA, Bernstein JA. Perioperative anaphylaxis: Diagnosis, evaluation, and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):321-334. DOI: 10.1016/j.iac.2015.01.002
 17. Cabañes N, Igea JM, De-La-Hoz B, Agustín P, Blanco C, Domínguez J, et al. Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(5):313-330.
 18. Rihs HP, Chen Z, Ruëff F, Cremer R, Raulf-Heimsoth M, Baur X, et al. HLA-DQ8 and the HLA-DQ8-DR4 haplotype are positively associated with the hevein-specific IgE immune response in health care workers with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):507-514. DOI: 10.1067/mai.2002.127282
 19. Brown RH, Hamilton RG, Mintz M, Jedlicka AE, Scott AL, Kleeberger SR. Genetic predisposition to latex allergy: role of interleukin 13 and interleukin 18. *Anesthesiology* 2005;102(3):496-502.
 20. Caballero ML, Quirce S. Identification and practical management of latex allergy in occupational settings. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(9):977-992. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1059754
 21. Supapvanich C, Povey AC, de Vocht F. Respiratory and dermal symptoms in Thai nurses using latex products. *Occup Med (Lond).* 2013;63(6):425-428.
 22. UpToDate [sitio web]. Hamilton GR. Latex allergy: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. [Consultado 2017 Sep %].
 23. Ebo DG, Hagendorens MM, De-Knop KJ, Verweij MM, Bridts CH, De Clerck LS, et al. Component resolved diagnosis from latex allergy by microarray. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(2):348-358. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03370.x
 24. Gabriel MF, Tavares-Ratado P, Peixinho CM, Romeira AM, Taborda-Barata L, Postigo I, et al. Evaluation and comparison of commercially available latex extracts for skin prick tests. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(7):478-486.
 25. Caimmi D, Raschetti R, Pons P, et al. Cross-reactivity between cypress pollen and latex assessed using skin test. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(7):525-526.
 26. Crepy MN. Rubber: New allergens and preventive measures. *Eur J Dermatol.* 2016;26(6):523-530. DOI: 10.1684/ejd.2016.2839
 27. Yeang HY, Cheong KF, Sunderasan E, Hamzah S, Chew NP, Hamid S, et al. The 14.6 kD rubber elongation factor (Hev b 1) and 24 kd (Hev b 3) rubber particle proteins are recognized by IgE from patients with spina bifida and latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(3):628-639.
 28. Binkley M, Schroyer T, Catalfano J. Latex allergies: A review of recognition, evaluation, management, prevention, education, and alternative product use. *J Athl Train.* 2003;38(2):133-140.

29. Nettis E, Delle-Done P, Di-Leo E, Fantini P, Passalacqua G, Bernardini R, et al. Latex immunotherapy: state of art. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(3):160-165. DOI: 10.1016/j.anai.2012.07.004
30. Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Sublingual immunotherapy in patients with latex allergy: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(7):600-605. DOI: 10.1080/09546634.2017.1303567
31. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I, Guyomarch-Cocco L, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(2):360-361. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.11.020
32. Galindo MJ, Quirce S, Garcia OL. Latex allergy in primary care providers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):459-465. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/a342/33f979938b5d2849d34d14212dc8e33dfc63.pdf>
33. Baur X, Chen Z, Allmers H. Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined? *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(1 Pt 1):24-27. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70188-5
34. Charous BL, Schuenemann PJ, Swanson MC. Passive dispersion of latex aeroallergen in a healthcare facility. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(4):285-290. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62531-8
35. Allmers H, Schmengler J, John SM. Decreasing incidence of occupational contact urticaria caused by natural rubber latex allergy in German health care workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):347-351. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.05.054
36. Phillips VL, Goodrich MA, Sullivan TJ. Health care worker disability due to latex allergy and asthma: A cost analysis. *Am J Public Health.* 1999;89(7):1024-1028.
37. Turjanmaa K, Kanto M, Kautiainen H, Reunala T, Palosuo T. Long-term outcome of 160 adult patients with natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(Suppl 2):S70-S74.
38. Damas-Fuentes RM, Pérez-León M, Piñero-González M, Sangil-Monroy N, Molero-Gómez R, Domínguez-Lantigua P. Drugs having latex and therapeutic alternatives in hospital formulary. *Farm Hosp.* 2015;39:44-58. DOI: 10.7399/fh.2015.39.1.7642

Prevalence of allergic rhinitis, and symptoms as indicators of risk in schoolchildren of the Puebla Northern Mountain Range

Prevalencia de rinitis alérgica y los síntomas como indicadores de riesgo en escolares de la sierra norte de Puebla

Eleazar Mancilla-Hernández,¹ Evaristo Víctor Manuel González-Solórzano²

Abstract

Background: According to the ISAAC study, the prevalence of allergy disease is reported to have increased.

Objective: To determine the prevalence of allergic rhinitis diagnosis, its symptoms and the magnitude of the association of symptoms with the disease as risk indicators.

Methods: A study on allergic rhinitis prevalence was carried out, where 3446 questionnaires were applied to schoolchildren in Zacatlán, Puebla, using a validated instrument. **Results:** According to the questionnaire results, 413 children (12 %) were positive for allergic rhinitis diagnosis, while 3033 (88 %) were negative; 263 (7.6 %) of the cases with allergic rhinitis diagnosis were females. Overall, the prevalence of symptoms was higher than the prevalence of allergic rhinitis diagnosis. Recurrent catarrhal symptoms had the highest magnitude of association with the disease, followed by symptoms of morning and nocturnal predominance.

Conclusions: The prevalence of allergic rhinitis was 12 %; recurrent nasal symptoms showed higher association with allergic rhinitis than in the general population.

Key words: Allergic rhinitis; Schoolchildren

Este artículo debe citarse como: Mancilla-Hernández E, González-Solórzano EV EVM. Prevalencia de rinitis alérgica y los síntomas como indicadores de riesgo en escolares de la sierra norte de Puebla. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):140-147

ORCID

Eleazar Mancilla-Hernández, 0000-0001-9870-8039; Evaristo González-Solórzano, 0000-0001-7090-5671

¹Centro de Investigación en el Área de la Salud A.C., Puebla, Puebla, México

²Práctica privada, Puebla, Puebla, México

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

Recibido: 2017-10-24
Aceptado: 2018-03-19
DOI: 10.29262/ram.v65i2.330



Resumen

Antecedentes: De acuerdo con el estudio ISAAC, la prevalencia de la enfermedad alérgica se ha incrementado.

Objetivo: Determinar la prevalencia del diagnóstico de rinitis alérgica, de sus síntomas y la magnitud de asociación de los síntomas con la enfermedad como indicadores de riesgo.

Métodos: Se realizó un estudio de prevalencia de rinitis alérgica, para lo cual se aplicaron 3446 cuestionarios en escolares de Zacatlán, Puebla, utilizando un cuestionario validado.

Resultados: Conforme los resultados del cuestionario, 413 (12 %) niños fueron positivos para el diagnóstico de rinitis alérgica y 3033 (88 %), negativos; 263 (7.6 %) de los casos con diagnóstico de rinitis alérgica fueron del sexo femenino. La prevalencia de los síntomas en general fue mayor que la prevalencia del diagnóstico de rinitis alérgica. Los cuadros catarrales recurrentes fueron los de mayor magnitud de asociación con la enfermedad, seguidos de los síntomas de predominio matutino y nocturno.

Conclusiones: La prevalencia de rinitis alérgica fue de 12 %, los síntomas nasales recurrentes tuvieron mayor asociación con rinitis alérgica, que en población general.

Palabras clave: Rinitis alérgica; Niños escolares

Abreviaturas y siglas

RA, rinitis alérgica

MASK, Macvia-Aria Sentinel Network

CRAEE, Cuestionario Diagnóstico de Rinitis Alérgica para Estudios Epidemiológicos

Antecedentes

La rinitis alérgica (RA) es una inflamación sintomática mediada por IgE, con una prevalencia de 10 a 40 % en la población, lo que reduce la calidad de vida, escolar y en el trabajo.¹ En este aspecto, para mejorar de la calidad de vida se requiere un buen manejo de la RA; la nueva iniciativa de Macvia-Aria denominada MASK (Macvia-Aria Sentinel Network) está enfocada en la implementación de vías de atención multisectorial, utilizando tecnología emergente como una aplicación Android y una tablet interoperable, manipuladas por profesionales de la salud, utilizando una escala análoga visual para la evaluación y manejo de la RA.²

De acuerdo con el Estudio de Asma y Alergias en Niños (ISAAC), la enfermedad alérgica se ha incrementado y la prevalencia acumulada en adolescentes de 13 y 14 años es de 21 %.³ La duración y severidad de la RA están afectadas por numerosos factores complejos, como los genéticos, la edad,

el tiempo, la cantidad de exposición y los factores ambientales.^{4,5} La rinitis no alérgica y no infecciosa tienen una variable etiología y prevalencia de 5 a 10 %.^{6,7} Un subgrupo de pacientes con rinitis no alérgica tiene flujo nasal e hiperreactividad, inducida por varios irritantes y cambios de temperatura, sin una etiología definida; su mecanismo puede ser determinada por disfunción del sistema nervioso autónomo.⁸ La citología nasal ha sido importante en la identificación específica de subgrupos celulares relacionados con diferentes patologías nasales; en la RA, la presencia de eosinófilos es prominente.⁹ Estudios de prevalencia a nivel mundial indican resultados variables: en Seúl, Corea, en 2006, en población escolar se registró prevalencia acumulada de rinitis de 37.7 y de 32.2 % los últimos 12 meses.¹⁰ Un estudio transversal en Turquía en padres de niños de primaria mostró que la prevalencia de RA fue de 17.5 % en hombres y de 21.2 % en mujeres en áreas rurales; 11.7 % en hombres y

17 % para mujeres en áreas urbanas.¹¹ En Québec, Canadá, en una investigación de 2008, en personas ≥ 15 de edad se reportó 17 % de prevalencia de los síntomas de RA.¹² En Fortaleza, Brasil, en escolares de seis y siete años se reportó una prevalencia acumulada de 49.9 % y de rinitis actual de 42 %.¹³ En Santiago de Chile se registró prevalencia de 45 % de RA en población escolar de 13 y 14 años y de 40 % en población de seis y siete años.¹⁴ En Buenos Aires, Argentina, se reportó un prevalencia de 9.9 % en edades escolares de seis y siete años y de 21 % en niños de 13 y 14 años.¹⁵ En México, en Puebla, se reportó una prevalencia de 15 % en población escolar¹⁶ y en cuatro ciudades del norte de la República Mexicana, de 24 %.¹⁷ Como instrumento utilizamos el Cuestionario Diagnóstico de Rinitis Alérgica para Estudios Epidemiológicos.¹⁸

El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia del diagnóstico de RA, de sus síntomas y determinar la magnitud de asociación de los síntomas con la enfermedad como indicadores de riesgo para el diagnóstico de esta patología.

Métodos

De junio a diciembre de 2016 se realizó un estudio observacional, analítico, comparativo y transversal de prevalencia de RA y la asociación de los síntomas de RA con la enfermedad. Se aplicó el Cuestionario Diagnóstico de Rinitis Alérgica para Estudios Epi-

demiológicos (CRAEE) a 3446 individuos, previa aceptación de las autoridades escolares de la zona y de los correspondientes padres; participaron escolares de primaria, secundaria y preparatoria. Los cuestionarios fueron contestados por los padres de los alumnos de primaria y por los mismos alumnos de secundaria y preparatoria. La investigación se realizó en escuelas oficiales y con población escolar local de Zacatlán, Puebla, ubicada en la sierra norte de Puebla, zona de clima frío, rodeada por vegetación y ubicada a 2040 m de altitud, con un clima promedio anual de 14.5 °C. Con el cuestionario se obtuvo información correspondiente a antecedentes de alergia, cuadros catarrales recurrentes, predominio nocturno o matutino, estornudos en salva, síntomas nasales con tos recurrente, constipación por frío, constipación por olores fuertes, prurito nasal, síntomas oculares, marca nasal transversa y ojeras con los síntomas nasales. Estos síntomas tienen un valor asignado, la puntuación ≥ 0.75 establece el diagnóstico de RA con el cuestionario.

Resultados

Se obtuvieron 3446 cuestionarios contestados, de los cuales 413 (12 %) fueron positivos para el diagnóstico de rinitis alérgica y 3033 (88 %), negativos; de los casos de diagnóstico de RA, 263 (7.6 %) fueron del sexo femenino y 150 (4.4 %) del sexo masculino. La prevalencia en escolares de seis a 12

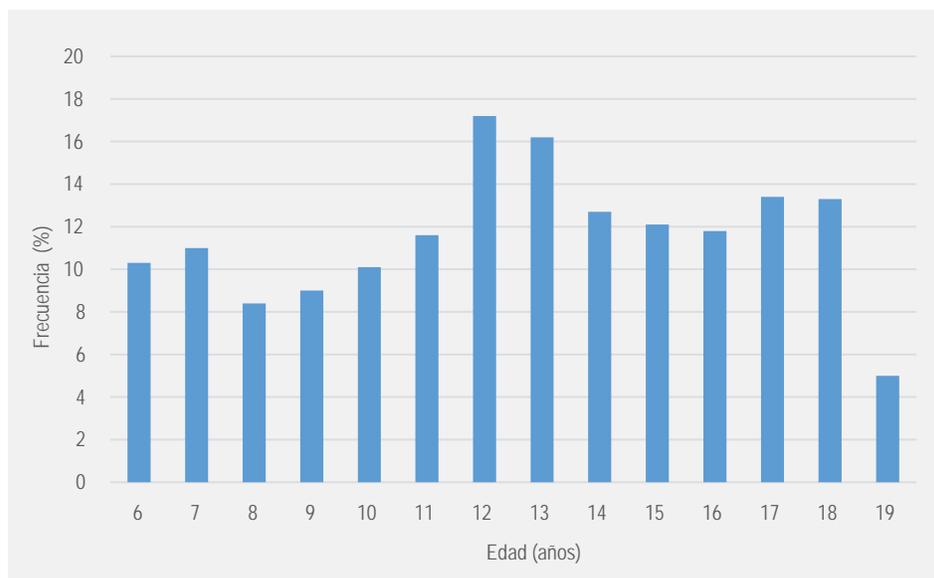


Figura 1. Prevalencia de rinitis alérgica por según edad (años)

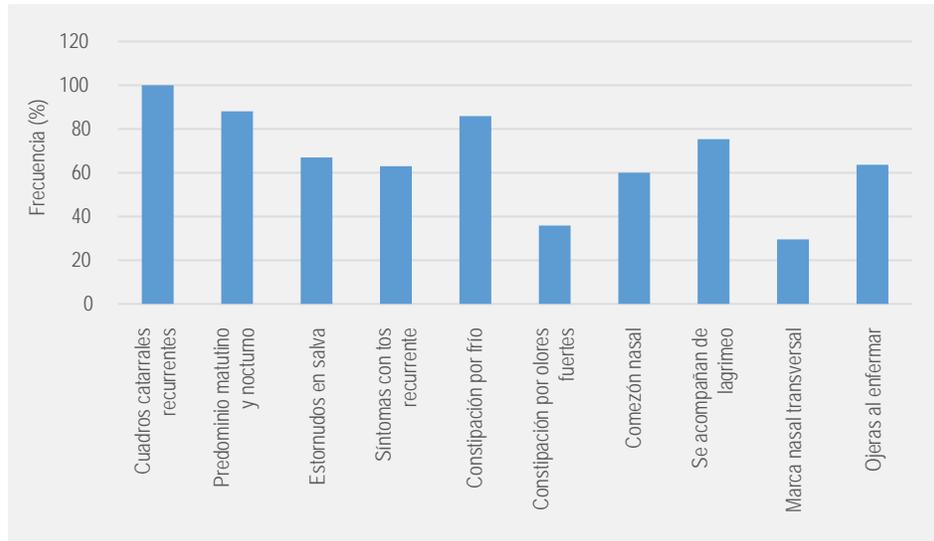


Figura 2. Frecuencia de síntomas de rinitis alérgica

años fue de 11 %, en alumnos de secundaria de 13 a 15 años de 13.2 %, en alumnos de preparatoria de 16 a 19 años de 12 %. En los escolares se realizaron 1269 encuestas; el grupo de nueve años de edad fue el mayoritario (prevalencia de 9 %), sin embargo, la mayor prevalencia se observó a los 12 años de edad (17.2 %). En el grupo de 13 a 15 años se realizaron 934 encuestas, la prevalencia de rinitis en este grupo fue de 13.2 %, siendo la edad de 13 años en la

que se observó la mayor (16 %). El grupo de 16 a 19 años tuvo una prevalencia de RA de 12 %; la mayor prevalencia se observó a los 18 años (13.2 %); la menor cantidad de alumnos encuestados correspondió a 18 alumnos de preparatoria (19 años de edad), en los cuales la prevalencia fue de 5 %. En la Figura 1 se aprecia la prevalencia de RA por edades.

En la población estudiada, de 413 casos de RA en orden decreciente encontramos que todos presen-

Cuadro 1. Comparación de la prevalencia del diagnóstico de rinitis alérgica y prevalencia y frecuencia de los síntomas

Síntomas	Prevalencia (%)	Frecuencia en rinitis alérgica (%)	Prevalencia del diagnóstico de rinitis alérgica (%)
Cuadros catarrales recurrentes	31	100	12
Síntomas de predominio matutino o nocturno	50	88	12
Estornudos en salva	30	67	12
Síntomas con tos recurrente	27	63	12
Constipación por frío	48	86	12
Constipación por olores fuertes	13	36	12
Comezón en la nariz	25	60	12
Síntomas acompañados de lagrimeo o comezón	34	75	12
Línea nasal transversa	9	29.5	12
Ojeras al enfermar	31	64	12

taron cuadros catarrales recurrentes (100 %), 364 síntomas de rinitis, más frecuentes en la mañana y en la noche (88 %), 355 constipación con frío (85.9 %), 311 síntomas nasales con lagrimeo (75 %), 278 estornudos en salva (67 %), 263 ojeras al enfermar (63.6 %), 261 síntomas catarrales y tos recurrentes (63.2 %), 248 comezón nasal (60 %), 122 marca nasal transversa (29.5 %). En la Figura 2 se muestra la distribución de los síntomas según su frecuencia en los pacientes diagnosticados con RA.

En cuanto a la prevalencia de los síntomas por grupos de edad, en los niños de seis a 12 años, los síntomas de mayor prevalencia fueron los síntomas nasales de predominio nocturno y matutino (52 %), y constipación por frío (45 %), los de menor prevalencia fueron marca nasal transversa (5 %) y constipación por olores fuertes (19.7 %). En el grupo de 13 a 15 años de edad, el síntoma de ma-

yor prevalencia fue constipación por frío (42.3 %) y cuadros catarrales recurrentes (35.9 %), los de menor prevalencia, marca nasal transversa (8 %) y constipación por olores fuertes (15 %). En el grupo de 16 a 19 años de edad, la prevalencia más alta correspondió a constipación por frío (51 %) y a síntomas nasales de predominio matutino y nocturno (44 %); la menor prevalencia fue de marca nasal transversa (12.6 %) y constipación por olores fuertes (15.4 %).

En el Cuadro 1 se aprecian los resultados de la prevalencia de cada síntoma y su frecuencia en la RA en el intervalo de edad de seis a 19 años: los síntomas de predominio matutino y nocturno fueron lo más prevalentes (50 %) y la marca o línea nasal transversa, la menor prevalencia (9 %). Pueden apreciarse las diferencias de cada síntoma con la prevalencia del diagnóstico de RA.

Cuadro 2. Magnitud de asociación de los síntomas con la rinitis alérgica

Síntomas		Asma (n)	No asma (n)	RM	IC 95 %	χ^2
Cuadros catarrales recurrentes	Presentes	413	655	> 100	210-1069	p < 0.0001
	Ausentes	1	2378			
Predominio matutino o nocturno	Presentes	364	1357	9.1	6.7-12.4	p < 0.0001
	Ausentes	49	1676			
Estornudos en salva	Presentes	278	760	6.1	4.9-7.6	p < 0.0001
	Ausentes	135	2273			
Síntomas nasales con tos recurrente	Presentes	261	679	5.9	4.8-7.4	p < 0.0001
	Ausentes	152	2354			
Constipación por frío	Presentes	355	1303	7.6	5.7-10	p < 0.0001
	Ausentes	57	1605			
Constipación por olores fuertes	Presentes	148	311	4.8	3.9-6.1	p < 0.0001
	Ausentes	265	2722			
Comezón nasal	Presentes	248	617	5.8	4.7-7.3	p < 0.0001
	Ausentes	165	2416			
Síntomas se acompañan de epifora y prurito ocular	Presentes	311	847	7.8	6.2-9.9	p < 0.0001
	Ausentes	102	2186			
Línea nasal transversa	Presentes	122	202	5.9	4.6-7.6	p < 0.0001
	Ausentes	291	2831			
Ojeras con síntomas nasales	Presentes	263	805	4.8	3.9-6.0	p < 0.0001
	Ausentes	150	2228			

En el Cuadro 2 se observa que los episodios catarrales recurrentes fueron los síntomas mayormente asociados con la enfermedad, seguidos de los síntomas de predominio matutino y nocturno; los de menor asociación fueron la constipación por olores fuertes y las ojeras con síntomas nasales.

Discusión

La encuesta realizada en Zacatlán, Puebla, en escuelas oficiales y con población escolar local, mostró una prevalencia de rinitis de 12 %. Comparando estos resultados con los obtenidos en otras ciudades donde se utilizó el mismo cuestionario, la prevalencia fue inferior a 15 % de RA encontrada en la ciudad de Puebla y a 16 % de Tulancingo, Hidalgo; en Cancún, Quintana Roo, zona costera y más calurosa, la prevalencia se incrementó a 22 %, ¹⁶ aunque en esas poblaciones se aplicó en escuelas oficiales y particulares y en zonas más urbanizadas. La ciudad que presentó prácticamente la misma prevalencia con el mismo instrumento de encuesta fue Cuernavaca, Morelos, con 11.9 %, ¹⁹ donde incluso en años anteriores se han observado resultados inferiores. ²⁰

Es probable que la menor prevalencia en Zacatlán se deba a que se trata de una zona menos urbanizada y a que la población escolar encuestada fue de nivel socioeconómico en general más bajo que el de las ciudades comparadas, debido a que no se incluyeron escuelas particulares. Los síntomas catarrales recurrentes como rinorrea, congestión nasal y estornudos se observaron en 100 %, los síntomas de predominio matutino y nocturno alcanzaron 88 % y la constipación por frío 86 %, siendo los más frecuentes en la RA. En cuanto a la prevalencia de los síntomas, la mayor correspondió a 50 % de síntomas de predominio matutino y nocturno, en comparación con 12 % del diagnóstico de RA, lo que indica que este síntoma es muy frecuente en enfermedades nasales alérgicas y no alérgicas. Los cuadros catarrales recurrentes tuvieron prevalencia de 31 %; estos síntomas son frecuentes en patologías nasales no alérgicas.

En general, la prevalencia de los síntomas fue superior a la del diagnóstico de RA; la constipación por olores fuertes tuvo la prevalencia más cercana a la del diagnóstico de rinitis alérgica, con 13 %, lo que sugiere que es un síntoma menos común en otras patologías no alérgicas de rinitis; su frecuencia es de 36 % en RA, por lo que su presencia tiene mayor relevancia en la orientación diagnóstica de esta patología alérgica.

Teniendo dos poblaciones, con y sin RA, y sin síntomas, podemos evaluar la magnitud de la asociación de los síntomas con la enfermedad, como se muestra en el Cuadro 2, donde la RM y los IC 95 % muestran asociación con significación estadística ($p < 0.0001$). El mayor grado de asociación lo obtuvieron los cuadros catarrales recurrentes, con lo que se puede expresar que no se podría considerar RA sin la presencia de los síntomas nasales recurrentes, siendo estos los que indican alto riesgo. Les siguieron en grado de asociación los síntomas nasales de predominio matutino y nocturno, con RM = 9.1, y la constipación por frío, con RM = 7.6, los cuales están relacionados con hiperreactividad nasal e indican que son 9.1 y 7.6 veces más frecuentes en pacientes con RA que en pacientes sin RA. La presencia de los síntomas con mayor magnitud de asociación en la RA indica la posibilidad de que se trate de esta enfermedad cuando el paciente no está diagnosticado.

Conclusiones

La prevalencia de RA fue de 12 %; en general, la prevalencia de los síntomas de RA fue superior a la correspondiente al diagnóstico de RA por el CRAEE, lo que indica la presencia de los síntomas en otras patologías de rinitis no alérgicas.

La determinación del grado de asociación de los síntomas con RA tiene un valor en el diagnóstico de la enfermedad en forma proporcional a la magnitud de la asociación detectada; su presencia constituye un indicador de riesgo en el diagnóstico de la RA.

Referencias

1. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Aqarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050

2. Bousquet J, Onorato G, Bachert C, Barbolini M, Bedbrook A, Bjermer L, De-Sousa JC, et al. CHRODIS criteria applied to the MASK (MACVIA-ARIA Sentinel Network) Good Practice in allergic rhinitis: a SUNFRIL report. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:37. DOI: 10.1186/s13601-017-0173-8
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H, 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
4. Li F, Zhou Y, Li S, Jiang F, Jin X, Yan C, et al. Prevalence and risk factors of childhood allergic diseases in eight metropolitan cities in China: A multicenter study. *BMC Public Health*. 2011;11:437. DOI: 10.1186/1471-2458-11-437
5. Portelli MA, Hodge E and Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):21-31. DOI: 10.1111/cea.12327
6. Bousquet J, Fokkens W, Burney P, Durham SR, Bachert C, Akdis CA, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy*. 2008;63(7):842-853. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01715.x
7. Scarupa MD, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations. *World Allergy Organ J*. 2009;2(3):20-25. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3181990aac
8. Van Gerven L, Alpizar YA, Wouters MM, Hox V, Hauben E, Jorissen M, et al. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1332-1339. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.026
9. Gelardi M, Fiorella ML, Marasco E, Passalacqua G, Porcelli F. Blowing a nose black and blue. *Lancet*. 2009;373:780.
10. Jee HM, Kim CS, Sohn MH, et al. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in Korean children using (ISAAC) the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaires. *Pediatr Allergy Respir Dis*. 2009;19(2):165-172.
11. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): Results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J*. 2009;33(4):724-733. DOI: 10.1183/09031936.00082207
12. Canuel M, Lebel G. Epidemiology of allergic rhinitis in Quebec: From a 2008 population-based survey. *Chronic Dis Inj Can*. 2014;34(2-3):163-168.
13. G De Luna MF, Fisher G, G-De-Luna JF, Da-Silva MGC, De-Almeida PC, Chiesa D. Prevalence of rhinitis among 6 and 7-year old students in Fortaleza. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60(4):198-202. DOI: 10.1590/1806-9282.60.04.0015
14. Solange-Caussade L, Gonzalo-Valdivia C, Navarro H, Pérez E, Aquevedo A, Sánchez I. Prevalencia de síntomas de rinitis alérgica y su relación con factores de riesgo en escolares de Santiago, Chile. *Rev Med Chile*. 2006;134:456-464. DOI: 10.4067/S0034-98872006000400008
15. Chong-Neto HJ, Augusto-Rosário N, Solé D. Asthma and rhinitis in South America: How different they are from other parts of the world. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(2):62-67. DOI: 10.4168/air.2012.4.2.62
16. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candía D, Guerrero-Venegas R, Zecua-Nájera Y. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México. *Rev Alerg Mex*. 2015;62:196-201.
17. González-Díaz SN, Del Río-Navarro BE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, et al. Factors associated with allergic rhinitis and adolescents from northern of México: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase IIIB. *Allergy Asthma Proc*. 2010;4:53-62.
18. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Osorio-Escamilla RE. Validación de un cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos. *Rev Alerg Mex*. 2014;61:153-161.

19. Mancilla-Hernández E, González-Solórzano E, Medina-Ávalos A, Barnica-Alvarado R. Prevalencia de rinitis alérgica y de sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(3):243-249. DOI: 10.29262/ram.v64i3.221
20. Tatto-Cano MI, Sanín-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in school children in the city of Cuernavaca, Mexico. *Salud Publica Mex.* 1997;39(6):497-506.

Epidemiological, clinical and diagnostic characterization of children with eosinophilic gastroenteropathy. A retrospective study of three high complexity health institutions

Caracterización epidemiológica, clínica y diagnóstica de niños con gastroenteropatía eosinofílica. Estudio retrospectivo de tres instituciones de salud de alta complejidad

Luisa Holguín,¹ Carolina Gallego-Yépes,¹ Yuliana Toro,¹ Libia Susana Díez-Zuluaga,¹ José Mopan,¹ Carlos Chinchilla¹

Abstract

Background: Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) are uncommon. In Colombia there are no studies in the pediatric population.

Objective: To describe the epidemiological, clinical and diagnostic characteristics of a pediatric population with EGID.

Methods: Observational, retrospective study in children aged between 0 and 12 years, assessed in three high complexity hospitals in Medellín, Colombia, between 2010 and 2015.

Results: Out of 151 children, 74 (49%) had eosinophilic esophagitis, 35 (23.2%) had eosinophilic gastritis, 20 (13.2%), eosinophilic duodenitis, and 65 (43%) eosinophilic ileitis or colitis; 60.9% were males, and median age was 5 years; 66.9% had a history of allergic disease, and 78.8% had involvement of a single segment of the gastrointestinal tract. Main symptoms were abdominal pain and vomiting. Maximum eosinophil count per high power field (HPF) in the esophagus, stomach, duodenum, ileum and colon was 34, 21, 42, 45 and 60, respectively. Peripheral eosinophilia was more common in patients with esophageal and stomach involvement. The most sensitizing foods were egg, milk, shrimp, wheat and chicken. Proton pump inhibitors, steroids or immunosuppressants, as well as food-exclusion diets were used.

Conclusions: EGID can compromise multiple segments, and its symptoms are unspecific; multidisciplinary management is required.

Key words: Eosinophilic esophagitis; Eosinophilic gastroenteritis; Eosinophilic colitis; Food allergy

Este artículo debe citarse como: Holguín L, Gallego-Yépes C, Toro Y, Díez-Zuluaga LS, Mopan J, Chinchilla C. Caracterización epidemiológica, clínica y diagnóstica de niños con gastroenteropatía eosinofílica. Estudio retrospectivo de tres instituciones de salud de alta complejidad. Rev Alerg Mex 2018;65(2):148-159

ORCID

Luisa Holguín, 0000-0002-8781-9902; Carolina Gallego-Yépes, 0000-0002-4644-1210; Yuliana Toro, 0000-0002-7895-9479; Libia Susana Díez-Zuluaga, 0000-0002-7254-1629; José Mopan, 0000-0003-2974-0400; Carlos Chinchilla, 0000-0003-0456-5087



Resumen

Antecedentes: Los desórdenes gastrointestinales eosinofílicos son poco frecuentes. En Colombia no hay estudios en población pediátrica.

Objetivo: Describir características epidemiológicas, clínicas y diagnósticas de una población pediátrica con desórdenes gastrointestinales eosinofílicos.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo en niños entre 0 y 12 años evaluados en tres hospitales de alta complejidad de Medellín, Colombia, entre 2010 y 2015.

Resultados: De 151 niños, 74 (49 %) padecían esofagitis eosinofílica, 35 (23.2 %) gastritis eosinofílica, 20 (13.2 %) duodenitis eosinofílica y 65 (43 %) ileítis o colitis eosinofílica; 60.9 % era del sexo masculino, la mediana de edad fue de cinco años, 66.9 % tenía antecedente de enfermedad alérgica y 78.8 %, afectación de un solo segmento del tracto gastrointestinal. Los principales síntomas fueron dolor abdominal y vómito. El conteo máximo de eosinófilos por campo de alto poder en esófago, estómago, duodeno, íleon y colon fue de 34, 21, 42, 45 y 60, respectivamente. La eosinofilia periférica fue más frecuente en pacientes con afectación de esófago y estómago. Los alimentos más sensibilizantes fueron huevo, leche, camarón, trigo y pollo. Se utilizaron inhibidores de bomba de protones, esteroides o inmunosupresores y dietas de exclusión de alimentos.

Conclusiones: Los desórdenes gastrointestinales eosinofílicos pueden afectar múltiples segmentos y sus síntomas son inespecíficos, por lo que se requiere manejo multidisciplinario.

Palabras clave: Esofagitis eosinofílica; Gastroenteritis eosinofílica; Colitis eosinofílica; Alergia alimentaria

¹Universidad de Antioquía, Facultad de Medicina, Grupo de Alergología
Clínica Experimental, Medellín, Colombia

Recibido: 2018-02-12
Aceptado: 2018-04-24
DOI: 10.29262/ram.v65i2.354

Correspondencia: Luisa Holguín. luisaholguin@gmail.com

Abreviaturas y siglas

CAP, campo de alto poder
CE, colitis eosinofílica
DE, duodenitis eosinofílica
DGIE, desórdenes gastrointestinales eosinofílicos

EEO, esofagitis eosinofílica
ERGE, con enfermedad por reflujo gastroesofágico
GE, gastroenteritis eosinofílica
HNL, hiperplasia nodular linfoide

Antecedentes

Los desórdenes gastrointestinales eosinofílicos (DGIE) son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por inflamación con infiltración eosinofílica de la pared del tracto gastrointestinal.^{1,2} Se consideran enfermedades poco frecuentes y de presentación más común en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en el sexo masculino y en sujetos caucásicos.^{3,4,5,6} La incidencia y prevalencia varían entre seis y 13 casos/100 000 habitantes y entre 28 y 90 casos/100 000 habitantes, respectivamente, según la población evaluada, con un incremento

mundial en los últimos años.^{4,7} Simultáneamente se ha observado aumento en las secuelas de estas enfermedades a largo plazo.^{4,8,9,10} En México, la esofagitis eosinofílica (EEO) afecta entre 1.7 y 4 % de la población adulta con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) resistente al tratamiento convencional, sin embargo, no encontramos estudios similares en niños.¹¹

La fisiopatología de estas entidades aún es poco clara; hasta el momento, la EEO es la más conocida. Los basófilos y las células presentadoras de antígeno son activadas por la linfopoyetina tímica estromal

liberada por el epitelio esofágico, lo cual induce polarización de las células T CD4⁺ a un perfil Th2, con aumento de la producción y secreción de IL-13, que incide en la expresión de genes que codifican para proteínas relacionadas con la función de la barrera epitelial.¹² La disminución de la desmogleína-1, del complejo de diferenciación epidérmica y la filagrina produce aumento en la permeabilidad tisular; el aumento de CCL-26 y periostina promueve el reclutamiento de eosinófilos, que activados se acumulan y generan toxicidad celular, liberando factor de crecimiento transformante β , el cual estimula la fibrosis del músculo liso, ocasionando trastornos en la motilidad.¹²

La sintomatología de los DGIE es crónica, variable e inespecífica, lo que hace difícil su identificación, generando retrasos en el diagnóstico y llevando a alteración de la calidad de vida del paciente, su estado emocional y entorno social.^{13,14,15,16} Económicamente genera altos costos al sistema de salud y a los pacientes, secundarios a las múltiples pruebas que se utilizan para la aproximación diagnóstica, el seguimiento estrecho que requieren y el tratamiento de las secuelas.^{17,18}

Debido a que este grupo de enfermedades fue descrito hace aproximadamente dos décadas,¹⁹ aún no se conoce del todo su comportamiento y curso natural, incluso los datos epidemiológicos son limitados, lo que ha provocado la falta de estandarización del abordaje diagnóstico y terapéutico que prevenga el desarrollo de las secuelas a largo plazo.^{20,21,22}

En México hay gran variabilidad e independencia en la toma de decisiones en el manejo de estos desórdenes por parte del personal de salud y los médicos tratantes. Es probable que con frecuencia no se cumplan las recomendaciones de los consensos internacionales en cuanto al diagnóstico y seguimiento, lo cual puede atribuirse a la falta de descripción clínica que permita extrapolar las recomendaciones a la población mexicana. El objetivo del estudio fue determinar las características epidemiológicas, clínicas y diagnósticas de pacientes pediátricos con DGIE, en tres centros de referencia de la ciudad de Medellín, Colombia.

Métodos

Estudio de cohorte retrospectivo descriptivo, realizado de 2010 a 2015, en el cual se incluyeron los registros de las historias clínicas de niños entre cero y 12

años evaluados por los servicios de alergología clínica o gastroenterología pediátrica de tres instituciones de alta complejidad de Medellín (Hospital Pablo Tobón Uribe, Hospital Universitario San Vicente Fundación, IPS de la Universidad de Antioquia), con diagnóstico de esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, duodenitis eosinofílica, ileítis eosinofílica o colitis eosinofílica confirmado histológicamente (inflamación con predominio de infiltrado eosinofílico), con base en endoscopia digestiva superior o colonoscopia y con conteo normal de eosinófilos del tracto gastrointestinal conforme al reporte de Debrosse *et al.*²³

De cada paciente se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, peso y zona de residencia, dolor abdominal, gasto fecal, aspecto de las deposiciones, estado nutricional según la Organización Mundial de la Salud, vómito, rechazo alimentario, ataramiento, irritabilidad o disfagia. Adicionalmente se documentaron antecedentes de enfermedades atópicas, reumatológicas o hematológicas, vasculitis, síndrome de intestino corto, parasitosis intestinal o trasplante de órgano sólido.

Datos endoscópicos e histológicos

Las características endoscópicas recolectadas en cada paciente fueron la presencia o ausencia de estrías longitudinales, traquealización del esófago, exudados blancos, estenosis, friabilidad, palidez, úlceras y pseudopólipos. Del reporte histológico se tomó el conteo de eosinófilos por CAP, la presencia de microabscesos eosinofílicos, hiperplasia de membrana basal, hiperplasia nodular linfoide (HNL) y el número de biopsias realizadas por segmento. También se recolectó información acerca de la positividad de las pruebas cutáneas con alimentos y aeroalérgenos, pruebas serológicas (IgE específica) para alérgenos alimentarios y medición de IgE total. Se documentó el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), dietas de restricción, esteroides deglutidos o sistémicos, inmunosupresores y agentes biológicos.

Análisis estadístico

Para describir los aspectos sociodemográficos, antropométricos, antecedentes personales de enfermedades atópicas y no atópicas se utilizaron frecuencias absolutas, relativas e indicadores de resumen como los cuartiles, valor mínimo y valor máximo. Para la caracterización de los conteos máximos de eosinófilos

se aplicaron medidas de resumen como media aritmética, desviación estándar, cuartiles, valor mínimo y valor máximo. Para la relación entre las características clínicas y endoscópicas, según segmentos comprometidos (esófago, estómago, duodeno y colon), se aplicó prueba de chi cuadrado de independencia; se estableció el criterio de normalidad del gasto fecal, número de endoscopias y número de biopsias por segmento, mediante prueba Shapiro-Wilk; con base en esta se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para la diferencia de los segmentos comprometidos. Para caracterizar los recursos diagnósticos (punción cutánea, IgE específica y total, parche atópico de alimentos) y el tratamiento se utilizaron frecuencias absolutas y relativas; para la relación entre el grado de eosinofilia y cada segmento comprometido se empleó chi cuadrado de independencia. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El procesamiento y análisis de los datos se realizó con los programas RStudio versión 1.0.136 y SPSS versión 23.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por los comités de ética e investigaciones clínicas de la Universidad de Antioquia y de cada institución de salud participante, de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Resultados

De 151 pacientes incluidos, 92 (60.9 %) fue del sexo femenino; la mediana de edad fue de cinco años y 72.2 % vivía en zona urbana. Respecto al estado nutricional, se obtuvo información de 145 pacientes, de los cuales 70.3 % estaba en rango de normalidad para su edad según la Organización Mundial de la Salud y 21.4 % en rango de desnutrición o riesgo de padecerla. El 66.9 % de los pacientes padecía alguna enfermedad atópica; la rinitis alérgica fue la más frecuente (52.3 %). Todas las características sociodemográficas, antropométricas y antecedentes personales se resumen en el Cuadro 1.

De los 151 niños con DGIE, 74 (49 %) tenían afectación de esófago, 35 (23.2 %) de estómago, 20 (13.2 %) de duodeno y 65 (43 %) de colon; 32 pacientes (21.2 %) tuvieron afectación de dos o más segmentos del tracto gastrointestinal.

Los pacientes con EEO presentaban principalmente síntomas de dolor abdominal y vómito (83.8

Cuadro 1. Características sociodemográficas y antropométricas de niños con desórdenes gastrointestinales eosinofílicos

	Mediana	Rango intercuatílico
Edad (años)	5	3-10
	n	%
Sexo		
Masculino	92	60.9
Femenino	59	39.1
Residencia		
Zona urbana	109	72.2
Zona rural	42	27.8
Estado nutricional (n = 145)		
Sobrepeso/obesidad	12	8.3
Normal	102	70.3
Desnutrición o riesgo	31	21.4
Antecedentes de enfermedades atópicas		
Rinitis	79	52.3
Asma	59	39.1
Conjuntivitis	37	24.5
Dermatitis atópica	26	17.2
Alergia a medicamentos	16	10.6
Antecedentes de enfermedades no atópicas		
Acidosis tubular renal	8	5.3
Parasitosis intestinal	5	3.3
Enfermedades hematológicas	3	2.0
Enfermedades reumatológicas	2	1.3
Intestino corto	1	0.7
Trasplante de órgano sólido	1	0.7
Vasculitis	0	0
	Mediana	Percentil 25; percentil 75
Aspectos antropométricos		
Peso en kg (n = 118)	20.25	13.92; 32.07
Talla en cm (n = 142)	114	93.75; 134.65

y 60.8 %), el rechazo alimentario se presentó en 18.9 % de los pacientes. Los síntomas de disfunción esofágica como la ingesta lenta de alimentos, la disfagia y el atoramiento se presentaron en 27, 17.6 y 14.9 % de los pacientes, respectivamente, con frecuencias más altas en comparación con quienes tuvieron afectación en los demás segmentos, sin alcanzar significación estadística.

Más de la mitad de los pacientes con EEO manifestó deposiciones de características normales; 72.5 % de los pacientes tenía estado nutricional normal. En cuanto a los hallazgos endoscópicos macroscópicos se describieron estrías longitudinales (23 %), traquealización del esófago (9.5 %), úlceras (9.5 %) y exudados blancos (14.9 %). Un paciente presentó estenosis esofágica, por la que requirió dilataciones endoscópicas. La mediana del número de biopsias por segmento esofágico fue de dos. La media del conteo de eosinófilos por campo de alto poder (CAP) en esófago fue de 43.28 ± 28.73 ; un paciente tuvo conteo de 10 eosinófilos por CAP y a pesar de no cumplir con el conteo mínimo de 15, según Debrosse, se consideró positivo por inflamación eosinofílica, polvo eosinofílico y microabscesos eosinofílicos.

Entre los pacientes con gastroenteritis eosinofílica (GE) o duodenitis eosinofílica (DE), los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal, vómito, rechazo alimentario e ingesta lenta de alimentos; 18.8 % de los pacientes en ambos grupos reportó deposiciones líquidas con sangre. De los 35 pacientes con GE, seis (17.1 %) presentaron estrías longitudinales en la endoscopia, mientras que solo se encontró en un paciente con DE. Los exudados blancos y las úlceras se observaron en 11.4 % y en 17.1 % de los pacientes con GE, respectivamente. En estómago y duodeno, la media del conteo de eosinófilos por CAP fue de 24.37 ± 13.35 y 47 ± 19.46 , respectivamente. La mediana del número de biopsias por segmento comprometido fue mayor en duodeno (3.5), sin alcanzar diferencia significativa respecto a los demás segmentos del tracto gastrointestinal.

De los 65 pacientes con ileítis o colitis eosinofílica (CE), 86.2 % manifestó dolor abdominal y 36.9 % vómito, este último significativamente menos frecuente en comparación con compromiso de los segmentos del tracto gastrointestinal superior ($p = 0.0189$). Otros síntomas menos frecuentes fueron la ingesta lenta de alimentos ($p = 0.0032$) y las deposiciones

de características normales ($p < 0.0001$), siendo las de consistencia blanda y líquida (con o sin sangre) más frecuentes en los pacientes con afectación de íleon y colon. La presencia de HNL fue reportada más comúnmente en estos pacientes, con diferencia estadísticamente significativa respecto a los registros en las biopsias de los demás segmentos ($p = 0.0022$). La media del conteo de eosinófilos por CAP en íleon y colon varió de 52.15 ± 17.54 a 69.57 ± 21.57 , según la sección afectada, con una mediana entre 45 y 60 eosinófilos por CAP (Cuadros 2 y 3).

La eosinofilia en sangre periférica se presentó en 39 % de los pacientes ($n = 80$) y fue significativamente más frecuente en los pacientes con compromiso del esófago y estómago, comparados con los pacientes con compromiso de duodeno y colon (62.8 y 52.4 % *versus* 11.1 y 28 %; $p = 0.0027$). La mayoría de los pacientes con eosinofilia estaban clasificados en el rango de eosinofilia leve (Cuadro 4).

Estudios alérgicos

Del total de pacientes, a 43 se les realizó punción cutánea de aeroalérgenos; se observó sensibilización más frecuente a ácaros del polvo, epitelios de mascotas (perro y gato) e insectos. Algunos pacientes estaban sensibilizados a dos o más aeroalérgenos.

El alimento más frecuentemente encontrado en las diferentes pruebas alérgicas fue el huevo, con una frecuencia de sensibilización de 41.2 y 14.4 %, dependiendo de la prueba realizada (IgE específica o punción cutánea, respectivamente), seguido de la leche (35.5 y 14.6 %, respectivamente).

En 33 casos se realizó medición de IgE total, con una mediana de 579 UI/L (mínimo de 1.0 y máximo de 4296.1).

Para el tratamiento de la EEO, 62 (84 %) pacientes recibieron IBP durante al menos ocho semanas, 42 (57 %) realizaron dieta de restricción de al menos un alimento (principalmente leche), en 42 (57 %) se prescribieron esteroides deglutidos (fluticasona o budesonida) y a 17 (23 %) se les indicó dieta de exclusión de los seis alimentos más alérgicos (leche, huevo, trigo, soya, frutos secos y mariscos/pescados). De los 35 pacientes que presentaron GE, 29 (83 %) recibieron IBP, 23 (66 %) realizaron dieta de restricción de al menos un alimento y en 11 (31.4 %) se prescribieron esteroides sistémicos. De los pacientes con DE, 19 (95 %) recibieron IBP, 15 (75 %) realizaron dieta de restricción y cinco (25 %) necesitaron dieta elemental exclusiva.

Cuadro 2. Hallazgos clínicos y endoscópicos según afecciones en los distintos segmentos del tracto gastrointestinal									
	Esofagitis 74 (49.0 %)		Gastritis 35 (23.2 %)		Duodenitis 20 (13.2 %)		Ileítis/colitis 65 (43.0 %)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Dolor abdominal	62	83.8	27	77.1	17	85	56	86.2	0.7001
Deposiciones									
Normal	31	55.4	14	43.8	11	68.8	10	16.7	< 0.0001
Blanda	6	10.7	3	9.4	0	0	12	20	0.1279
Líquida sin sangre	5	8.9	3	9.4	1	6.2	17	28.3	0.0111
Líquida con sangre	2	3.6	6	18.8	3	18.8	12	20	0.0522
Dura	12	21.4	6	18.8	1	6.2	9	15	0.5074
Sin Información	18		3		4		5		
Estado nutricional*									
Sobrepeso/obesidad	6	8.7	3	8.6	1	5.3	9	13.8	0.6375
Normal	50	72.5	25	71.4	14	73.7	42	64.6	0.7415
Desnutrición o riesgo	13	18.8	7	20.0	4	21.1	14	21.5	0.9834
Sin información	5		0		1		0		
Vómito	45	60.8	22	62.9	11	55	24	36.9	0.0189
Rechazo a alimentos	14	18.9	7	20.0	4	20	10	15.4	0.9219
Atoramiento	11	14.9	5	14.3	1	5	3	4.6	0.1587
Irritabilidad	4	5.4	1	2.9	2	10	7	10.8	0.4217
Ingesta lenta	20	27.0	4	11.4	4	20	3	4.6	0.0032
Disfagia	13	17.6	4	11.4	2	10	4	6.2	0.2222
Estrías longitud	17	23.0	6	17.1	1	5	4	6.2	0.0223
Traquealización	7	9.5	2	5.7	0	0	0	0	0.0429
Exudados blancos	11	14.9	4	11.4	0	0	5	7.7	0.2119
Estenosis	1	1.4	1	2.9	1	5	1	1.5	0.7456
Friabilidad	5	6.8	4	11.4	2	10	5	7.7	0.8566
Palidez	3	4.1	1	2.9	0	0	1	1.5	0.6776
Úlceras	7	9.5	6	17.1	2	10	6	9.2	0.6249
Hiperplasia nodular linfoide	16	21.6	11	31.4	7	35	34	52.3	0.0022
Pseudopólipos	1	1.4	2	5.7	1	5	4	6.2	0.5052
Microabscesos	11	14.9	5	14.3	3	15	6	9.2	0.7541
Hiperplasia membrana basal	7	9.5	2	5.7	3	15	2	3.1	0.2467
	Mediana	Mín.; Máx.	Mediana	Mín.; Máx.	Mediana	Mín.; Máx.	Mediana	Mín.; Máx.	
Biopsias por segmento	2 (n = 12)	1; 3	2 (n = 9)	1; 3	3.5 (n = 2)	3; 4	2 (n = 6)	1; 4	0.1679
Número de endoscopias	2	1; 7	3	1; 7	2.5	1; 7	2	1; 14	0.1946
Gasto fecal	1 (n = 49)	0.14; 5	1 (n = 28)	0.14; 4	1 (n = 14)	0.3; 6	2 (n = 54)	0.14; 39	0.0002

*Según clasificación nutricional de la Organización Mundial de la Salud

Para el tratamiento de la ileítis o CE, 51 (78 %) pacientes realizaron dieta de restricción, en 13 (20 %) se prescribieron esteroides sistémicos y en cuatro (6 %), inmunosupresores sistémicos.

La información detallada sobre el tratamiento según el segmento del tracto gastrointestinal afectado se muestra en el Cuadro 5.

Discusión

El objetivo en la investigación fue describir una cohorte de pacientes pediátricos con DGIE representativa de la ciudad de Medellín, Colombia. Al momento de este reporte no encontramos estudios de pacientes pediátricos con afectación de algún segmento del tracto gastrointestinal, si bien algunos evaluaban pacientes similares con EEO o GE.^{1,6,18}

Las características sociodemográficas de los pacientes con DGIE de nuestro estudio fueron similares a las identificadas por otros autores:^{1,6,18,24,25} es

más común en hombres y en pacientes que viven en zona urbana. La mediana de edad de la población fue de cinco años, ligeramente inferior a la de otras cohortes similares;^{1,6,18,24,25} se consideró que pudiera deberse al rango de edad seleccionado en el presente estudio. No se demostró impacto nutricional importante en la mayoría de los pacientes, similar a las observaciones de Brasilero en individuos menores de 18 años con EEO,⁶ sin embargo, el porcentaje de pacientes con desnutrición o riesgo de desnutrición fue superior en la población (21.4 *versus* 5.7 %), lo que pudiera explicarse debido a que en este estudio se incluyeron pacientes con afectación de otros segmentos además del esófago, en los cuales tiene lugar la absorción de nutrientes de la dieta.

En análisis previos de pacientes con DGIE^{24,26,27} se ha reportado una prevalencia aumentada de enfermedades atópicas, principalmente de asma alérgica; nosotros identificamos que la rinitis alérgica fue la más prevalente (52.3 %). Como posible causa de eosinofilia del tracto gastrointestinal se identificó la parasitosis intestinal; dadas las condiciones socioeconómicas de Colombia, se esperaba una prevalencia superior de esta patología, la cual solo se encontró en cinco casos (3.3 %).²⁸

El esófago fue la sección del tracto gastrointestinal más afectada (49 %), seguida por íleon y colon (43 %). La mayoría de las manifestaciones clínicas de los DGIE fue de naturaleza inespecífica, que se evidencia en la leve variación según el segmento, lo cual pudiera explicarse porque 21.2 % de los pacientes presentó afección de múltiples segmentos del tracto gastrointestinal. El dolor abdominal fue el síntoma más frecuente, independientemente del segmento, pero las deposiciones de consistencia blanda y líquida fueron más frecuentes en la CE y la ingesta lenta de alimentos fue más frecuente en EEO. El vómito fue menos frecuente en la CE.

En pacientes pediátricos con EEO, Homan *et al.*²⁵ encontraron estrías longitudinales en 48 % de los exámenes endoscópicos, exudados blanquecinos en 24 % y traquealización en 16 %; en la presente población con EEO se reportaron menos estos hallazgos (23, 14.9 y 9.5 %, respectivamente). La mediana de eosinófilos por CAP fue de 34 (intervalo de 10 a 150), similar al estudio anterior en el que se reportó una mediana de 40 eosinófilos por CAP.

En cuanto a los conteos de eosinófilos en estómago y duodeno no se registró estandarización res-

Cuadro 3. Conteo máximo de eosinófilos según el segmento del tracto gastrointestinal

	Media ± DE	Me-diana	Mín.	Máx.
Esófago (n = 74)	43.28 ± 28.73	34	10	150
Estómago (n = 35)	24.37 ± 13.35	21	8	50
Duodeno (n = 20)	47 ± 19.46	42	25	100
Íleon (n = 27)	54.90 ± 23.18	45	30	102
Ciego (n = 33)	68.55 ± 20.41	60	48	139
Colon ascendente (n = 28)	69.57 ± 21.57	60	50	139
Colon transversal (n = 35)	57.69 ± 17.63	55	40	101
Colon descendente (n = 36)	57.72 ± 15.65	58.50	38	100
Recto (n = 40)	52.15 ± 17.54	48	30	100

Cuadro 4. Relación entre el grado de eosinofilia según el segmento del tracto gastrointestinal comprometido

Eosinofilia*	Esofagitis (n = 35)		Gastritis (n = 21)		Duodenitis (n = 9)		Ileitis/colitis (n = 43)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Normal (< 500/mm ³)	13	37.1	10	47.6	8	88.9	31	72.1	0.0027
Leve (500-1500/mm ³)	18	51.4	10	47.6	1	11.1	10	23.3	0.0166
Moderada/grave (> 1500/mm ³)	4	11.4	1	4.8	0	0.0	2	4.7	0.5053

pecto al valor mínimo para considerar la presencia de la patología en las diferentes publicaciones; Reed *et al.*,¹⁸ quienes incluyeron niños y adultos con GE, consideraron un valor de 20 eosinófilos por CAP en estómago o duodeno para la inclusión de los pacientes; Busoni *et al.*¹ incluyeron solo pacientes pediátricos; Collins²⁹ consideró un valor diagnóstico ≥ 30 eosinófilos por CAP en estómago y 52 eosinófilos por CAP en lámina propia de duodeno; de igual forma, consideró como valor de referencia para íleon 56 eosinófilos por CAP. Nos basamos en los valores

mínimos de eosinófilos determinados por Debrosse *et al.*²³ para la confirmación del diagnóstico, a partir de los cuales encontramos una mediana de 21 eosinófilos por CAP en estómago y en duodeno una mediana de 42. En íleon se calculó una mediana de 45 eosinófilos por CAP.

En colon, el valor mínimo de eosinófilos por CAP fue de 30 a 50, dependiendo de la sección evaluada. No existe consenso sobre el conteo mínimo de eosinófilos por CAP en colon para hacer el diagnóstico de CE, sin embargo, algunos grupos reco-

Cuadro 5. Tratamiento según el segmento del tracto gastrointestinal comprometido

	Esofagitis (n = 74)		Gastritis (n = 35)		Duodenitis (n = 20)		Ileitis/colitis (n = 65)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
IBP	62	83.8	29	82.9	19	95.0	N/A		0.4079
Tipo de dieta									
Restricción [†]	42	56.8	23	65.7	15	75.0	51	78.5	0.0456
Seis alimentos ^{**}	17	23.0	10	28.6	3	15.0	16	24.6	0.7173
Dirigida [‡]	14	18.9	6	17.1	4	20.0	13	20.0	0.9870
Elemental [§]	10	13.5	9	25.7	5	25.0	20	30.8	0.1003
Esteroides									
Deglutidos ^{**}	42	56.8	N/A		N/A		N/A		—
Sistémicos	10	13.7*	11	31.4	6	30.0	13	20.0	0.1278
Inmunosupresores	1	1.4	0	0.0	0	0.0	4	6.2	0.1582

[†]Dieta de restricción de al menos un alimento, no guiada por pruebas alérgicas.

^{**}Dieta de los seis alimentos más alergénicos: leche, huevo, trigo, soya, frutos secos y mariscos/pescados

[‡]Dieta dirigida por el resultado de las pruebas alérgicas

[§]Dieta elemental exclusiva con fórmula oligomérica (basada en aminoácidos simples)

^{**}Esteroides deglutidos: fluticasona inhalada deglutida o budesonida en solución viscosa

^{*}n = 73, N/A = no aplica

miendan tomar un valor mínimo de 20 eosinófilos por CAP en cualquier sección del colon.^{2,29,30,31} La HNL estuvo presente en 52.3 % de los pacientes con afección del colon. Iacono *et al.*³² evaluaron 245 niños sometidos a colonoscopia por diferentes indicaciones, con la finalidad de determinar la frecuencia y el significado clínico de la HNL; registraron una frecuencia de HNL en 30 % de los pacientes, de los cuales 71 % tuvo como único hallazgo la HNL y de este subgrupo específico 83 % presentó alergia alimentaria; concluyeron que la HNL es un hallazgo común en los niños sometidos a colonoscopia y que pudiera estar asociada con hipersensibilidad retardada a alimentos. Si bien es cierto que no es un criterio diagnóstico específico de CE, consideramos que puede servir de apoyo.

Entre 40 y 50 % de los pacientes con EEo y hasta 80 % de los pacientes con GE puede tener eosinofilia periférica, por lo que en algunos casos (> 1500 eosinófilos/mm³) es necesario descartar síndrome hipereosinofílico,^{9,33} datos concordantes con los resultados de este estudio: la eosinofilia periférica fue más frecuente en los casos con compromiso del tracto digestivo superior.

En todos los pacientes con DGIE, la sensibilización a aeroalérgenos fue más frecuente que a los trofoalérgenos, independientemente de la prueba utilizada (punción cutánea o IgE específica). No hubo realización protocolizada de pruebas alérgicas para determinar la sensibilización alérgica en ninguna patología, sino que eran efectuadas según cada caso clínico, predominantemente en los primeros años de selección de los pacientes; a medida que en el estudio ingresaron pacientes, aumentó el cumplimiento de los consensos internacionales para el diagnóstico clínico y alérgico de los DGIE. El perfil de sensibilización a aeroalérgenos fue similar al descrito por Sánchez *et al.*³⁴ en una población con enfermedades alérgicas multisistémicas y por Rodrigues Mariano de Almeida Rezende *et al.*⁶ en pacientes con EEo. El huevo fue el principal alimento sensibilizante seguido por la leche y aunque se desconoce la relevancia clínica, se percibió mejoría clínica de los pacientes sensibilizados que evitaban el huevo y la leche. En otras cohortes y series de casos de pacientes con DGIE se han descrito la leche y el huevo como principales alimentos sensibilizantes.^{6,24,25}

Según las guías de manejo de EEo en niños, de la Sociedad Europea de Gastroenterología, He-

patología y Nutrición Pediátrica,³⁵ inicialmente se debe realizar tratamiento secuencial con IBP durante ocho semanas, seguido de dieta de restricción (la cual puede ser empírica o guiada por pruebas alérgicas), esteroides deglutidos, dieta de evitación de los seis alimentos más alérgicos, dieta elemental y, para los casos más graves, esteroides sistémicos. En nuestra población se apreció que el tratamiento recibido por los pacientes con EEo estuvo de acuerdo con estas recomendaciones; 83.8 % recibió IBP y en 56.8 % se llevó dieta de restricción.

Para GE no existen ensayos clínicos aleatorizados o estudios controlados con placebo en relación con el tratamiento. Gupta *et al.*³⁶ recomiendan tratamiento escalonado con dieta de restricción, esteroides sistémicos y dieta elemental. Una gran proporción de los pacientes con compromiso de estómago y duodeno recibió IBP (82.9 y 95 %, respectivamente), 30 % requirió esteroides sistémicos por cursos cortos y 25 %, dieta elemental. En la actualidad no existen consensos para el tratamiento de la CE; la dieta de restricción de leche y la dieta elemental son las medidas terapéuticas con mayor evidencia, principalmente en niños con proctitis.¹⁶ Los esteroides sistémicos también han sido utilizados en el tratamiento, con regímenes similares a los utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal, aunque la evidencia se ha basado en reportes de casos.³⁷ En esta población se utilizó la dieta de restricción en 78.5 % de los casos y la elemental en 30.8 %; 20 % recibió esteroides sistémicos.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, la naturaleza retrospectiva conlleva un sesgo de recuerdo de los datos; en pocos pacientes se obtuvo información sobre el nivel socioeconómico y educativo de los padres, por lo que no fue posible evaluar dichas variables; tampoco fue posible recabar el estado de la mucosa en todos los pacientes, debido a que en muchos solo se realizó endoscopia de tracto digestivo superior o inferior. Además, aunque el estudio fue multicéntrico, existió potencial sesgo de selección, ya que los centros participantes son instituciones de alta complejidad, si bien una proporción importante de la población afectada con estas patologías en Medellín y municipios aledaños es evaluada en estas instituciones.

Al momento de la selección de los pacientes, varios niños fueron diagnosticados con algún DGIE, sin cumplir estrictamente los criterios histológicos

requeridos, lo que disminuyó considerablemente el número de pacientes incluidos. Al momento de este informe no identificamos estudios similares que analizaran el compromiso de cualquier segmento del tracto gastrointestinal y al comparar con otras cohortes que evalúan segmentos individuales, estas no superaron el tamaño de nuestra muestra.

En numerosos pacientes el tratamiento incluyó dietas empíricas de restricción de diversos alimentos; la dieta dirigida por pruebas alergológicas podría disminuir el impacto sobre el estado nutricional de los pacientes.

Conclusiones

Los DGIE se presentan con síntomas gastrointestinales inespecíficos, independientemente del segmento afectado, y 21.2 % puede manifestar compromiso de múltiples segmentos, por lo tanto, se requiere evaluación endoscópica, histológica y alergológica

completa. En los últimos años se ha incrementado el conocimiento acerca de la enfermedad por parte de gastroenterología pediátrica y alergología clínica, con lo cual la tendencia es que el tratamiento se apege a las recomendaciones de los consensos internacionales en un mayor número de pacientes. Por último, los niños con DGIE requieren manejo multidisciplinario, estudios alergológicos y endoscópicos seriados, además de cambio en los hábitos alimentarios, lo que genera alta carga económica para los sistemas de salud y las familias.

Agradecimientos

Especialmente a Víctor Calvo Betancur, maestro en epidemiología. A los servicios de gastroenterología pediátrica y alergología clínica del Hospital Universitario San Vicente Fundación, del Hospital Pablo Tobón Uribe, y de Alergología Clínica de la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. Busoni VB, Lifschitz C, Christiansen S, G de Davila MT, Orsi M. Eosinophilic gastroenteropathy: a pediatric series. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(1):68-73. DOI: 10.1590/S0325-00752011000100019
2. Anuradha C, Mittal R, Yacob M, Manipadam MT, Kurian S, Eapen A. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: imaging features. 2012;18(2):183-188. DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.4490-11.1
3. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1342-1363. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.017
4. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):201-218. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.002
5. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, Maydonovitch CL, Wong RKH. Race may play a role in the clinical presentation of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(8):1263. DOI: 10.1038/ajg.2012.176
6. Rezende ER, Barros CP, Ynoue LH, Santos AT, Pinto RM, Segundo GR. Clinical characteristics and sensitivity to food and inhalants among children with eosinophilic esophagitis. *BMC Res Notes.* 2014;7:47. DOI: 10.1186/1756-0500-7-47
7. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, deBruyn JCC. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):72-80. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318291fee2
8. Liacouras C a., Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3-20. DOI:10.1016/j.jaci.2011.02.040
9. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: A 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1349-1350. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.013
10. Arias Á, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(2):208-212. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835a4c95
11. García-Compeán D, González-González JA, Marrufo-García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez G, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011;43(3):204-208.

- DOI: 10.1016/j.dld.2010.08.002
12. Davis BP, Rothenberg ME. Mechanisms of disease of eosinophilic esophagitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2016;11(1):365-393. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044241
 13. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg A, Greenler A, Abonia JP, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric Eosinophilic Esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(1):126. DOI: 10.1186/1471-230X-11-126
 14. Rodrigues M, D'Amico MF, Patiño FRA, Barbieri D, Damião AOMC, Sipahi AM. Clinical manifestations, treatment, and outcomes of children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr (Rio J).* 2014;89(2):197-203. DOI: 10.1016/j.jpmed.2013.03.001
 15. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: Similarities and differences. *Allergy.* 2012;67(4):477-490. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02787.x
 16. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: An update on pathophysiology and treatment. *Br Med Bull.* 2011;100:59-72. DOI: 10.1093/bmb/ldr045
 17. Jensens ET, Kappelman MD, Martin CF, Dellon ES. Health care utilization, costs, and the burden of disease related to eosinophilic esophagitis in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):626-632. DOI: 10.1038/ajg.2014.316
 18. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis.* 2015;47(3):197-201. DOI:10.1016/j.dld.2014.11.009
 19. Hirano I. 2015 David Y. Graham lecture: The first two decades of eosinophilic esophagitis. From acid reflux to food allergy. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(6):770-776. DOI: 10.1038/ajg.2016.136
 20. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: A follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1660-1669. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.09.024
 21. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1230-1236. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.015
 22. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs.* 2002;4(9):563-570.
 23. DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol.* 2006;9(3):210-218. DOI: 10.2350/11-05-0130.1
 24. Gómez-Torrijos E, Sánchez-Miranda P, Donado-Palencia P, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sánchez, Méndez-Díaz Y, et al. Eosinophilic esophagitis: Demographic, clinical, endoscopic, histological and allergological characteristics in children and teenagers in a region of central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(2):104-110. DOI: 10.18176/jiaci.0112.
 25. Homan M, Blagus R, Jeverica AK, Orel R. Pediatric eosinophilic esophagitis in Slovenia: Data from a retrospective epidemiological study 2005-2012. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(3):313-318. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000797
 26. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004;351(9):940-941. DOI: 10.1056/NEJM200408263510924
 27. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy.* 2016;71(5):611-620. DOI: 10.1111/all.12846
 28. Botero CA, Cálada GA, Cardona EA, Correa DH, Gonzalez CM. Epidemiología de las helmintiasis intestinales en una zona rural de Antioquia, Colombia. *Med UPB.* 1984;3(1):66-78.
 29. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):257-268. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.007

30. Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):317-327. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.013
31. Lemale J, Dainese L, Tounian P. Les gastro-entéro-colites à éosinophiles chez l'enfant: des maladies de plus en plus fréquentes. *Arch Pediatr.* 2015;22(7):769-777. DOI: 10.1016/j.arcped.2015.04.005.
32. Iacono G, Ravelli A, Di-Prima L, Scalici C, Bolognini S, Chiappa S, et al. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: Relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):361-366. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.010
33. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):679-692. DOI: 10.1038/ajg.2013.71
34. Sánchez-Caraballo J, Diez-Zuluaga S, Cardona-Villa R. Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. *Rev Alerg Mex.* 2012;59(3):139-147.
35. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):107-118. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1
36. Gupta N, Aggarwal A, Gupta R, Sule S, Wolf DC. The management of eosinophilic gastroenteritis. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(11):1309-1314. DOI: 10.3109/00365521.2015.1049655
37. Hua S, Cook D, Walker MM, Talley NJ. Pharmacological treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(9):1195-1209. DOI: 10.1080/17512433.2016.1190268

Sleep and immune system

Sueño y sistema inmune

María Guadalupe Rico-Rosillo,¹ Gloria Bertha Vega-Robledo¹

Abstract

Sleep is a process that occupies one third part of the life of the human being, and it is essential in order for the individual to be able to maintain body homeostasis. It emerges as an important regulator of the immune system since, during sleep, the necessary functions to maintain its balance are carried out. On the other hand, decreased sleep has deleterious effects that alter the metabolism and produce an increase in the secretion of C-reactive protein, interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor (TNF). These cytokines activate NF- κ B; therefore, sleep disturbance can be a risk factor for the development of chronic inflammatory and metabolic diseases. Pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6 and TNF increase non-rapid eye movement sleep, whereas anti-inflammatory cytokines such as IL-4 and IL-10 decrease it. Sleep can modify the immune system function by inducing changes in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system. In turn, the circadian rhythm of hormones such as cortisol and adrenaline, which have a nocturnal decrease, favors different activities of the immune system. The purpose of the present review is to address different aspects of sleep and their relationship with the immune system.

Key words: Sleep; Sleep deprivation; Cytokines; Immune system; Inflammation

Este artículo debe citarse como: Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. Sueño y sistema inmune. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):160-170

ORCID

María Guadalupe Rico-Rosillo, ORCID: 0000-0002-3117-1617; Gloria Bertha Vega-Robledo, ORCID: 0000-0002-5816-1910

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

Correspondencia: María Guadalupe Rico-Rosillo.
griCOR12@yahoo.com.mx

Recibido: 2018-02-22
Aceptado: 2018-02-27
DOI: 10.29262/ram.v65i2.359



Resumen

El sueño es un proceso que ocupa la tercera parte de la vida del ser humano y resulta imprescindible para que el individuo mantenga la homeostasis del organismo. Emerge como un regulador importante del sistema inmune, ya que durante el sueño se llevan a cabo las funciones necesarias para mantener su equilibrio. Por otro lado, la reducción de sueño tiene efectos adversos que alteran el metabolismo y produce incremento en la secreción de la proteína C reactiva, interleucina (IL)-6 y factor de necrosis tumoral (TNF). Estas citocinas activan a NF- κ B, por lo que la alteración en el sueño puede ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedades inflamatorias crónicas y metabólicas. Las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF aumentan el sueño de movimientos oculares no rápidos y las antiinflamatorias como IL-4 e IL-10 lo disminuyen. El sueño puede modificar la función del sistema inmune induciendo cambios en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y el sistema nervioso simpático. A su vez, el ritmo circadiano de hormonas como el cortisol y la adrenalina, que descienden en la noche, favorece diferentes actividades del sistema inmune. El objetivo de la presente revisión es abordar diversos aspectos del sueño y su relación con el sistema inmune.

Palabras clave: Sueño; Privación del sueño; Citocinas; Sistema inmune; Inflamación

Abreviaturas y siglas

FGF, factor de crecimiento de fibroblastos
GH, hormona del crecimiento
HPA, hipotálamo-pituitario-adrenal
IL, interleucina
LIF, factor inhibidor de leucemia
MHC, major histocompatibility complex
MIG, monoquina inducida por IFN- γ
MIP-2, proteína inflamatoria de macrófagos-2
MOR, sueño de movimientos oculares rápidos

NO MOR, sueño de movimientos oculares no rápidos
NT, natural killer
PCR, proteína C reactiva
PDGF-bb, factor de crecimiento derivado de plaquetas-bb
ROS, reactive oxygen species
SNS, sistema nervioso simpático
SWS, sueño de onda lenta
TNF, factor de necrosis tumoral
VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular

Introducción

El sueño es un proceso fisiológico asociado con periodicidad circadiana, durante el cual la conciencia, la respuesta a estímulos y la tasa metabólica se reducen.

Numerosas actividades disminuyen, mientras que otras se consolidan, como se ha señalado para la respuesta inmune y la memoria.¹

Durante el sueño hay restablecimiento de energía, eliminación de radicales libres, regulación endocrina y de la actividad eléctrica cortical, consolidación de la memoria y redistribución celular con aumento y activación de linfocitos T en nódulos linfáticos.

La privación, disminución o fragmentación del sueño producen alteraciones neuroinmunoendocrinas.

Sistema inmune

El sistema inmunitario contribuye a mantener la integridad del individuo eliminando elementos extraños o agentes infecciosos. Esta función la realiza mediante dos tipos de respuesta, la innata y la adaptativa.

Inmunidad innata

Constituye la primera línea de defensa del organismo contra el daño a tejidos e infecciones microbianas.² En ella participan varios tipos de barreras: meca-

nismos como la fiebre y la tos, barreras anatómicas —que incluyen diversas estructuras y numerosas células como neutrófilos, macrófagos, natural killer (NK), dendríticas, endoteliales, epiteliales, etcétera— y barreras químicas y fisiológicas, que incluyen moléculas como lisozima, defensinas, complemento, proteína C reactiva.

La activación de estas células deriva en una cascada de procesos inflamatorios que ayudan a contener una infección y a promover la curación, recuperación y regreso a la homeostasis.²

Inmunidad adaptativa

En ella, los linfocitos T o B responden a estímulos inflamatorios, citocinas y principalmente a la presentación de antígenos, como consecuencia se activan, proliferan y se diferencian. Esta respuesta es regulada por numerosas citocinas, entre otras, proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF), activadoras (IL-2, IFN- γ) y antiinflamatorias (IL-10, factor de crecimiento transformante beta).

Citocinas

Ambos tipos de respuesta inmune, innata y adquirida, requieren una red de moléculas de señalización denominadas citocinas, las cuales son secretadas, además de las células inmunes por la mayoría de las células, entre las cuales se encuentran las neuronas. Las citocinas son un grupo diverso de proteínas de señalización intercelular que participan en la actividad y regulación de la respuesta inmune (a nivel local y sistémico). Estas moléculas participan, además, en numerosos procesos fisiológicos y se unen a las células diana a través de receptores específicos.

Las citocinas tienen cuatro propiedades: pleiotrópicas, redundantes, sinérgicas y antagónicas. Por su importancia en la regulación del sueño se describen algunas.

- *IL-1*. Participa importantemente en la inflamación. Activa las moléculas endoteliales de adhesión intercelular facilitando la adherencia de células inmunes al endotelio y su migración a los tejidos.³ La producen numerosos tipos de células, entre ellas las neuronas, y presenta dos formas moleculares: α y β . En 1983, Kruege *et al.* encontraron la relación entre esta citocina y la regulación del sueño.⁴ Actúa como proinflamatoria y prosomnógena.^{5,6}

- *Factor de necrosis tumoral (TNF)*. Igual que la IL-1 es un pirógeno endógeno, proinflamatorio y prosomnógeno. Es producido por macrófagos y otras células presentes en el entorno inflamatorio, aumenta la expresión de moléculas clase II del MHC y de las moléculas coestimuladoras CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) en macrófagos y células dendríticas. Cuando TNF e IL-1 se administran en animales de laboratorio en el sistema nervioso central o periférico son consistentemente somnógenos.^{7,8}
- *IFN*. Al tipo I pertenecen los α y β , que pueden ser producidos por casi todas las células y participa en la respuesta innata; el tipo II (γ), producido en mayor medida por macrófagos, linfocitos NK y Th1, participa principalmente en la respuesta adquirida, estimula la maduración de las células TCD8, la diferenciación de T y B y la activación de macrófagos. El tipo III (λ) es producido principalmente por las células epiteliales, tiene gran potencial antitumoral y antiviral.⁸
- *IL-2*. Induce crecimiento activación y diferenciación de T, es secretada fundamentalmente por linfocitos Th1. La producen también células presentadoras activadas, así como las células nerviosas, que la secretan principalmente en respuesta a las alteraciones emocionales.
- *IL-6*. Participa en el desarrollo de la célula B activada. Tiene propiedades proinflamatorias, quimioatrayentes y vasoactivas, induce fiebre y puede estimular al hígado para que sintetice proteínas de respuesta de fase aguda.⁸ En ratas modula el sueño de movimientos oculares no rápidos (NO MOR) y se sabe que contribuye a la somnolencia.⁹
- *IL-4, IL-10, IL-13*. Citocinas tipo Th2 consideradas antiinflamatorias son antisomnógenas.^{9,10}

Las interacciones neuroinmunes se llevan a cabo bajo condiciones anatómicas y fisiológicas específicas: participan en forma importante células de la glia, neuronas y células del sistema inmune, las cuales expresan receptores específicos y comparten señales procedentes de hormonas, neurotransmisores y citocinas.¹¹

Sueño

El sueño tiene un papel importante en la regulación de las respuestas innata y adaptativa; el sueño alte-

rado induce disminución de la inmunidad adaptativa y aumento de la innata.

El sueño es un proceso importante para el individuo, en particular para su cerebro; el sueño normal se requiere para que el sistema nervioso controle las respuestas ante estímulos externos y a su vez el cerebro regula el sueño para el bienestar del organismo. Algunas funciones del sueño propuestas por Stevens son consolidación de la memoria, conservación de la energía, restauración cerebral y regulación de la función inmune.¹² El sueño emerge como un importante regulador del sistema inmune.¹³

Fases del sueño

El sueño es un proceso que comprende diferentes ciclos de 90 minutos, a través de los cuales algunas partes del cerebro son activadas y otras desactivadas.¹⁴ Está integrado por los ciclos NO MOR y MOR.

- El sueño de movimientos oculares no rápidos (NO MOR) a su vez está dividido en cuatro etapas: 1 y 2 corresponden al sueño ligero; en las etapas 3 y 4 se lleva a cabo el sueño profundo del ciclo. Investigaciones recientes han designado a las etapas 3 y 4 como sueño de onda lenta (SWS, *slow-wave-sleep*) debido a las dificultades para distinguir su profundidad en estas dos etapas.
- El sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), en el cual se producen los sueños, la actividad del cerebro es similar a la de las horas de vigilia y hay un tono muscular bajo.

Para tener un sueño reparador, el ciclo NO MOR-MOR de 90 minutos se debe repetir entre cinco y seis veces durante la noche (7.5 a nueve horas).¹⁵ SWS predomina en la primera parte de la noche, mientras que el sueño MOR se produce en la parte avanzada de la noche (Figura 1).

La función del ciclo NO MOR es reparar los procesos neuronales necesarios para un desempeño mental y físico óptimo, mientras que la de MOR es la consolidación de la memoria y el desarrollo cognitivo (Cuadro 1).

La calidad y cantidad de sueño está influida por mecanismos biológicos (ritmos circadianos), regulados por el hipotálamo, la glándula pineal y el núcleo supraquiasmático, los cuales a su vez son afectados por los genes, la luz solar y otros factores ambientales.

Sueño y sistema inmune

El papel que el sueño desempeña en el mantenimiento y función del sistema inmune no se ha dilucidado completamente. Algunos estudios han demostrado que la privación de sueño puede tener efectos importantes sobre la función inmune, los niveles de citocinas y de los marcadores de inflamación, disminuyendo también la función de las células NK, los linfocitos T y los monocitos.^{16,17} Lo anterior concuerda con evidencias acumuladas en los últimos años, las cuales muestran que el sueño aumenta la defensa inmune¹⁸ por varios mecanismos, entre otros, el incremento de la memoria inmunológica y las funciones proinflamatoria y activadora que se desarrollan durante este periodo.

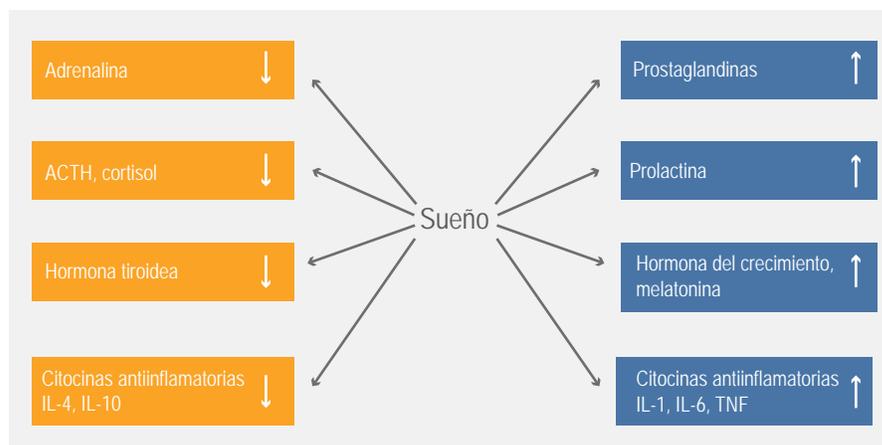


Figura 1. Principales citocinas y hormonas que participan en el sueño. En la izquierda, los elementos que disminuyen; a la derecha, los que aumentan durante el sueño

Cuadro 1. Ciclo del sueño	
No MOR	
Fase 1	Somnolencia (4-5 minutos)
Fase 2	Sueño ligero (45-50 minutos)
Fase 3	Inicia el sueño profundo (3-4 minutos)
Fase 4	Sueño profundo (20 minutos)
Fases 3 y 4	Sueño de ondas lentas
MOR	
Fase 5	Se presentan los sueños (20 minutos)

Este ciclo dura aproximadamente 90 minutos y se repite a lo largo de la noche.

En los humanos está demostrado que una noche de privación de sueño después de recibir una vacuna de hepatitis A disminuye la producción de anticuerpos, mientras que la respuesta inmune adaptativa es mejor si el individuo duerme después de la vacunación, ya que el medio proinflamatorio durante el sueño funciona como adyuvante.¹⁹ La activación inmune, la síntesis de proteínas y la proliferación celular, así como el aporte de energía y los cambios endocrinos que ocurren durante el sueño ayudan a mantener en buen estado al sistema inmune.²⁰

En animales infectados experimentalmente se demostró que la mortalidad disminuye si tienen un sueño completo después del desafío infeccioso, mientras que su privación los conduce a septicemia o, incluso, la muerte.^{21,22}

Por otro lado, se ha especulado que el sueño sirve para reasignar recursos energéticos de funciones relacionadas con la vigilia y los procesos que facilitan y promueven la respuesta inmune a los desafíos infecciosos.^{23,24} El movimiento nocturno de las células inmunes fuera del sistema circulatorio y posiblemente a los ganglios linfáticos permite que las células T y B tengan la primera exposición a antígenos extraños y se active la respuesta inmune adaptativa.²³

Patel *et al.* demostraron que tanto la reducción como la prolongada duración del sueño se asocian con mayor riesgo de padecer infecciones severas (por ejemplo, neumonía).²⁵

La reducción de sueño entre cuatro o cinco horas por noche tiene efectos adversos, entre los que se incluyen daño al estado neurocognitivo, al estado

de ánimo y al metabolismo.²⁶ Otros autores sugieren que el sueño reducido incrementa el riesgo de presentar aterosclerosis y enfermedades del corazón,^{27,28} resistencia a la insulina,^{29,30} obesidad³¹ y enfermedades cardiometabólicas,³² así como accidentes en el trabajo.³³

Acorde con lo anterior se puede decir que el sueño resulta esencial para la homeostasis del organismo.

Sueño y citocinas

Como se señaló en el rubro correspondiente, las citocinas desempeñan también funciones no inmunitarias, las cuales se presentan en ausencia de estímulos al sistema inmune. Estudios de la participación entre el sistema de citocinas y la conducta sueño-vigilia lo corroboran.³⁴ Las citocinas y sus receptores se expresan constitutivamente en células del sistema nervioso central de organismos sanos, donde interactúan con los circuitos del cerebro y los sistemas de neurotransmisores (serotoninérgico, GABAérgicos y colinérgico) que controlan el sueño.³⁵ Lo anterior les permite participar, además de la señalización inherente al sistema inmune periférico, en funciones como la regulación del estado de ánimo y de excitación.

Al menos dos citocinas (IL-1 y TNF) participan en la regulación del sueño fisiológico normal en un contexto diferente al de la activación inmune. Numerosos datos derivados de estudios electrofisiológicos, bioquímicos y genéticos moleculares apoyan su participación en la regulación de la conducta espontánea sueño-vigilia.³⁴ El TNF actúa dentro de una amplia red bioquímica orquestada para adaptar al sueño en la salud y enfermedad.³⁶

Kapsimalis *et al.* estudiaron la participación de las citocinas en la regulación espontánea del sueño NO MOR.³⁷ Los efectos de estas moléculas sobre el sueño están mediados por el sistema hormonal y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA).

Las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, TNF aumentan el sueño NO MOR espontáneo y las antiinflamatorias como IL-4, IL-10 e IL-13 lo disminuyen, tanto en humanos como en animales.³⁸

El mecanismo y el sitio donde las citocinas ejercen su efecto sobre el sueño no se conocen con exactitud, los datos que existen indican que la IL-1 β y el TNF- α actúan directamente sobre las neuronas del área implicada en la regulación del sueño (área

preóptica hipotalámica y cerebro basal anterior).³⁹ Cuando TNF, IFN- α o IL-1 β se administran en el cerebro de ratas y conejos aumenta la duración del sueño NO MOR, este efecto se puede eliminar con el suministro de Ac anti-IL-1 β , antagonistas para sus receptores (IL-1Ra) o fragmentos del receptor soluble de la IL-1.

El sueño NO MOR espontáneo se reduce en ratones con deleciones específicas de la IL-1 β o de receptores para el TNF- α .³⁹

Cuando hay exposición continua a citocinas y a moléculas de la inmunidad innata, como IFN- α , se reduce la continuidad y profundidad del sueño y se induce un patrón consistente con el insomnio y la excitación.⁴⁰

La IL-1 altera directamente patrones de descarga de las neuronas hipotalámicas implicadas en la regulación de la conducta sueño-vigilia.⁴¹ Estudios en ratones sugieren que IL-6 endógena puede actuar sobre los mecanismos reguladores del sueño MOR en forma diferente a IL-1 β o a TNF- α .⁴² En humanos, la administración de IL-6 incrementa el sueño SWS durante la segunda mitad de la noche, pero lo disminuye durante la primera mitad, esto probablemente debido a la estimulación del HPA.⁴³

La señal que dirige el aumento nocturno de las citocinas proinflamatorias se desconoce; se especula que durante el día (periodo de vigilia) se acumulan moléculas como las especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*), nucleótidos y proteínas de choque térmico que actúan como estimuladores para la producción de citocinas proinflamatorias, las cuales dan inicio a la respuesta inmune adaptativa.

Esta respuesta se ve favorecida durante el sueño nocturno, por el aumento de la IL-12 y el IFN- γ , que estimulan la producción de citocinas tipo Th1: IFN- γ e IL-2, activadoras de macrófagos y linfocitos respectivamente.

El sueño puede modificar la función del sistema inmune induciendo, además, cambios en las vías del estrés, es decir, el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y el sistema nervioso simpático (SNS).

Sueño e inflamación

La privación parcial de sueño repetida por varios días produce incremento en la producción de proteína C reactiva (PCR),^{44,45} IL-6,^{46,47,48} TNF,^{49,50} e IL-1 β ,^{45,51} el cual persiste aún después de una noche completa

de recuperación del sueño. Estas moléculas activan a NF- κ B, la vía de control de transcripción clave en la cascada de señalización inflamatoria.⁵² La alteración en el sueño, posiblemente a través de efectos sobre la inflamación, puede contribuir a desarrollar enfermedades inflamatorias crónicas.^{53,54} Estudios realizados en personas que duermen menos de cinco horas muestran que tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares,^{55,56} con una relación lineal entre la duración del sueño y los posibles riesgos.⁵⁷ Sugieren que la duración de un sueño óptimo es entre siete y ocho horas.

Yan *et al.* evaluaron en ratas el efecto de la privación de sueño en el perfil de diferentes citocinas y marcadores de inflamación. Para tal fin determinaron factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)-básico, factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), factor inhibidor de leucemia (LIF), monoquina inducida por IFN- γ (MIG), proteína inflamatoria de macrófagos-2 (MIP-2), factor de crecimiento derivado de plaquetas-bb (PDGF-bb) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). De este grupo, únicamente tres elementos (FGF-básico, LIF y MIG) participaron en la respuesta inflamatoria originada por la privación total de sueño durante 48 horas.⁵⁸

El periodo de sueño nocturno en los seres humanos se caracteriza por una profunda regulación sobre el HPA y el SNS, con disminución de los niveles sanguíneos de cortisol, adrenalina y noradrenalina. En contraste, mediadores que sirven para el crecimiento celular, diferenciación y restauración como la hormona del crecimiento (GH), la prolactina, la aldosterona y la melatonina aumentan en sangre durante el sueño.¹⁸

La GH aumenta en la circulación en las primeras horas de la noche, la aldosterona en las últimas horas y la prolactina toda la noche, lo cual tiene relación con el estado inmunológico y su actividad durante el sueño. En ratones se observó que la GH mejora el sueño NO MOR y, por el contrario, sus antagonistas lo reducen.⁵⁹

La melatonina se produce durante la fase de oscuridad, regula ritmos circadianos y tiene propiedades antioxidantes e inmunorreguladoras.⁶⁰ Aunado a esto aumenta la liberación de leptina por los adipocitos para evitar la sensación de hambre durante el sueño.⁶¹

El eje HPA incrementa su actividad durante la última parte del sueño nocturno y prepara al orga-

nismo para la actividad diaria. Así, el cortisol y las catecolaminas, que generalmente suprimen la función inmune, aumentan por la mañana, con lo cual se apaga la respuesta proinflamatoria evocada durante la noche⁶² (Figura 1).

En este contexto, numerosos experimentos muestran un patrón consistente de ritmos endocrinos e inmunológicos que reflejan un pico inflamatorio durante el sueño, mientras que la vigilia se asocia con actividad antiinflamatoria.⁶³ La alteración crónica del sueño activa las vías HPA y SNS,⁶⁴ que en forma conjunta inducen un estado proinflamatorio.

Ritmo circadiano, sueño y respuesta inmune

Las funciones de los sistemas biológicos se relacionan y dependen de que cada producto de sus genes sea secretado en el tiempo apropiado.

La dinámica entre las funciones de los genes, el tiempo y el ambiente está dictada en el organismo por el ritmo circadiano endógeno.⁶⁵

El ritmo circadiano humano es controlado por el reloj neurológico en el núcleo supraquiasmático y los relojes periféricos ubicados en casi todas las células incluso las del sistema inmune.

El ritmo circadiano y el sueño interactúan para apoyar la respuesta inmune específica o adaptativa. Lo hacen mediante la disminución de catecolaminas y supresores como el cortisol, que baja durante el sueño nocturno, y la liberación de adyuvantes

como la prolactina y la hormona del crecimiento,⁶⁶ que aumentan y favorecen la redistribución de los linfocitos.

En sangre periférica hay un pico de células T vírgenes y de memoria al inicio del periodo de descanso en humanos y animales.^{67,68} La disminución del cortisol durante el sueño nocturno libera células T CXCR4+ de la médula ósea, las cuales, sin el impedimento del cortisol,⁶⁹ penetran en nódulos linfáticos, lo que ocasiona su disminución en sangre durante el resto de la noche.⁶⁸

Para ingresar a los ganglios linfáticos, los linfocitos a través de la selectina L se unen a la adhesina nodal periférica de las células endoteliales altas venulares, se activan por unión de la quimiocina CXCL-12 con su receptor (CXCR4),⁷⁰ se adhieren con firmeza y migran al parénquima del ganglio (Figura 2).

En este sitio, las células dendríticas, que también migran en gran cantidad, presentan a través del MHC (*major histocompatibility complex*) el antígeno correspondiente a las células T vírgenes y las activan, lo que se ve favorecido por el aumento nocturno de las citocinas IL-2, IL-12 e IFN- γ .

Finalmente, en los linfocitos se expresa el receptor para esfingosina 1-fosfato, quimioattractante que abunda en sangre y permite su salida del ganglio, para que estas células puedan circular y realizar la función de patrullaje y vigilancia diurna.

A su vez, los patrones de circulación de las

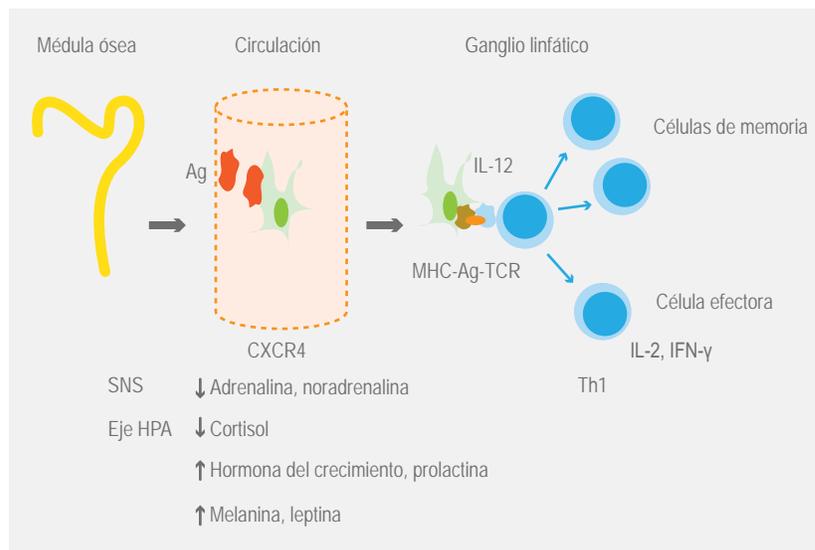


Figura 2. Durante el sueño nocturno, los linfocitos con una mayor expresión de CXCR4 migran a ganglios linfáticos donde son activados a través de la presentación del antígeno por células dendríticas. Elementos circulantes como el cortisol que disminuye y la prolactina que aumenta, favorecen la movilización celular

células madre hematopoyéticas correlacionan inversamente con el patrón circadiano que muestra la expresión de la quimiocina CXCL12 en la médula ósea.

Estos patrones son modulados por genes del reloj central a través de la secreción rítmica de hormonas adrenérgicas, las cuales son liberadas localmente en la médula ósea por neuronas del sistema nervioso simpático. El cortisol también participa modulando la expresión de CXCL12.⁷⁰

Las células madre hematopoyéticas circulantes se incrementan por la mañana y disminuyen en la noche,⁷¹ pero pueden aumentar por inflamación, hipoxia, daño tisular y ejercicio. Asimismo, el reloj circadiano se puede reprogramar por elementos externos (*zeitgebers*), por ejemplo, luz, hormonas y corticoides. Los niveles elevados de cortisol disminuyen la proliferación de células madre en la médula ósea.

Algunos estudios en humanos muestran que las células madre de diferentes tejidos pueden diferir en su reloj circadiano.⁷²

Conclusión

El análisis de estudios realizados hasta la fecha revela que la calidad del sueño y la respuesta inmune tienen una fuerte relación. La privación del sueño resulta en pobre función inmunológica: disminuye la producción de anticuerpos por vacunas, el número y la actividad de las células NK, así como la producción de IL-2 e induce incremento en la circulación de los marcadores proinflamatorios IL-6, TNF- α y proteína C reactiva.

El sueño insuficiente o los trastornos del sueño están relacionados directamente con enfermedades cardiovasculares, diabetes, sobrepeso, obesidad, estrés, accidentes y de manera importante con disfunción inmune y neurocognitiva.

Referencias

1. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(2):114-126. DOI: 10.1038/nrn2762
2. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):428-435. DOI: 10.1038/nature07201
3. Murphy K, Weaver C. *Janeway's immunobiology.* EE. UU.: Garland Sci; 2011.
4. Krueger JM, Dinarello CA, Chedid L. Promotion of slow-wave sleep (SWS) by a purified interleukin-1 (IL-1) preparation. *Fed Proc.* 1983;42:356-360.
5. Krueger JM, Rector DM, Churchill L. Sleep and cytokines. *Sleep Med Clin.* 2007;2(2):161-169. DOI: 10.1016/j.jsmc.2007.03.003
6. Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des.* 2008;14(32):3408-3416.
7. Krueger JM, Majde JA. Humoral links between sleep and the immune system: research issues. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;992(1):9-20. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03133.x
8. Vega GB. *Inmunología básica y su correlación clínica.* México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
9. Hogan D, Morrow JD, Smith EM, Opp MR. Interleukin-6 alters sleep of rats. *J Neuroimmunol.* 2003;137(1-2):59-66. DOI: 10.1016/S0165-5728(03)00038-9
10. Zielinski MR, Krueger JM. Sleep and innate immunity. *Front Biosci (School Ed).* 2011;3:632-642. DOI: 10.2741/176
11. Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors: Standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity* 2009;31:711-721. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.09.010
12. Stevens D. *Sleeps medicine secrets.* EE. UU.: Hanley & Belfus; 2004.
13. Irwin MD. Sleep and infectious disease risk. *Sleep.* 2012;35(8):1026-1026. DOI: 10.5665/sleep.1976
14. Hobson JA. *Dreaming: An introduction to the science of sleep.* EE. UU.: Oxford University Press; 2002.
15. Irwin MR. Why sleep is important for health: A psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:143-172. DOI: 10.1146/annurev-psych-010213-115205
16. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med.* 2006;166(16):1756-1762. DOI: 10.1001/archinte.166.16.1756

17. Bollinger T, Bollinger A, Skrum L, Dimitrov S, Lange T, Solbach W. Sleep-dependent activity of T cells and regulatory T cells. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(2):231-238. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03822.x
18. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012;463(1):121-137. DOI: 10.1007/s00424-011-1044-0
19. Spiegel K, Sheridan JF, Van-Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA.* 2002;288(12):1471-1472. DOI: 10.1001/jama.288.12.1469
20. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Inter Med.* 2010;267(6):543-560. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x
21. Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol.* 1993;265 (5 Pt 2):R1148-R1154. DOI: 10.1152/ajpregu.1993.265.5.R1148
22. Everson CA, Toth LA. Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(4):R905-R916. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.4.R905
23. Motivala S, Irwin MR. Sleep and immunity: cytokine pathways linking sleep and health outcomes. *Cur Dir Psychol Sci.* 2007;16(1):21-25.
24. Opp MR, Krueger JM. Sleep and immunity: a growing field with clinical impact. *Brain Behav Immunol.* 2015;47:1-3. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.03.011
25. Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep.* 2012;35(1):97-101. DOI: 10.5665/sleep.1594
26. Spiegel K, Leproult R, Van-Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354(9188):1435-1439. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8
27. Axelsson J, Rehman J, Akerstedt T, Ekman R, Miller GE, Höglund CO, et al. Effects of sustained sleep restriction on mitogen-stimulated cytokines, chemokines and T helper 1/T helper 2 balance in humans. *PLoS ONE.* 2013;8(12). DOI: 10.1371/journal.pone.0082291
28. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 2003;163(2):205-209. DOI: 10.1001/archinte.163.2.205
29. Lasselin J, Rehman J, Akerstedt T, Lekander M, Axelsson J. Effect of long-term sleep restriction and subsequent recovery sleep on the diurnal rhythms of white blood cell subpopulations. *Brain Behav Immun.* 2015;47:93-99. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.10.004
30. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care.* 2003;26(2):380-384. DOI: 10.2337/diacare.26.2.380
31. Patel SR, Zhu X, Storer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep.* 2009;32(2):200-204.
32. Rangaraj VR, Knutson KL. Association between sleep deficiency and cardiometabolic disease: implications for health disparities. *Sleep Med.* 2016;18:19-35. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.02.535
33. Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, Janszky I, Håko-Bjørngaard J. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries: the HUNT study. *Sleep.* 2014;37(11):1777-1786. DOI: 10.5665/sleep.4170
34. Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev.* 2005;9(5):355-364. DOI: 10.1016/j.smrv.2005.01.002
35. Del-Gallo F, Opp MR, Imeri L. The reciprocal link between sleep and immune responses. *Arch Ital Biol.* 2014;152(2-3):93-102. DOI: 10.12871/000298292014234
36. Rockstrom MD, Chen L, Taishi P, Nguyen JT, Gibbons CM, Veasey SC, et al. Tumor necrosis factor alpha in sleep regulation. *Sleep Rev Med.* 2017;S1087-0792(17):30147-30148. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.10.005
37. Kapsimalis F, Richardson G, Opp MR, Kryger M. Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(6):481-484. DOI: 10.1097/01.mcp.0000183062.98665.6b
38. Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(3):199-210. DOI: 10.1038/nrn2576

39. Obal F Jr, Krueger JM. Biochemical regulation of non-rapid-eye movement sleep. *Frontiers Biosci.* 2003;8:d520-d550.
40. Raison CL, Rye DB, Woolwine BJ, Vogt GJ, Bautista BM, Spivey JR, et al. Chronic interferon-alpha administration disrupts sleep continuity and depth in patients with hepatitis C: association with fatigue, motor slowing, and increased evening cortisol. *Biol Psychiatry.* 2010;68(10):942-949. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.04.019
41. Manfridi A, Brambilla D, Bianchi S, Mariotti M, Opp MR, Imeri L. Interleukin-1b enhances non-rapid eye movement sleep when microinjected into the dorsal raphe nucleus and inhibits serotonergic neurons in vitro. *Eur J Neurosci.* 2003;18(5):1041-1049. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02836.x
42. Morrow JD, Opp MR. Sleep-wake behavior and responses of interleukin-6 deficient mice to sleep deprivation. *Brain Behav Immun.* 2005;19(1):28-39. DOI: 10.1016/j.bbi.2004.02.003
43. Spoth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1578-1579. DOI: 10.1210/jcem.83.5.4795
44. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):678-683. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.050
45. Grandner MA, Buxton OM, Jackson N, Sands-Lincoln M, Pandey A, Jean-Louis G. Extreme sleep durations and increased C-reactive protein: effects of sex and ethnorracial group. *Sleep.* 2013;36(5):769-779. DOI: 10.5665/sleep.2646
46. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep.* 2007;30(9):1145-1152.
47. Ferrie JE, Kivimaki M, Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Miller MA, Gimeno D, et al. Associations between change in sleep duration and inflammation: findings on C-reactive protein and interleukin 6 in the Whitehall II Study. *Amm J Epidemiol.* 2013;178(6):956-961. DOI: 10.1093/aje/kwt072
48. Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1261:88-96. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06634.x
49. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2119-2126. DOI: 10.1210/jc.2003-031562
50. Chennaoui M, Sauvet F, Drogou C, Van-Beers P, Langrume C, Guillard M, et al. Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) levels in healthy men. *Cytokine* 2011;56(2):318-324. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.06.002
51. Frey DJ, Fleshner M, Wright KP. The effect of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun.* 2007;21(8):1050-1057. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.04.003
52. Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, Cho HJ, Olmstead R, Breen EC, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):538-540. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.05.004
53. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol .* 2013;11(8):965-971. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.021
54. Kinucan JA, Rubin DT, Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(11):718-727.
55. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador J, Meier-Ewert H. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):294-302. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.10.003
56. Sabanayagam C, Shankar A, Buchwald D, Goins RT. Insomnia symptoms and cardiovascular disease among older American Indians: the Native Elder Care Study. *J Environ Public Health.* 2011;2011:964617. DOI: 10.1155/2011/964617

57. Chien KL, Chen PC, Hsu HC, Su TC, Sung FC, Chen MF, et al. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep*. 2010;33(2):177-184.
58. Yang L, Li L, Xue J. Effects of total sleep deprivation on mouse cytokine levels. *Neuroimmunomodulation*. 2016;23:244-249. DOI: 10.1159/000452713
59. Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cytokines: multiple interactions and the disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(1):15-36. DOI: 10.1016/S0889-8529(01)00005-6
60. Barriga C, Madrid JA, Terron MP, Rial RV, Cubero J, Paredes SD, et al. The pineal gland: functional connection between melatonin and immune system in birds. *Biogen Amin*. 2004;18(3-6):147-176. DOI: 10.1163/1569391041501825
61. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1893-1899. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4864
62. Elenkov IJ, Kvetnansky R, Hashiramoto A, Bakalov VK, Link AA, Zachman K, Crane M, et al. Low-versus high-baseline epinephrine output shapes opposite innate cytokine profiles: presence of Lewis and Fischer-like neurohormonal immune phenotype in humans? *J Immunol*. 2008;181(3):1737-1745. DOI: 10.4049/jimmunol.181.3.1737
63. Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:48-59. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x
64. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev*. 2013;17(4):241-254. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.09.005
65. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354(6315):1008-1015. DOI: 10.1126/science.aah4967
66. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Horm IGF Res*. 2009;19(3):187-197. DOI: 10.1016/j.ghir.2008.12.001
67. Lucas D, Battista M, Shi PA, Isola L, Frenette PS. Mobilized hematopoietic stem cell yield depends on species-specific circadian timing. *Cell Stem Cell*. 2008;3(4):364-366. DOI: 10.1016/j.stem.2008.09.004
68. Besedovsky L, Dimitrov S, Born J, Lange T. Nocturnal sleep uniformly reduces numbers of different T-cell subsets in the blood of healthy men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;311(4):R637-R642. DOI: 10.1152/ajpregu.00149.2016
69. Cox JH, Ford WL. The migration of lymphocytes across specialized vascular endothelium. IV. Prednisolone act at several points on the recirculation pathways of lymphocytes. *Cell Immunol*. 1982;66(2):407-422. DOI: 10.1016/0008-8749(82)90190-3
70. Besedovsky L, Linz B, Dimitrov S, Groch S, Born J, Lange T. Cortisol increases CXCR4 expression but does not affect CD62L and CCR7 levels on specific T cell subsets in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(11):1322-1329. DOI: 10.1152/ajpendo.00678.2013
71. Giudice A, Caraglia M, Marra M, Montella M, Maurea N, Abbruzzese A, et al. Circadian rhythms, adrenergic hormones and trafficking of hematopoietic stem cells. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(5):567-575. DOI: 10.1517/14728221003769887
72. Rogers EH, Fawcett SA, Pekovic-Vaughan V, Hunt JA. Comparing circadian dynamics in primary derived stem cells from different sources of human adult tissue. *Stem Cells Int*. 2017. DOI: 10.1155/2017/2057168

Common variable immunodeficiency and its association with memory B-cell defects

Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria

Laura Berrón-Ruiz,¹ Patricia María O'Farrill-Romanillos,² Gabriela López-Herrera,¹ Irving Jesús Vivas-Rosales²

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common symptomatic immunodeficiency in adulthood. CVID diagnosis is by exclusion and should be considered in patients of any age who have hypogammaglobulinemia of unknown origin. Numerous patients with CVID show alterations in the development of B lymphocytes, both in plasma cells and memory cells. The absence of memory B cells suggests an insufficient germinal reaction, which can be associated with a blockade of the transition of T1 cells into T2 in patients with IDCV, owing to B-cell activating factor (BAFF) receptor deficiency. In patients with IDCV, memory B cell alterations with isotype change favor the development of concomitant comorbidities such as lymphadenopathy, splenomegaly, autoimmunity and granulomatous disease, and multiple classifications that use memory B cells in common have therefore been made trying to generate a classification of patients with IDCV, as well as to establish prognostic factors.

Key words: Memory B cells; Common variable immunodeficiency; Phenotypes

Este artículo debe citarse como: Berrón-Ruiz L, O'Farrill-Romanillos PM, López-Herrera G, Vivas-Rosales IJ. Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):171-177

ORCID

Laura Berrón-Ruiz, 0000-0002-3290-8705; Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Gabriela López-Herrera, 0000-0002-5498-6739; Irving Jesús Vivas-Rosales, 0000-0002-5237-4288

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México
²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Laura Berrón-Ruiz.
iberronruiz@yahoo.com.mx

Recibido: 2018-02-17
Aceptado: 2018-02-21
DOI: 10.29262/ram.v65i2.356



Resumen

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia sintomática más común en la edad adulta. El diagnóstico de IDCV es de exclusión y debe considerarse en pacientes de cualquier edad que presenten hipogammaglobulinemia sin causa conocida. Numerosos pacientes con IDCV presentan alteraciones en el desarrollo de los linfocitos B, tanto en las células plasmáticas como de memoria. La ausencia de células B de memoria sugiere una reacción germinal insuficiente que puede asociarse con bloqueo de la transición de células T1 a T2 en pacientes con IDCV, debido a deficiencia del receptor BAFF (factor activador de linfocitos B). En pacientes con IDCV, las alteraciones en las células B de memoria con cambio de isotipo favorecen el desarrollo de comorbilidades concomitantes como linfadenopatía, esplenomegalia, autoinmunidad y enfermedad granulomatosa, por lo que se han realizado múltiples clasificaciones de IDCV que utilizan en común a las células B de memoria para intentar establecer factores pronósticos.

Palabras clave: Linfocitos B de memoria; Inmunodeficiencia común variable; Fenotipos

Abreviaturas y siglas

BAFFR, B cell-activating factor receptor
ICOS, inductor de coestimulación

IDCV, inmunodeficiencia común variable
Ig, inmunoglobulina
TLR, receptores tipo Toll

Antecedentes

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia sintomática más común en la edad adulta. Tiene una prevalencia de 1 en 25 000-50 000 en la población general y una presentación bimodal, el primer pico entre los seis y 10 años y el segundo entre los 18 y 25 años de edad; con frecuencia, los pacientes presentan hasta siete años de retraso en el diagnóstico a partir del inicio de los síntomas.^{1,2,3}

El diagnóstico de IDCV es de exclusión y debe considerarse en pacientes de cualquier edad que presenten hipogammaglobulinemia sin causa conocida.

Los criterios diagnósticos actuales de IDCV fueron plasmados en un Consenso Internacional realizado en 2016, con el fin de uniformar criterios, debido a la variedad de manifestaciones clínicas y anomalías de laboratorio en estos pacientes.^{3,4,5}

Para establecer el diagnóstico de IDCV, los pacientes deben presentar al menos infección, autoinmunidad o linfoproliferación, además de cumplir con los siguientes criterios:

- Hipogammaglobulinemia, de acuerdo con el rango de referencia para la edad y el laboratorio donde se procesó la muestra, en al menos dos

determinaciones, con un promedio de tres semanas de diferencia entre cada una. Las concentraciones de IgA o IgM deben estar al menos una desviación estándar por debajo del valor considerado de referencia para la edad.

- En pacientes con concentraciones séricas de IgG > 100 mg/dL se recomienda evaluar las respuestas a antígenos dependientes e independientes de linfocitos T, en busca de alteración en al menos un tipo de antígeno
- Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia.
- Los estudios genéticos se requieren solo en los pacientes que presentan complicaciones, ya que la presencia de defectos genéticos únicos puede convertirlos en candidatos a terapias específicas.⁶

Células B de memoria

Posterior al desarrollo, independientemente de antígeno en la médula ósea, las células B inmaduras abandonan esta y se reúnen en el *pool* de células B maduras de larga vida, las células *naive* CD27⁺IgM⁺.

Cuando estas células son estimuladas por un antígeno, en presencia de una coestimulación adecuada, participan en una reacción en el centro germinal

y posteriormente se transforman en células plasmáticas o células B de memoria (50 %).

Un importante número de pacientes con IDCV muestran alteraciones en el desarrollo de los linfocitos B, tanto células plasmáticas como de memoria, mientras que las células B maduras están presentes en número normal, lo que sugiere defectos en la diferenciación tardía de células B.⁷ Recordemos que la maduración de las células B es un proceso que inicia en la médula ósea y continúa en los órganos linfoides periféricos.

Las células pro-B derivadas de la médula ósea (CD19⁻CD10^{+/-}CD20⁻CD22⁺CD24⁻ vpreB-Igα^{+/-}) se diferencian a células pre-B (CD19⁺CD10⁺CD20⁻CD24⁺verb⁺Igα⁺ intracelular μ ⁺) y posteriormente a células B inmaduras/transicionales (CD19⁺CD10⁺D20⁻CD24⁺⁺IgM⁺).

Solo 10 a 20 % de estas células B transicionales abandonan la médula ósea, convirtiéndose en células B de transición tipo 1, T1 (IgM^{hi} IgD⁻CD21⁻CD23⁺) y células B de transición tipo 2 (T2) (IgM^{hi} IgD⁺CD21^{int} CD23⁺). Estas células B transicionales, pueden convertirse en:

- Célula B de la zona marginal (CD27⁺CD38⁻IgM^{hi} IgD⁻).

- Célula B folicular sin infección (CD27⁻CD38⁺IgM^{int}), diferenciándose posteriormente en una célula B de memoria (plasmablasto), con cambio de isotipo (CD27⁺CD38⁺CD24⁺⁺IgM⁻IgD⁻) (Figura 1).⁸

Aproximadamente 15 a 55 % de las células B circulantes son CD27⁺, de las cuales 50 % expresa IgM e IgD, denominadas células B de memoria sin cambio de isotipo y el resto con IgM⁻IgD⁻ se denomina células B de memoria con cambio de isotipo.

Alrededor de 90 % de los pacientes con IDCV muestra un número células B normales, 5 a 10 % muestra reducción y solo 1 %, ausencia de estas.⁹

La ausencia de células B de memoria sugiere una reacción germinal insuficiente que puede asociarse con bloqueo de la transición de células T1 a T2 en pacientes con IDCV, debido a deficiencia del receptor BAFF (factor activador de linfocitos B).

Determinar la presencia y tipo de las células B transicionales en los pacientes con IDCV constituye un factor pronóstico de la enfermedad. El incremento de las células B transicionales se asocia con linfadenopatía; en contraparte, el aumento de las células B CD21^{low} se relaciona con esplenomegalia, enfermedad granulomatosa y pronóstico pobre; es-

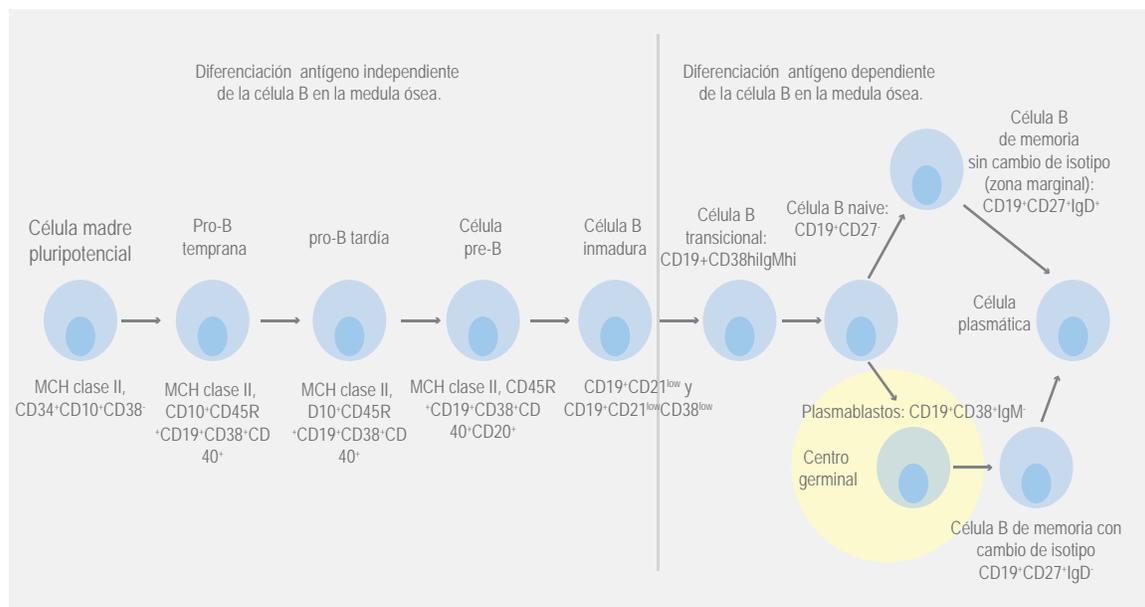


Figura 1. Desarrollo y marcadores de superficie de la célula B

tos datos muestran la importancia de determinar su presencia y tipo en los pacientes.

Otras alteraciones de los anticuerpos generados por las células B en los pacientes con IDCV son reordenamientos anormales en VDJ y en la región determinante 3 (CDR3), generando mayor diversidad de la célula B y disminución de la hipermutación somática en los repertorios de memoria. Estos cambios ocurren en etapas tempranas de la maduración (células pro-B) y podrían explicar el incremento de la autorreactividad, inmunodeficiencia y linfomas que presentan estos pacientes.^{10,11}

Por otra parte, se ha estudiado la estimulación de las células B mediante la respuesta independiente del antígeno T. Las células dendríticas plasmacitoides pueden inducir diferenciación de las células B mediante los TLR (receptores tipo Toll) y citocinas como BAFF, APRIL (ligando inductor de proliferación), los ligandos de proteínas TACI (activador transmembrana y modulador de ligando de calcio, ciclofilina) y *B cell-activating factor receptor* (BAFFR).

La implicación de las vías de los TLR tiene sustento, ya que los defectos genéticos en su señalización conducen a mayor susceptibilidad de infecciones bacterianas y mala respuesta de anticuerpos secundaria a la pobre diferenciación de las células B.^{12,13}

Los pacientes con IDCV presentan, además, defectos en las vías de señalización por alteración de las citocinas coestimuladores como BAFF, APRIL, los ligandos de proteínas TACI y BAFFR, alteraciones que se asocian con mayor susceptibilidad de infecciones bacterianas y mala respuesta de anticuerpos secundarios:

- La presencia de mutaciones en ICOS (inductor de coestimulación).
- Otro mecanismo que explica las alteraciones en la diferenciación de la célula B ocurre a través de las células T activadas, cuya interacción con el ligando ICOSL (expresado en la célula B) es esencial para formación del centro germinal y maduración de la célula B.
- En consecuencia, los pacientes con IDCV presentan múltiples mecanismos que llevan a defectos en las células B, lo que se traduce en predisposición a autoinmunidad, linfoproliferación y formación de granulomas.^{14,15}

Clasificación IDCV

Inicialmente la clasificación de acuerdo con el fenotipo de las células B establecía tres categorías de IDCV de acuerdo con la producción de anticuerpos *in vitro*:¹⁶

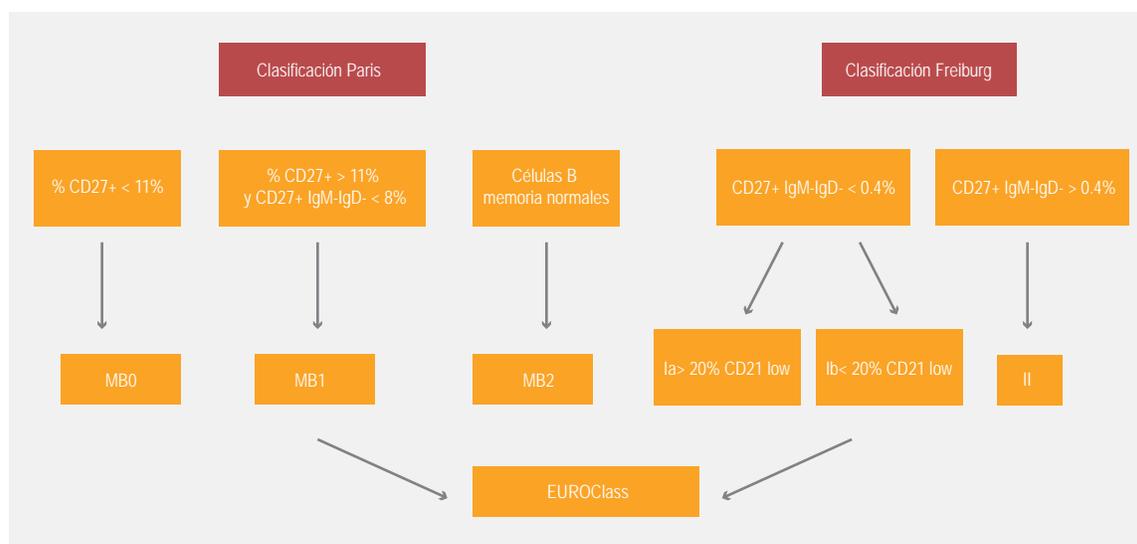


Figura 2. Clasificaciones París y Freiburg para IDCV, a partir de las cuales se integró EUROClass

- No producción de inmunoglobulinas.
- Producción solo de IgM.
- Producción normal de IgM y de IgG.

En 2002 se realizó la clasificación de Warnatz, que utiliza marcadores de memoria presentes en células B como CD27, CD21 y CD19:

- *Grupo 1a*: Presenta porcentajes muy bajos de células B de memoria con cambio de isotipo; 100 % de los pacientes presenta esplenomegalia y 60 % manifiesta citopenia autoinmune, con alteraciones en el centro germinal.
- *Grupo 1b*: Solo 7.7 % muestra asociación con vitiligo y anemia perniciosa.
- *Grupo II*: Los pacientes pueden cursar con incremento en la proliferación o decremento en la apoptosis. Presentan alteración en la producción de anticuerpos *in vivo* y la hipogammaglobulinemia puede ser secundaria a fallas en la diferenciación hacia células plasmáticas.^{7,11,17}

Posteriormente, un grupo alemán estableció la clasificación Freiburg para pacientes con IDCV, que permite distinguir pacientes con diferenciación alterada de las células B de memoria dependiente de alteraciones en el centro germinal con defectos en la diferenciación temprana de células B preváricas. Agrupa a los pacientes en tres grupos:

- Tipo I < 0.4 % de linfocitos B CD27⁺IgM⁻IgD⁻.
 - Ia: células B CD21^{low} > 20 %.
 - Ib: células B CD21^{low} < 20 %.

- Tipo II > 0.4 % de células B de memoria con cambio de isotipo.

Los pacientes portadores de IDCV ubicados en el grupo Ia muestran mayor prevalencia de ciplinas autoinmunes y esplenomegalia.^{11,18,19}

Piqueras *et al.* propusieron la clasificación de París, acorde con la presencia de células B de memoria, formando tres grupos:

- *Grupo MB0*, con prácticamente ausencia de células B de memoria.
- *Grupo MB1*, con defecto en células B de memoria con cambio de isotipo, pero valores normales de células B de memoria sin cambio de isotipo.
- *Grupo MB2*, con células B de memoria normales,

La última clasificación tuvo menos impacto como factor predictivo de complicaciones clínicas en pacientes con IDCV, por lo que no se utilizó de forma global.²⁰

Las clasificaciones anteriores fueron empleadas para elaborar EUROclass, en un intento por unificar criterios en los pacientes con IDCV (Figura 2).

La clasificación EUROclass requiere la medición de los siguientes subtipos: células B totales, células B de memoria IgD⁻IgM⁻, células B transicionales y células B CD21^{low}. Establece dos grupos principales:

- I. El grupo B⁺ con más de 1 % de células B.
 - a) smB⁺ con más de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo:
 - smB⁺ 21^{low}: células CD21 > 10 %
 - smB⁺ 21^{norm}: células CD21^{low} < 10 %

Cuadro 1. Comparación de diferentes clasificaciones de IDCV

Clasificación	Warnatz	París	Freiburg	EUROclass
Número de grupos	3	3	3	5
Utiliza células B memoria con y sin cambio de isotipo	Sí	No	Sí	Sí
Utiliza células CD21 ^{low}	Sí	No	Sí	Sí
Utiliza células B transicionales	No	No	No	No
Utilidad como factor predictor	Esplenomegalia	Esplenomegalia y linfadenopatías	Esplenomegalia	Linfadenopatías, enfermedad granulomatosa y esplenomegalia
Población	Alemania	Francia	Alemania	Europa

b) smB⁻ con menos de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo.

- smB-Tr^{hi} con más de 9 % de células B transicionales.
- smB-Tr^{norm}, que presentan menos del 9 % de células B transicionales

II. El grupo B⁻, con menos de 1 % de células B.

El grupo smB⁻ Tr^{hi} fue el más asociado con linfadenopatías, mientras que el grupo smB⁺ 21^{low} se asoció con mayor predisposición a esplenomegalia y linfoproliferación. Esta clasificación mostró mejor capacidad de pronosticar la presencia de linfadenopatías, enfermedad granulomatosa y esplenomegalia en comparación con las clasificaciones previas. Sin embargo, como el resto, no es del todo fiable para predecir autoinmunidad en pacientes con IDCV^{21,22,23} (Cuadro 1).

Conclusiones

Las células B de memoria, específicamente las que presentan cambio de isotipo, son fundamentales

para las respuestas de anticuerpos dependientes de células T en el centro germinal y se ha encontrado que hasta 80 % de los pacientes con IDCV presentan defectos en el centro germinal y, por ende, en las células B de memoria, lo que ha demostrado que en este grupo de pacientes favorece el desarrollo de comorbilidades concomitantes como linfadenopatías, esplenomegalia, autoinmunidad y enfermedad granulomatosa, por lo cual se han realizado múltiples clasificaciones que utilizan en común a las células B de memoria para intentar realizar una clasificación de pacientes con IDCV y de establecer factores pronósticos.

De las clasificaciones con subpoblaciones de células B en IDCV, la EUROclass es la que hasta el momento ha demostrado mejor correlación entre la presencia de las comorbilidades y el pronóstico, sin embargo, no se encontró que alguno de los grupos tuviera mayor predicción de autoinmunidad y, por lo tanto, no puede usarse de forma aislada con tal propósito en los pacientes con IDCV.

Referencias

1. Ameratunga R, Woon S, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for CVID. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(2):183-186. DOI: 10.1586/1744666X.2014.875274
2. Abbott JK, Gelfand EW. Common variable immunodeficiency. Diagnosis, management, and treatment. *Immuol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):637-658. DOI: 10.1016/j.iac.2015.07.009
3. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-1657. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377945
4. Dong J, Liang H, Wen D, Wang J. Adult common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci.* 2016;351(3):239-243. DOI: 10.1016/j.amjms.2015.12.010
5. Sánchez LA, Maggadottir SM, Pantell MS, Lugar P, Rundles CC, Sullivan KE, et al. Two sides of the same coin: Pediatric-onset and adult-onset common variable immune deficiency. *J Clin Immunol. J Clin Immunol.* 2017;37(6):592-602. DOI: 10.1007/s10875-017-0415-5
6. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, De-La-Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
7. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM-IgD-) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: A new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002 99:1544-1551.
8. Szczawinska-Poplonyk A, Tapolska-Jozwiak K, Samara H. The B-cell compartment in antibody-deficient infants and young children-developing common variable immunodeficiency or transient immune maturation? *Ital J Pediatr.* 2016;42(71):1-7. DOI: 10.1186/s13052-016-0279-y
9. Kurosaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(3):149-159. DOI: 10.1038/nri3802
10. Seifert M, Küppers R. Human memory B cells. *Leukemia.* 2016;30(12):2283-2292. DOI: 10.1038/leu.2016.226

11. Warnatz K, Schlesier M. Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008;74(5):261-271. DOI: 10.1002/cyto.b.20432
12. Poeck H, Wagner M, Battiany J, Rothenfusser S, Wellisch D, Hornung V, et al. Plasmacytoid dendritic cells, antigen, and CpG-C license human B cells for plasma cell differentiation and immunoglobulin production in the absence of T-cell help. *Blood.* 2004;103(8):3058-3064. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2972
13. Barbosa RR, Silva SL, Silva SP, Melo AC, Pereira-Santos MC, Barata JT, et al. Reduced BAFF-R and increased TACI expression in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2014;34(5):573-583. DOI: 10.1007/s10875-014-0047-y
14. Pott MC, Frede N, Wanders J, Hammarström L, Glocker EO, Glocker C, et al. Autoantibodies against BAFF, APRIL or IL21: An alternative pathogenesis for antibody deficiencies? *BMC Immunol.* 2017;18:34. DOI: 10.1186/s12865-017-0217-9
15. Ahn S, Cunningham-Rundles C. Role of B cells in common variable immune deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(5):557-564. DOI: 10.1586/eci.09.43
16. Day N, Tangsinmankong N, Ochs H, Rucker R, Picard C, Casanova JL, et al. Interleukin receptor associated kinase (IRAK-4) deficiency associated with bacterial infections and failure to sustain antibody responses. *J Pediatr.* 2004;144(4):524-526. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.11.025
17. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;13(2):101-115. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1224664
18. Rakhmanov M, Keller B, Gutenberger S, Foerster C, Hoenig M, Driessen G, et al. Circulating CD21^{low} B cells in common variable immunodeficiency resemble tissue homing, innate-like B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(32):13451-13456. DOI: 10.1073/pnas.0901984106
19. Berrón-Ruiz L, López-Herrera G, Vargas-Hernández A. Lymphocytes and B-cell abnormalities in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(1):35-43. DOI: 10.1016/j.aller.2012.07.016
20. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-Van-Der-Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol.* 2003;23(5):385-400.
21. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2008;111(1):77-85. DOI: 10.1182/blood-2007-06-091744
22. Yazdani R, Seify R, Ganjalikhani-Hakemi M, Abolhassani H, Eskandari N, Golsaz-Shirazi F, et al. Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(2):183-192. DOI: 10.1016/j.aller.2016.07.001
23. Rösel AL, Scheibenbogen C, Schliesser U, Sollwedel A, Hoffmeister B, Hanitsch L, et al. Classification of common variable immunodeficiencies using flow cytometry and a memory B-cell functionality assay. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):198-208. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.022

Experimental studies: research designs for the evaluation of interventions in clinical settings

Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica

Jessie Nallely Zurita-Cruz,¹ Horacio Márquez-González,² Guadalupe Miranda-Novales,³ Miguel Ángel Villasís-Keever³

Abstract

Experimental studies are used to assess the efficacy and effectiveness of therapeutic (pharmacological or surgical), preventive (such as vaccination or lifestyle changes) or educational interventions (e.g., workshops to improve quality and healthcare). There are different experimental studies but, currently, randomized controlled trial (RCT) is recognized as the type of study that provides the highest level of evidence. When this type of research cannot be carried out, there are quasi-experimental studies, where there may be no randomization or a control group; however, this type of studies has a lower degree of validity. This article describes the way different types of RCT and quasi-experimental studies are performed; their advantages and disadvantages are also explained.

Key words: Experimental study; Randomized controlled trial; Quasi-experimental study

Este artículo debe citarse como: Zurita-Cruz JN, Márquez-González H, Miranda-Novales G, Villasís-Keever MÁ. Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):178-186

ORCID

Jessie Nallely Zurita-Cruz, 0000-0003-1389-7964; Horacio Márquez-González, 0000-0001-9041-5813; Guadalupe Miranda-Novales, 0000-0003-3262-2608; Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Unidad de Investigación en Síntesis y Análisis de la Evidencia, Ciudad de México, México

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

Recibido: 2018-03-27
Aceptado: 2018-04-04
DOI: 10.29262/ram.v65i2.376



Resumen

Los estudios experimentales se utilizan para evaluar la eficacia y efectividad de una intervención terapéutica (farmacológica o quirúrgica), preventiva (como la vacunación o los cambios estilo de vida) o educativa (por ejemplo, taller para mejorar la calidad y la atención a la salud). Existen diferentes estudios experimentales, pero en la actualidad se reconoce que el ensayo clínico controlado y aleatorizado es el que brinda el mayor grado de evidencia. Cuando no se puede llevar a cabo este tipo de investigación se tienen disponibles los estudios cuasiexperimentales, en los cuales puede ser que no se realice aleatorización o no exista un grupo control, sin embargo, tienen un menor grado de validez. En este artículo se describe la forma de realizar los diferentes tipos de ensayo clínico controlado y aleatorizado y estudios cuasiexperimentales; también se exponen sus ventajas y desventajas.

Palabras clave: Estudio experimental; Ensayo clínico controlado y aleatorizado; Estudio cuasiexperimental

Abreviaturas y siglas

ECC, ensayo clínico controlado y aleatorizado

Antecedentes

Los estudios experimentales son un grupo de diseños de investigación que se usan generalmente para evaluar alguna medida terapéutica; sin embargo, con estos diseños también se evalúan otro tipo de intervenciones. Como intervención(es) en el área clínica nos referimos a la(s) acción(es) dirigida(s) a modificar uno o más condiciones de un paciente o sujeto sano, de manera individual o grupal.

Además de las intervenciones terapéuticas, existen las intervenciones preventivas y educativas. Las terapéuticas están dirigidas a mejorar, eliminar o a controlar un padecimiento o alguna sintomatología en particular, pudiendo ser farmacológicas, quirúrgicas, de rehabilitación y cambios en estilo de vida (alimentación, ejercicio, etcétera). En tanto, las preventivas tienen como propósito evitar la aparición de una enfermedad o el desarrollo de alguna complicación, como la vacunación y los cambios en el estilo de vida. Las intervenciones educativas pueden estar dirigidas a pacientes o a integrantes del equipo de salud y, en términos generales, con este tipo de intervenciones se pretende que las personas hagan cambios en sus conductas, hábitos o costum-

bres para mejorar la salud, mediante la adquisición de conocimientos. Por ejemplo, la intervención puede ser un taller para la implementación de guías en pasantes de medicina, cuyo objetivo es mejorar la calidad de atención de pacientes con asma en un primer nivel de atención.

El término eficacia es el que habitualmente se utiliza para determinar que una intervención sirve (por ejemplo, si albuterol mejora la capacidad respiratoria en pacientes asmáticos). Para establecer la eficacia de una intervención se debe realizar un estudio experimental (o ensayo clínico), en el cual a un grupo de pacientes se otorga dicha intervención (denominado grupo experimental) y se compara con otro grupo (denominado grupo control), al cual se le da un placebo o nada. Mientras que el término efectividad se utiliza para comprobar si existe diferencia en cuanto a la eficacia de dos (o más) intervenciones, es decir, son ensayos clínicos después de haber comprobado que las dos intervenciones sirven en estudios de eficacia (por ejemplo, beclometasona *versus* budesonida en el tratamiento de asma). Entonces, para demostrar la eficacia y efectividad de una intervención, en el grupo experimental debe

existir mayor número de pacientes que se mejoran, en comparación al grupo control.

Si bien, el ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA) es el diseño de investigación ideal para la evaluación de la eficacia y efectividad de las intervenciones, desde hace años se disponen de otros tipos de estudios experimentales que también pueden ayudar a comprobar la magnitud del efecto de las intervenciones, aunque con menor grado de validez. Estos estudios siguen teniendo vigencia, dado que no siempre es posible realizar ECCA. En este artículo se exponen las características de distintos diseños experimentales, incluyendo ventajas, desventajas y ejemplos.

Ensayo clínico controlado aleatorizado

Este diseño es el más riguroso para la evaluación de cualquier intervención; para llamarlo ECCA debe cumplir con cuatro características principales:

- Utilizar un *grupo control* que permita la comparación del efecto de la intervención sobre los grupos.
- La asignación de la intervención debe ser al azar (también llamado método de aleatorización) para evitar que la aplicación de la intervención dependa de los investigadores y, además, ayuda a que las características iniciales entre los grupos sean semejantes.
- La medición de la(s) variable(s) de desenlace deben ser cegadas, lo cual evita sesgos de información.
- Al término del estudio, la mayoría ($\approx 90\%$) de los participantes deben haber tenido una *vigilancia completa* durante todo el periodo del estudio.

El grupo control se refiere al grupo de sujetos que recibe una intervención para contrastar los resultados con el grupo experimental. En los ensayos clínicos, el uso de placebo es generalmente la intervención de control, la cual tiene una apariencia similar a la intervención en estudio, pero se trata de una sustancia inerte; se ha reportado que el uso de placebo puede provocar mejoría hasta en 40 % los pacientes en una amplia gama de condiciones clínicas, tales como dolor, asma, presión arterial alta e incluso infarto de miocardio. Cabe señalar que el grupo control no necesariamente debe ser un placebo pues en ocasiones lo más adecuado (y ético) es

que sea el tratamiento estándar, es decir, la mejor alternativa terapéutica vigente en el momento de ejecutar el ensayo clínico.

En la Figura 1a se describe el proceso de un ECCA. Como se observa, para determinar la eficacia o efectividad de la intervención experimental, la variable de desenlace principal se debe medir antes y después de otorgar la intervención en los dos grupos. Si al terminar el estudio, los resultados favorecen al grupo experimental se considerará que la intervención es eficaz o efectiva.

Aleatorización

En los ECCA, la aleatorización se refiere a la probabilidad que tiene cada participante de asignarle a una u otra intervención, es decir, grupo experimental o grupo control. Así, se garantiza que el otorgamiento de la intervención no sea debido a la percepción del participante (por ejemplo, suponer que sirve el fármaco) o de los investigadores (por ejemplo, brindar el fármaco en estudio a los pacientes más graves). De hecho, desde hace años, la aleatorización es la que se considera la estrategia más importante para determinar si una intervención es eficaz o efectiva.

Además, la aleatorización tiene otra ventaja importante: balancear las posibles variables de confusión entre el grupo experimental y el control, las cuales pueden modificar los resultados de la investigación. Cuando se logra que la frecuencia y distribución de las diferentes variables sean similares entre los dos grupos, los resultados del estudio serán más confiables. De tal forma que si los resultados arrojan que el grupo experimental tuvo mayor beneficio se puede asumir que dicha intervención es la directamente responsable de modificar el curso de la enfermedad.

Existen diferentes tipos de aleatorización, los cuales no alteran la esencia de lo ya señalado y generalmente se utilizan para hacer más eficiente el estudio. La aleatorización simple es la forma más frecuente y puede realizarse de diversas maneras: echar una moneda al aire, haciendo una rifa o tómbola en la cual cada participante toma un papel que indica el grupo que corresponde. También puede ser mediante tablas de números aleatorios o con programas estadísticos.

Otra forma es la *aleatorización por bloques*, que consiste dividir el total de la muestra y hacer pequeños “sorteos” de aleatorización simple. Por ejemplo, si se pretende hacer una investigación con

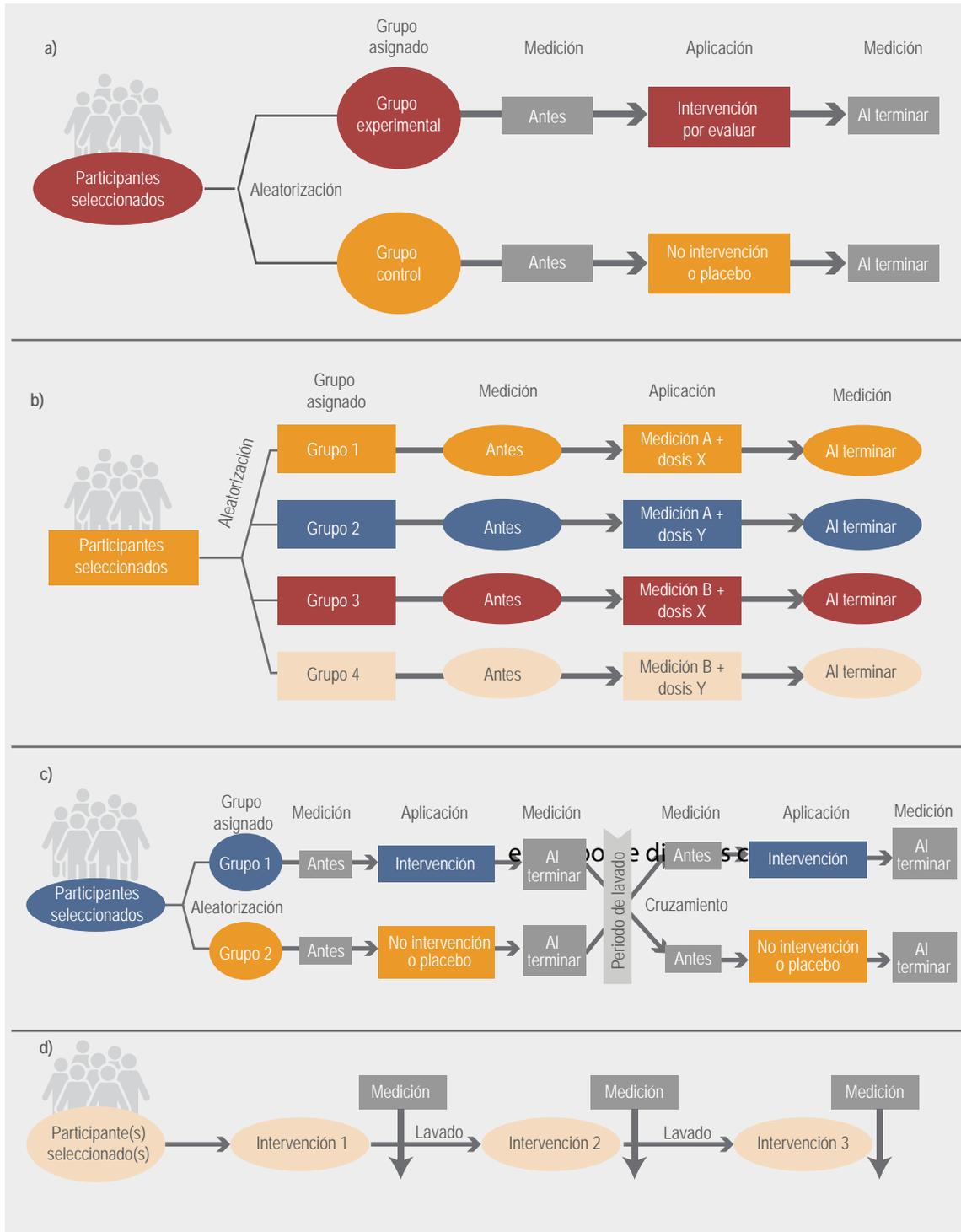


Figura 1. Tipos de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA). a) ECCA clásico. b) ECCA factorial. c) ECCA cruzado. d) Ensayo clínico N de 1

100 participantes (50 por grupo), entonces se pueden hacer cinco bloques de 20, sorteando 10 para el grupo experimental y 10 para el control. La ventaja de esta modalidad es que al término de cada “bloque” siempre habrá un número igual de participantes de los dos grupos. En el caso de la aleatorización estratificada tiene por objetivo disminuir las variables de confusión; por ejemplo, puede ocurrir que haya diferencias de resultados entre hombres y mujeres, si es el caso, se deberán sortear un grupo experimental y otro control con cada estrato de hombres y de mujeres. De esta manera, al final habrá cuatro grupos. La desventaja principal de la *aleatorización estratificada* es el incremento del tamaño de muestra.

Cegamiento

Es una estrategia establecida por el investigador para que la evaluación de los resultados sea objetiva, particularmente cuando la variable de resultado principal se mide con datos que dependen de la percepción del paciente (como dolor, efectos adversos, calidad de vida, etcétera) o de la participación del equipo de salud (identificación de signos y síntomas, como dificultad respiratoria, medición de presión arterial que pueden modificarse, entre otras cosas, por la experiencia). Sin embargo, aun cuando la variable de desenlace se mida de manera dura (como los resultados de exámenes de laboratorio), lo ideal es que todo ensayo clínico siempre sea cegado.

Cuando los participantes del estudio desconocen (es decir, están cegados) la intervención que están recibiendo (por ejemplo, fármaco activo o placebo), entonces el efecto real de la intervención será obtenido al momento de hacer la evaluación de los resultados. El propósito del cegamiento en los investigadores es para evitar una interpretación errónea cuando se realice la evaluación de la(s) variable(s) desenlace en los participantes en el estudio; por ejemplo, es posible que al conocer los pacientes del grupo del fármaco activo se realice mayor número de tomas de la variable de resultado cuando no parece haber efecto terapéutico, o bien, puede ocurrir que en el grupo control se lleven a cabo otras maniobras (conocidas como cointervenciones), a fin de *proteger* a los pacientes, si se piensa que deberían recibir otro tratamiento.

Como puede haber combinaciones, existen dos tipos de estudios: ciego simple o doble ciego. Si el paciente o el investigador están cegados, será ciego

simple; mientras que cuando ambos están cegados el estudio se considera doble ciego. Cuando no se lleva a cabo algún tipo de cegamiento, el diseño de investigación se deberá nombrar como *ECCA abierto*.

Vigilancia o seguimiento de participantes durante el estudio

El mejor ensayo clínico es aquel donde todos los participantes que se incluyeron al inicio del estudio lo terminan. Sin embargo, es común observar que, por diferentes razones, al final del estudio haya menor número de participantes. Las razones de las llamadas pérdidas durante el seguimiento pueden ser por fallecimiento, cambio de domicilio, falta de apego o abandono al tratamiento, eventos adversos graves, etcétera. Desde hace tiempo se considera que una pérdida no mayor de 10 % de participantes a lo largo de la ejecución del estudio puede no afectar los resultados, no obstante, siempre se deberá conocer las causas por las que los participantes decidieron o no les fue posible continuar hasta el término del estudio.

Cuando ocurren pérdidas, los análisis estadísticos se pueden hacer de dos formas: por protocolo o por intención a tratar. El primero se refiere a que serán incluidos en el análisis exclusivamente los sujetos que cumplieron los criterios de selección, en quienes se aplicó la intervención y hubo la vigilancia de acuerdo con lo planeado originalmente. Hacer el análisis de esta forma puede ser apropiado, pero se tiene que tomar en cuenta que generalmente los resultados hacen parecer a la intervención experimental mucho mejor de lo que es real. Por su parte, en el análisis por intención a tratar, a fin de evitar que las inferencias que se realizan cuando es por protocolo, se incluye a todos los participantes, independientemente de que no hayan completado el periodo de estudio. A los participantes que no completaron el estudio se les “asigna” el peor resultado posible de la variable de desenlace evaluada; de esta forma se podrá amortiguar lo observado en el análisis por protocolo. Si con el análisis de intención a tratar los resultados muestran ventajas de la intervención experimental sobre el grupo control, entonces las conclusiones apoyarán con mayor solidez que dicha intervención es efectiva.

Ensayo clínico aleatorizado factorial

En este diseño se evalúan más de dos intervenciones. Teóricamente el diseño puede expandir el número de

intervenciones, sin embargo, en los ensayos clínicos usualmente este número siempre es bajo. Por ejemplo, si se desea probar la eficacia del medicamento A comparándolo con el medicamento B, pero tomando en cuenta dos diferentes dosis de cada medicamento (dosis X y dosis Y), entonces se requerirá conformar cuatro grupos:

- Con el medicamento A y dosis X.
- Con medicamento A y dosis Y.
- Con medicamento B y dosis X.
- Con medicamento B y dosis Y.

La utilidad de este tipo de diseño es analizar la interacción del efecto de más de dos intervenciones que se incluyen en el estudio. Como se observa en la Figura 1b, con excepción del número de intervenciones, no hay variación del resto del diseño de un ECCA simple.

Ensayo clínico aleatorizado cruzado

En el ECCA de diseño cruzado los dos grupos reciben dos tratamientos o intervenciones en diferentes momentos. Como se observa en la Figura 1c, el grupo 1 recibe el tratamiento A y el grupo 2 recibe el tratamiento B por un periodo de tiempo, posteriormente se hace un *periodo de lavado*, donde los grupos dejan de recibir los tratamientos a fin de que la segunda parte del estudio sea semejante al momento de inicio del estudio; es decir, sin el efecto terapéutico de algún fármaco.

Posteriormente, el grupo 1 recibe el tratamiento B y el grupo 2 recibe el tratamiento A por el mismo tiempo que habían recibido el tratamiento previo. Como se describe en la figura, la medición de la variable de desenlace se realiza antes y después de la aplicación de una u otra intervención.

Este tipo de diseño es particularmente útil cuando se quiere comprobar la posible diferencia entre dos tratamientos cuya eficacia se conoce. Asimismo, solamente pueden ser realizados en poblaciones con una enfermedad estable (como hipertensión arterial o asma), ya que al término de cada intervención los pacientes deberán regresar a su estado basal. Es como hacer dos ECCA en un mismo grupo de pacientes, en dos periodos de tiempo diferente. Una de las principales ventajas es que se duplica el tamaño de muestra, puesto que todos los pacientes recibirán las dos intervenciones. Sin embargo, el tiempo de

duración del estudio se duplica, lo cual puede incrementar los costos y la probabilidad de pérdidas. Asimismo, se debe tener en cuenta que, en el caso de intervenciones educativas o medicamentos poco conocidos, el periodo de lavado puede ser insuficiente, lo que impedirá obtener resultados confiables.

Ensayo clínico N de 1

Una variante de los ensayos cruzados es el N de 1. En este tipo de estudios solo existe un paciente con una condición crónica, pero con dos o más alternativas terapéuticas, siendo el mismo sujeto su propio control. Como se muestra en la Figura 1d hay tres intervenciones, las cuales se brindarán a periodos similares de tiempo. Entre cada una deberá haber medición de la(s) variable(s) desenlace, idealmente un periodo de lavado. Como también es un ECCA, pero únicamente con un participante, entonces la aleatorización será el momento de brindar cualquiera de las tres intervenciones. Por ejemplo, las secuencias de las intervenciones pueden ser: 1-2-3, 3-1-2 o 2-3-1. La desventaja consisten en que puede ocurrir un efecto de aprendizaje del participante en el estudio, además del *efecto acumulado* tras recibir múltiples medicamentos durante las etapas del estudio.

Diseños cuasiexperimentales

En el área de la salud para la evaluación de intervenciones, en muchas ocasiones no se pueden realizar ECCA por diferentes razones: tiempo, costos, razones éticas, la falta de deseo de los participantes. Cuando esto ocurre, la alternativa puede ser un estudio cuasiexperimental o casi experimento, cuya característica principal es que la asignación a la(s) intervención(es) no es aleatoria, pero también puede ser por la falta de un grupo de comparación, o por ambas situaciones. Si bien, ambas situaciones llevan a considerar menor grado de validez, estos diseños pueden tener ciertas fortalezas:

- Requieren menor tiempo por la falta de un proceso menos riguroso de selección de participantes y porque es posible que los tiempos para medir los desenlaces sean más cortos.
- Recrean un ambiente natural dado el investigador no siempre tiene la capacidad para seleccionar a los sujetos de investigación.
- Son más baratos pues los costos se reducen al carecer de un grupo control o que se le otorgue

placebo y también porque no hay control tan estricto en cuanto a la selección de los participantes y la medición de las variables de resultado.

- Pueden aplicarse en ámbitos sociales, en virtud de que los investigadores pueden evaluar tratamientos ya establecidos.

Las desventajas son las siguientes:

- *Asociaciones espurias*: la incapacidad del investigador para controlar *a priori* (en los criterios de selección) todas las variables, lo que impide demostrar de forma válida que la intervención evaluada es la única responsable del resultado de interés.
- *Vigilancia*: el número y tiempo en el que se realizan las mediciones para determinar el efecto de la intervención sobre la(s) variable(s) de desenlace pueden ser insuficientes para demostrar resultados contundentes. Al respecto, quienes optan por realizar este tipo de estudios deberían procurar que la medición de la variable de resultado sea cegada.

En la actualidad se conoce una gama de estudios cuasiexperimentales; los más conocidos se describen a continuación:

Cuasiexperimento con grupo control no equivalente
En este diseño existe el grupo experimental que recibe la intervención por evaluar, el cual se compara con un grupo control; debido a que ningún participante fue seleccionado de manera aleatoria es posible que ambos grupos sean distintos entre sí al inicio de la aplicación de la intervención. De esta forma, es posible que en los grupos existan diferencias, por ejemplo, ser poblaciones diferentes, con distintos grados de gravedad de la enfermedad, o bien, con una variante particular de la enfermedad por estudiar en uno de los dos grupos (Figura 2a).

Por otro lado, la medición de la variable de resultado puede ser antes y después de la maniobra (Figura 2a) o también solo después de la intervención, como se muestra en la Figura 2b. Las pruebas estadísticas empleadas se encaminan a demostrar si existe diferencia entre ambos grupos en el momento específico, en el cual se evalúan las variables de resultado. Sin embargo, los resultados del estudio tendrán mayor validez cuando se analiza(n) la(s) variable(s) de desenlace antes y después de aplicar

la intervención, puesto que para comprobar que la intervención experimental es efectiva debe demostrarse cambio favorable en la variable de desenlace después de su aplicación.

Cuasiexperimento de antes y después en un solo grupo

En la Figura 2c se describe uno de los diseños más básicos, en el cual se evalúa la intervención en estudio en un solo grupo de pacientes. Para determinar si dicha intervención puede ser útil, entonces la variable de desenlace se mide antes y después de aplicarla. Se confirma la efectividad al observar mejoría en la variable de desenlace, es decir, después de la intervención se identifica modificación de los datos basales. El problema fundamental de este diseño es que no se puede establecer con certeza si la intervención sirve, ya que al no existir un grupo de comparación es posible que los cambios observados se deban a otros factores del ambiente o del propio participante en el estudio.

Cuasiexperimentos de medidas repetidas

Mediante múltiples registros del mismo grupo de pacientes a través del tiempo, los investigadores pueden analizar cambios tras la aplicación de una intervención. Este diseño es muy parecido al anterior, pero no solamente se miden los cambios en la variable de desenlace una vez antes y después de la maniobra experimental, sino que se realiza un mayor número de mediciones y por periodos de tiempo diferentes (Figura 2d). Esta variante permite estimar con mayor precisión el efecto de la maniobra, ya que es posible que los participantes regresen al estado basal después de un tiempo, o bien, continuar igual o mejorando.

En este tipo de diseños también puede evaluarse más de una intervención. Como se observa en la Figura 2e, son dos intervenciones con diferentes mediciones, pero tomando como base los resultados obtenidos de la variable de desenlace antes de la aplicación de la primera intervención.

Cuasiexperimento de series temporales

En este diseño, el tiempo es la variable independiente principal donde se hacen mediciones por periodos de tiempo (iguales o diferentes) de la(s) variable(s) de desenlace, antes y después de la aplicación de la intervención experimental. También pueden ser series

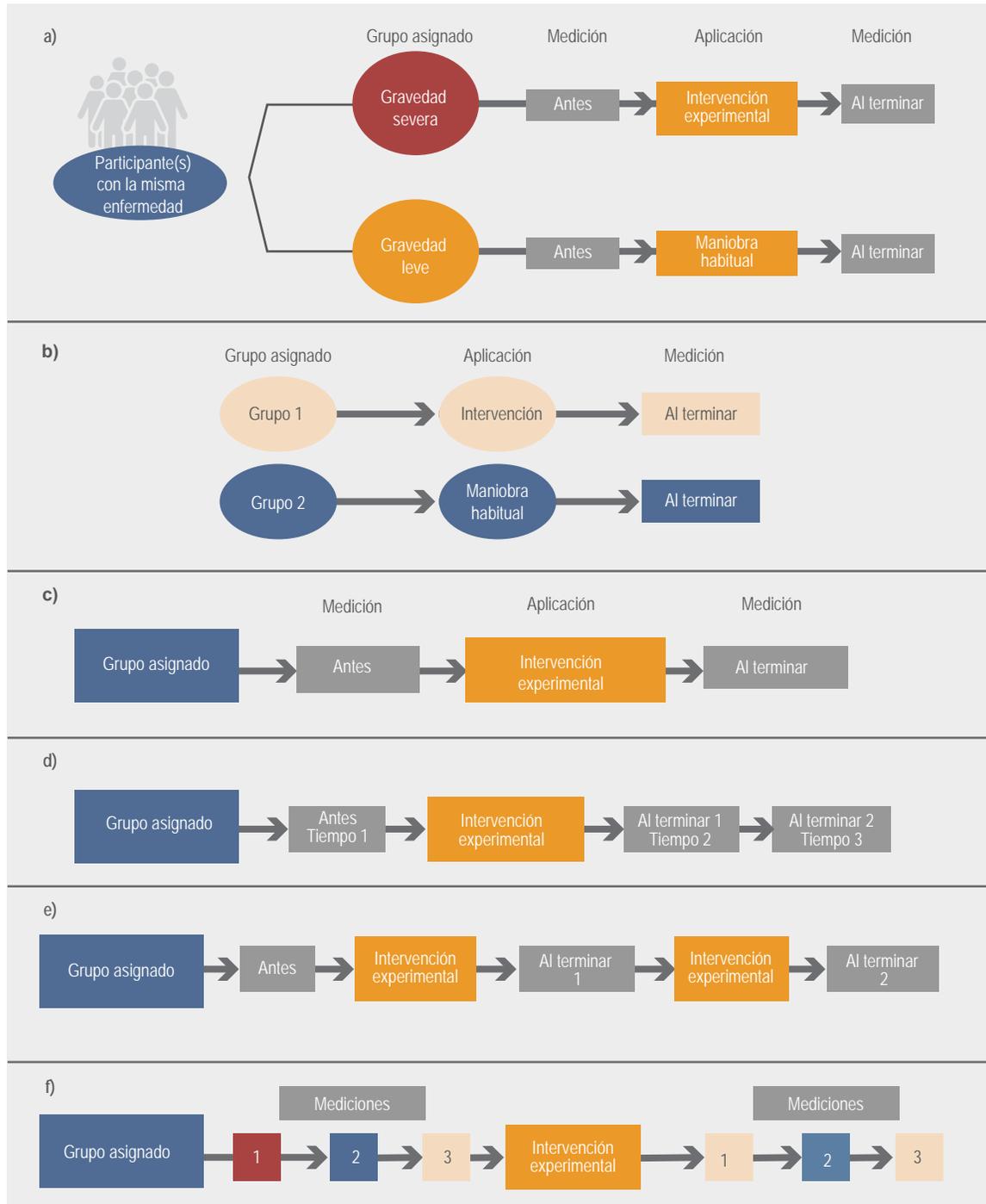


Figura 2. Tipos de estudios cuasiexperimentales. a) Cuasiexperimento con grupo de control no equivalente. b) Cuasiexperimento con grupo control no equivalente, con evaluación solo después de la intervención. c) Cuasiexperimento de un grupo, antes y después. d) Cuasiexperimento de series temporales de medidas repetidas; 2e) Cuasiexperimento de series temporales de dos intervenciones. f) Cuasiexperimento de series temporales interrumpidas

temporales interrumpidas en las que se puede medir el efecto de una maniobra después de *interrumpir* su uso (Figura 2f), ya sea cambiando de tratamiento o dejando de otorgarlo.

Estos diseños son de utilidad en estudios donde se desea evaluar maniobras educativas o cambios en el comportamiento de comunidades o individuos, tras implementar nuevas las políticas de salud en la búsqueda de mejorar la calidad de atención.

Conclusiones

En la actualidad el ensayo clínico controlado y aleatorizado es el diseño de investigación que aporta la mejor evidencia para determinar si una intervención terapéutica, preventiva o educativa es eficaz o efectiva. Cuando no es posible su realización se tienen disponibles los estudios cuasiexperimentales, si bien tienen menor grado de validez porque les falta el proceso de aleatorización o no existe un grupo control.

Lecturas recomendadas

1. Sackett DL. Explanatory and pragmatic clinical trials: A primer and application to a recent asthma trial. *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121(7-8):259-263.
2. Villasís-Keever MA, Miranda-Navales MG. El protocolo de investigación II: los diseños de estudio para investigación clínica. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(1):80-90.
3. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castellano P, Ángeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Publica Mex.* 2004;46(6):559-584. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/spm/v46n6/22570.pdf>
4. Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1594-1602. DOI: 10.1056/NEJM200105243442106
5. Calva-Mercado JJ. Estudios clínicos experimentales. *Salud Publica Mex.* 2000;42(4):349-358. DOI: 10.1590/S0036-36342000000400010
6. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(5):464-475. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.12.011
7. Bono-Cabré R. Diseños cuasi-experimentales y longitudinales. España: Universidad de Barcelona/ Facultad de Psicología/Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento; 2012.
8. Portney LG, Watkins MP. Foundations of clinical research. Applications to practice. USA: FA Davis Company; 2015.
9. Mazzucca S, Tabak RG, Pilar M, Ramsey AT, Baumann AA, Kryzer E, et al. Variation in research designs used to test the effectiveness of dissemination and implementation strategies: a review. *Front Public Health.* 2018;6:32. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00032
10. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The N-of-1 clinical trial: The ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med.* 2011;8(2):161-173. DOI: 10.2217/pme.11.7

Adverse reaction to food additives in a pediatric patient

Reacción adversa por aditivos alimentarios en un paciente pediátrico

Víctor Claudio Skrie,¹ Julio César Orellana¹

Abstract

Background: Food additives are intentionally-added ingredients in order to modify physical, chemical, biological, or sensory characteristics of foods. Allergic reactions caused by additives are uncommon in children, and their prevalence is not known; however, they can be severe.

Case report: An 8-year-old male presented with anaphylaxis and recurrent anaphylactic shocks due to multiple triggering factors such as food additives and medications. Point-of-care skin tests were performed with several additives, with positive results. Personalized emergency treatment was indicated in view of the possibility of anaphylaxis (adrenaline, diphenhydramine and dexamethasone) and environmental care for aeroallergens. Owing to a history of adverse reaction to salbutamol (giant or generalized urticaria), formoterol dry powder was indicated, which was well tolerated. Organic food exclusive consumption was recommended.

Conclusions: The diagnosis of allergy to additives should be suspected when the patient has a suggestive medical history, allergy to multiple foods or medications, reaction with manufactured foods, unrelated to organic products.

Keywords: Additives; Pediatrics; Anaphylaxis

Este artículo debe citarse como: Skrie VC, Orellana JC. Reacción adversa por aditivos en un paciente pediátrico. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):187-191

ORCID

Víctor Claudio Skrie, 0000-0001-9823-4953; Julio César Orellana, 0000-0001-9807-7273

¹Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, División Alergia e Inmunología, Córdoba, Argentina

Correspondencia: Víctor Claudio Skrie.
vcskrie@gmail.com

Recibido: 2017-06-21
Aceptado: 2017-09-01
DOI: 10.29262/ram.v65i2.288



Resumen

Antecedentes: Los aditivos alimentarios son ingredientes agregados intencionalmente para modificar las características físicas, químicas, biológicas o sensoriales de los alimentos. Las reacciones alérgicas por aditivos son poco frecuentes en niños y se desconoce su prevalencia, sin embargo, pueden ser severas.

Reporte de caso: Varón de ocho años que sufrió anafilaxia y choques anafilácticos recurrentes por múltiples desencadenantes como aditivos de alimentos y medicamentos. Se realizaron pruebas cutáneas de lectura rápida a varios aditivos, con resultados positivos. Se indicó tratamiento de urgencia personalizado ante la eventualidad de anafilaxia (adrenalina, difenhidramina y dexamentasona) y cuidado ambiental para control de aeroalérgenos. Debido al antecedente de reacción adversa al salbutamol (urticaria gigante o generalizada) se indicó formoterol en polvo seco, el cual fue bien tolerado. Se recomendó el consumo exclusivo de comidas orgánicas.

Conclusiones: El diagnóstico de alergia a los aditivos debe sospecharse cuando el paciente presenta historia clínica sugerente, alergia a múltiples alimentos o fármacos, reacción con alimentos manufacturados, sin relación con productos orgánicos.

Palabras clave: Aditivos alimentarios; Pediatría; Anafilaxia

Antecedentes

Los aditivos alimentarios son ingredientes agregados intencionalmente con la finalidad de modificar las características físicas, químicas, biológicas o sensoriales, durante el proceso de elaboración o envasado o acondicionado, almacenado, transporte o manipulación de un alimento.

Los aditivos alimentarios aumentan la estabilidad o capacidad de conservación e incrementan la aceptabilidad de los alimentos. Permiten la elaboración más económica y en gran escala de alimentos de composición y calidad constante en función del tiempo.¹ Se ha demostrado que muy raramente provocan verdaderas reacciones mediadas inmunológicamente.²

El uso de aditivos en la industria farmacéutica es intensivo, se utilizan los mismos que en la industria alimentaria. Los aditivos proporcionan al medicamento las características fisicoquímicas y galénicas idóneas, mejoran las características organolépticas (sabor, color, aroma) y la estabilidad.³ A este grupo de sustancias se les ha atribuido con frecuencia la capacidad de producir reacciones adversas e incluso alérgicas. Los principales aditivos implicados en reacciones adversas son tartrazina, parabenos, benzoatos, glutamato monosódico y sulfitos.

Las reacciones alérgicas por aditivos son poco frecuentes en niños, pero pueden ser severas.³

En un paciente con alergia a fármacos se deben evaluar las reacciones por aditivos. Los colorantes como la tartrazina y los conservantes como los parabenos son los principales responsables de alergia por aditivos en los niños, lo cual es relevante si se considera que los colorantes están presentes en más de dos tercios de los productos para niños.

Reporte de caso

Varón residente de Córdoba, Argentina, quien fue admitido a los ocho años de edad en la División de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba por anafilaxia y choque anafiláctico recurrente confirmado (edema de glotis, urticaria generalizada, dificultad respiratoria severa, hipotensión).

En la historia clínica alergoinmunológica se identificó como desencadenantes a los aditivos alimentarios o farmacológicos, según los testimonios de la madre.

El paciente tenía antecedentes personales alérgicos (asma bronquial persistente leve, rinosinusitis crónica), exacerbados por exposiciones ambientales al polvo doméstico y la humedad (Figura 1). Había recibido todas las vacunas del Calendario Nacional Oficial Argentino, sin que hubiera presentado reacciones adversas.

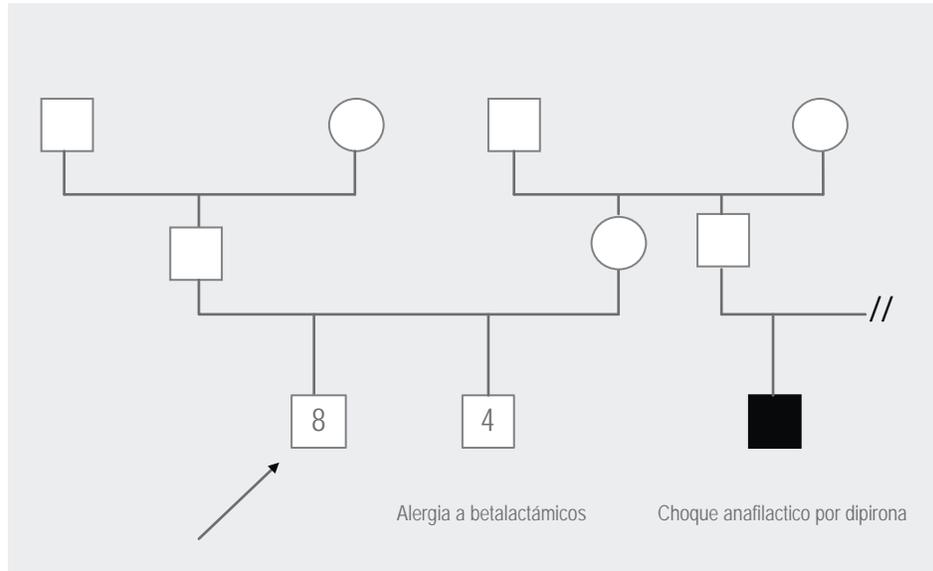


Figura 1. Antecedentes familiares alérgicos del paciente pediátrico con reacción adversa por aditivos alimentarios

Respecto a los antecedentes personales patológicos, a los dos años de edad había presentado reacción alérgica (urticaria, angioedema y sibilancias bronquiales) por antibióticos betalactámicos (penicilina y cefalexina) y macrólidos (claritromicina) en varias ocasiones, sin relación temporal ni con ingesta de alimentos. También presentó cuadro clínico de urticaria por antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, paracetamol) y por betametasona. La madre refirió uso de salbutamol en crisis asmática y que la lidocaina local (por tratamiento odontológico) desencadenó urticaria.

Las bebidas de cola, el tomate y el maíz inflado saborizado con queso fueron mencionados por sus cuidadores como responsables de urticaria.

El paciente fue derivado por primera vez a la División de Alergia e Inmunología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba a los cuatro años de edad (registrado en historia clínica).

Los resultados de laboratorio indicaron niveles de complemento C3 de 102 mg/dL, C4 de 21 mg/dL, CH50 de 47.6 %, C1q inhibidor cuantitativo de 444 mg/L, IgE sérica específica para penicilina (RAST) de 2.33 IU/mL (positivo moderado), IgE sérica de 488 UI/mL, IgG sérica de 1243 mg/dL, IgA sérica de 86 mg/dL y IgM sérica de 105 mg/dL. Las subpoblaciones linfocitarias fueron normales.

Para realizar prueba epidérmica de lectura rápida (*prick test*) con aeroalérgenos (*Dermatophagoides*

pteronissimus, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria*, *Aspergillus sp.*, árboles, malezas diversas y gramíneas), se explicó el procedimiento al paciente y sus padres, quienes firmaron el consentimiento informado. Se emplearon antígenos del Laboratorio Diater SRL, Buenos Aires, Argentina. Los resultados fueron positivos a aeroalérgenos (*Dermatophagoides pteronissimus* y *Dermatophagoides farinae*), por lo que se indicó tratamiento desensibilizante con vacuna de aeroalérgenos subcutánea, que fue suspendida por reacción anafiláctica (informada por el médico del centro de salud en ciudad de residencia del paciente), la cual fue manejada con difenhidramina endovenosa y oxígeno. El manejo continuó con medidas de control ambiental.

La familia asistió nuevamente a la División de Alergia e Inmunología cuando el paciente tenía 10 años de edad. En esa ocasión, los resultados del laboratorio privado LACE, Córdoba, Argentina, indicaron IgE sérica específica (RAST) negativa para tartrazina, positiva para ibuprofeno, trimetoprima y sulfametoxazol.

Se realizaron pruebas epidérmicas de lectura rápida (*prick test*) con los fármacos y aditivos sospechados. Previamente se explicó metodología del procedimiento y se firmó un consentimiento informado. Todos los procedimientos fueron efectuados en áreas provistas de elementos necesarios para rescate en caso de reacción anafiláctica. Los

Cuadro 1. Alimentos que deben evitar los pacientes alérgicos a los aditivos

Carnes y pescados frescos o congelados

Vegetales frescos o congelados

Cereales (arroz)

Frutas (pera)

Aceites sin conservantes

Condimentos: miel, sal, pimienta, azúcar

Café, té, agua

Manteca, huevo, leche, pan sin levadura y sin conservadores

Manzanas, bananas, jugos de frutas, uvas

Pan, tortas

Cereales, quesos, chocolates, jamón

Licores, margarina, mayonesa

Comidas instantáneas, alimentos empaquetados

Encurtidos, aderezos y salsas preparadas

Dulces

Vino, cerveza

resultados indicaron positividad a paracetamol, betametasona y dexametasona; en cuanto a los aditivos, a carboximetilcelulosa (INS 466), nipagin (metilparabeno), ácido cítrico (INS 330), colorante rojo punzó (INS 124), gelatina, colorante tartrazina (INS 102), carragenina (INS 407), nipazol (propilparabeno), histamina, metabisulfito de sodio (INS 223); así como negatividad para colorante amaranto (INS 123), colorante eritrosina (INS 127), colorante caramelo (INS 150 a), solución fenolada (control) (INS, Sistema Internacional de Numeración, Codex Alimentarius FAO/OMS).

El tratamiento consistió en control ambiental de aeroalérgenos y ante la eventualidad de anafilaxia se indicó tratamiento de urgencia personalizado con adrenalina, difenhidramina y dexamentasona. Debido al antecedente (según anamnesis indirecta) de reacción adversa al salbutamol (urticaria gigante⁴ o generalizada⁵) se indicó como rescate 4.5 µg de formoterol en polvo seco (sin aditivos), el cual fue bien tolerado. También se recomendó identificar concretamente los agentes provocadores (conforme a los rótulos de los productos comercializados), para así evitarlos.

En el Cuadro 1 se detallan los alimentos que deberán evitarse ante alergia a los aditivos. Se recomendó el consumo exclusivo de comidas orgánicas.

Discusión

En pacientes con alergia alimentaria y a drogas no siempre puede demostrarse el mecanismo inmunológico involucrado. Las reacciones mediadas por inmunoglobulina E sérica no son las más frecuentes.

Los aditivos alimentarios y farmacológicos deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial,⁶ porque pueden ocasionar reacciones importantes como el cuadro clínico descrito en nuestro paciente. El diagnóstico de alergia a los aditivos debe sospecharse cuando el paciente presenta historia clínica sugerente, alergia a múltiples alimentos o fármacos o reacción con alimentos manufacturados, sin relación con productos orgánicos. La indicación es efectuar pruebas de punción cutánea y dietas de eliminación.

Tanto el etiquetado de alimentos como los prospectos de medicamentos deben coincidir con la ficha técnica e incluir la información necesaria. Los aditivos alimentarios son de dudosa utilidad pues no mejoran la calidad de un producto respecto a su conservación o calidad higiénica.

Referencias

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. [Sitio web]. Código alimentario argentino. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/alimentos/normativas_alimentos_cca.asp
2. González-Mancebo E, Castelló-Carrascosa JV, Enrique-Miranda E, et al. Reacciones adversas a los aditivos alimentarios. En: Peláez-Hernández A, Dávila-González IJ, editores. Tratado de alergología. España: Ergon; 2007.
3. Gracia-Bara MT, Herrero-López T, Iriarte-Sotés P, Cruz-Granados MS, Infante-Herrero S. Reacciones alérgicas inducidas por fármacos poco habituales (I): de masa molecular baja o inorgánicos. En: Peláez-Hernández A, Dávila González IJ, editores. Tratado de Alergología. España: Ergon; 2007.

4. Galindo-Pacheco LV, O'Farrill-Romanillos PM, Amaya-Mejía AS, Almeraya-García P. Anafilaxia secundaria a pruebas cutáneas prick-to-prick para alimentos y sus factores de riesgo. *Rev Alergia Mex.* 2014;61:24-31.
5. Zuberbier T. A summary of the NEW International EAACI/GA2LEN/EDF/ WAO Guidelines in Urticaria. *World Allergy Organ J.* 2012;5(Suppl 1):S1-S5. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3181f13432
6. Barbaud A. Place of excipients in systemic drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):671-679. DOI: 10.1016/j.iac.2014.04.006

Long-term efficacy of omalizumab in patients with conventional treatment-resistant vernal keratoconjunctivitis

Eficacia a largo plazo del omalizumab en pacientes con queratoconjuntivitis vernal resistente a tratamiento convencional

Luis Santamaría,¹ Jorge Sánchez^{1,2}

Abstract

Background: In vernal keratoconjunctivitis, traditional treatments are sometimes insufficient for symptom control; the results with omalizumab are promising in resistant cases.

Case report: 15-year-old female adolescent with vernal keratoconjunctivitis who had received multiple ophthalmic treatments, immunotherapy and systemic steroids with no clinical response. She attended a clinical immunology and allergy department where she was started on omalizumab 225 mg every 2 weeks. After 6 months, she showed a decrease in pruritus and photophobia; two years later, both papillae and Horner-Trantas dots had disappeared. She remained symptom-free, and the use of ophthalmic drugs was therefore reduced. The patient missed omalizumab application on 4 occasions; however, symptoms recurred, and the papillae reappeared, but remitted upon drug re-initiation.

Conclusion: There is a temporal relationship between omalizumab administration and ocular symptom control, with evidence of relapse upon discontinuation.

Key words: Allergy; Atopy; Conjunctivitis; Vernal keratoconjunctivitis; Omalizumab

Este artículo debe citarse como: Santamaría L, Sánchez J. Eficacia a largo plazo del omalizumab en pacientes con queratoconjuntivitis vernal resistente a tratamiento convencional. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):192-196

ORCID

Luis Santamaría, 0000-0001-8709-7383; Jorge Sánchez; 0000-0001-6341-783X

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

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

Correspondencia: Jorge Sánchez. jotamsc@yahoo.com

Recibido: 2017-07-05

Aceptado: 2018-02-13

DOI: 10.29262/ram.v65i2.292



Resumen

Antecedentes: En la queratoconjuntivitis vernal, los tratamientos tradicionales a veces son insuficientes para controlar los síntomas; los resultados con omalizumab son prometedores en los casos resistentes.

Reporte de caso: Adolescente de 15 años con queratoconjuntivitis vernal quien había recibido múltiples tratamientos oftálmicos, inmunoterapia y esteroides sistémicos sin respuesta clínica. Acudió a un servicio de inmunología clínica y alergia donde se comenzó tratamiento con 225 mg de omalizumab cada dos semanas. Después de seis meses mostró disminución del prurito y de la fotofobia; dos años más tarde habían desaparecido las papilas y puntos de Horner-Trantas. La paciente permaneció sin síntomas, por lo que redujo el uso de medicamentos oftálmicos. En cuatro ocasiones suspendió la aplicación de omalizumab, sin embargo, los síntomas recurrían y reaparecían las papilas, que remitían al reiniciar el fármaco.

Conclusión: En la paciente descrita existió relación temporal entre la administración de omalizumab y el control de los síntomas oculares, con evidencia de recaída después de la interrupción.

Palabras clave: Alergia; Atopia; Conjuntivitis; Queratoconjuntivitis vernal; Omalizumab

Antecedentes

La queratoconjuntivitis vernal es una enfermedad multifactorial con fases agudas y subagudas de inflamación de la superficie ocular. Puede comprometer tanto la conjuntiva tarsal como la bulbar o ambas. Se caracteriza por inflamación córneo-conjuntival crónica con papilas tarsales conjuntivales gigantes o inflamación limbal. La queratoconjuntivitis vernal aparece frecuentemente en la primera década de la vida y tiene predominio en el sexo masculino. A pesar de incluir en su nombre el término vernal, referente a su relación con la estación de verano y la polinización durante ese periodo, en las ciudades del trópico parece ocurrir durante todo el año, no solo durante la primavera, además, los pacientes suelen estar sensibilizados a ácaros, con menor frecuencia que en los países europeos a granos de polen.^{1,2}

En la fisiopatología de la queratoconjuntivitis vernal parecen estar presentes reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada,³ sin embargo, su patogénesis exacta aún no está esclarecida. Una observación sugiere que las reacciones de hipersensibilidad tipo 1 mediadas por IgE no son las únicas involucradas en la inmunopatogénesis de la queratoconjuntivitis vernal: en Europa, hasta 50 % de los pacientes

tiene pruebas cutáneas de alergia que no demuestran sensibilización, sin embargo, en Colombia varios estudios han encontrado que hasta 80 % de los pacientes está sensibilizado.^{1,2} El compromiso corneal manifestado como queratitis densa superficial, úlceras en escudo y placas vernaes, produce síntomas molestos para el paciente y puede llevar a cicatrices neovascularizadas y secuelas visuales.

Debido a que su fisiopatología no está completamente entendida, el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal es por lo general complicado.⁴ Los antihistamínicos tópicos son la piedra angular del tratamiento de la alergia ocular, pero en la queratoconjuntivitis vernal suele ser necesario instaurar tratamientos más agresivos como inmunosupresores tópicos o sistémicos (esteroides, tacrolimus, ciclosporina A), que pueden tener efectos secundarios serios y no siempre son efectivos. El omalizumab tiene el potencial de convertirse en una opción segura para los pacientes en quienes se han agotado las otras modalidades terapéuticas.^{3,5}

En la literatura hay muy pocos reportes de casos de queratoconjuntivitis vernal tratados con omalizumab; la respuesta clínica fue satisfactoria en la mayoría de los pacientes que presentaban otras pa-

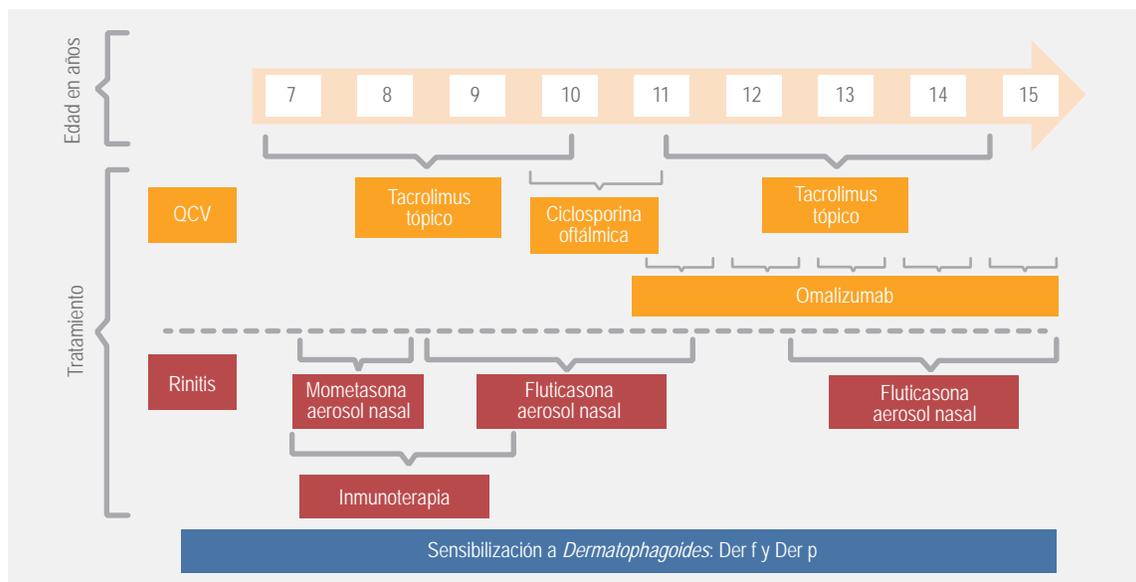


Figura 1. Historial terapéutico para rinitis y queratoconjuntivitis vernal durante el tiempo de seguimiento de la paciente, discriminados según la edad. Los corchetes muestran el periodo durante el cual fue recibido cada medicamento. Nota: La paciente recibió ciclosporina oftálmica varias veces a los 10 años de edad en ciclos cortos como tratamiento para control de síntomas agudo

tologías alérgicas asociadas. En 2005, Patricia Williams *et al.* realizaron un ensayo clínico en el cual incluyeron seis pacientes con queratoconjuntivitis, tres con queratoconjuntivitis vernal y tres con atópica, a quienes se les administró omalizumab dos veces al mes, con una dosis calculada de acuerdo con el estándar recomendado por la Food and Drugs Administration; según el peso corporal y los niveles séricos de IgE total, todos los pacientes presentaron mejoría de los síntomas oculares y pudieron disminuir el uso de esteroides tópicos y orales.⁵

En 2012 reportamos el caso de un joven de 16 años sensibilizado a ácaros, quien requirió trasplante de córnea y, además, no había respondido con los tratamientos estándar. Luego de seis meses con omalizumab presentó mejoría importante y toleró el retiro de los inmunosupresores.⁴ Al igual que este, existen otros casos en la literatura con respuesta exitosa con omalizumab,^{6,7,8,9} con mejoría de prurito y fotofobia en los primeros seis meses y remisión de los cambios en la conjuntiva o córnea a los 12 a 24 meses. En la mayoría de los casos, los pacientes tenían asma o dermatitis de base, lo que demuestra predominio de la respuesta inmunológica tipo Th2.

Reporte del caso

Adolescente del sexo femenino de 15 años de edad, quien consultó al servicio de alergología debido a síntomas oculares desde los cinco años de edad. Se documentó sensibilización a ácaros (Der f y Der p). Había recibido múltiples tratamientos, entre ellos antihistamínicos oculares, hidratantes oculares, ciclosporina, tacrolimus, inmunoterapia alérgeno específica (sin buena adherencia) y esteroide sistémico por varios años, sin mejoría significativa de los síntomas de prurito, ojo rojo, nódulos de trantas y papilas foliculares. Adicionalmente, tenía rinitis persistente de moderada a severa y presentaba adecuado control de los síntomas respiratorios con el tratamiento farmacológico.

El servicio de oftalmología, ante la severidad del cuadro y el posible glaucoma por la ciclosporina y los esteroides oftálmicos, remitió a la paciente a alergología y sugirió optimizar el manejo sistémico. En septiembre de 2012, el grupo de alergología decidió iniciar tratamiento con 225 mg de omalizumab cada 15 días aproximadamente. Después de seis meses presentó reducción importante del prurito y la fotofobia. A los 24 meses, la paciente reportó control subjetivo prácticamente completo (puntuación

de 8 en una escala visual análoga de 10); también se observó reducción importante de los parámetros objetivos (papilas, nódulos de trantas).

En el examen físico de noviembre de 2015 no se observaron papilas ni nódulos de trantas y había tolerancia a luz, por lo que se disminuyó la dosis a 150 mg cada 15 días con buena tolerancia. Al momento de este informe llevaba cuatro años y seis meses de tratamiento con omalizumab y toleró el retiro de los otros fármacos, excepto olopatadina oftálmica (Figura 1).

Debido a problemas con su aseguradora, la paciente suspendió el omalizumab en cuatro ocasiones, una durante el primer año de terapia, otra en el segundo y las dos últimas en el cuarto año. En esos casos, los síntomas reaparecieron luego del segundo mes sin el anti-IgE, con intensidad grave y en ocasiones con reaparición de papilas. Una vez que se reinició el medicamento desaparecieron la fotofobia y el prurito; a los pocos meses se resolvieron las papilas.

Hasta donde conocemos, este reporte es el primero que demuestra asociación causa-efecto entre la aplicación del omalizumab y la mejoría clínica, lo cual queda documentado con las múltiples suspensiones del medicamento y la mejoría clínica después de la readministración (Figura 2).

Discusión

El comportamiento de las enfermedades alérgicas parece estar influido por particularidades geográficas y socioeconómicas; el caso que reportamos plantea nuevos interrogantes. En las ciudades ubicadas en el trópico, donde la sensibilización a ácaros es alta, el mecanismo de base para el desarrollo de la queratoconjuntivitis vernal posiblemente está asociado fundamentalmente con una respuesta tipo Th2 mediada por IgE, por lo que el omalizumab puede cumplir un papel importante en el tratamiento de esta enfermedad.

El omalizumab ayuda al control sintomático, pero no detiene la enfermedad y de este modo no parece tener un impacto curativo, lo que se ve reflejado en las recaídas en el periodo durante el cual la paciente no recibió el omalizumab.

El tratamiento con omalizumab parece ser seguro; la paciente no presentó ningún efecto secundario relacionado con el uso de este y los otros casos de la literatura tampoco han reportado efectos adversos. Hacen falta ensayos clínicos controlados que evalúen la efectividad y seguridad del omalizumab a largo plazo en el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal.

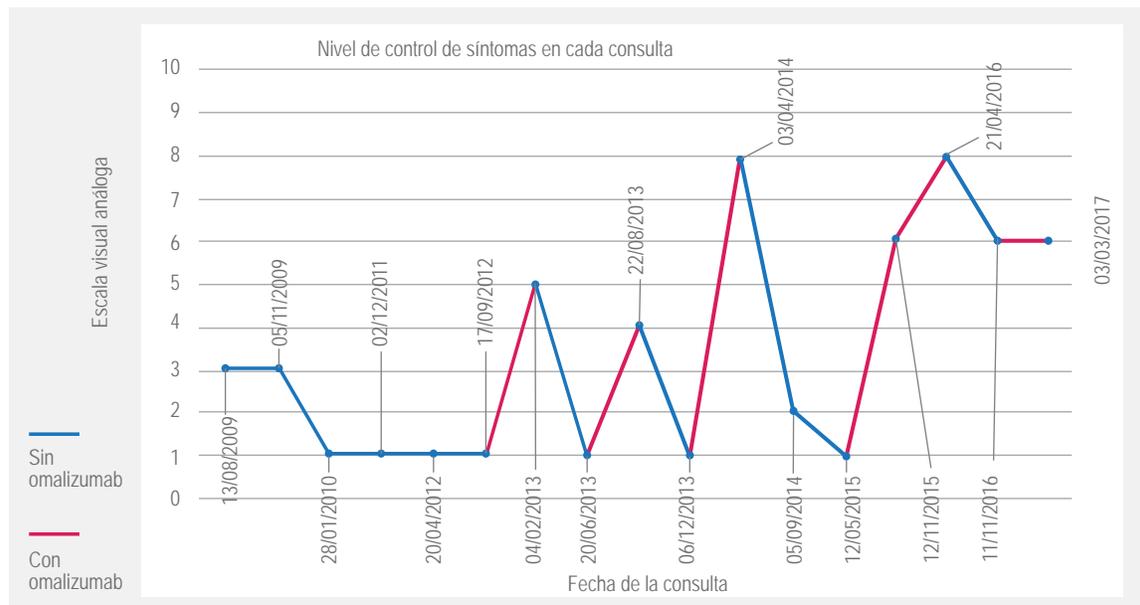


Figura 2. Nivel de control de los síntomas en cada fecha de consulta. Se observa mejoría subjetiva de síntomas relacionada con el uso de omalizumab y deterioro clínico durante la suspensión del fármaco

Referencias

1. Ramírez RH, Reina Z, Espinoza Y, Soto ML, Hernández A, Cardona R. Queratoconjuntivitis vernal refractaria: ¿es el tacrolimus una opción terapéutica? Estudio prospectivo. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2012;21:5-12.
2. López-Piedrahita E, Sánchez-Caraballo JM, Ramírez-Girado RH, Cardona-Villa R. Efectividad de la inmunoterapia con alergenitos en pacientes con queratoconjuntivitis vernal. *Rev Alerg Mex.* 2013;60(1):11-16.
3. El-Qutob D. Off-label uses of omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(1):84-96. DOI:10.1007/s12016-015-8490-y.
4. Sánchez J, Cardona R. Omalizumab. An option in vernal keratoconjunctivitis? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40(5):319-320. DOI:10.1016/j.aller.2011.08.002.
5. Williams PB, Sheppard JD. Omalizumab: A future innovation for treatment of severe ocular allergy? *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(12):1603-1609. DOI:10.1517/14712598.5.12.1603.
6. Doan S, Amat F, Gabison E, Saf S, Cochereau I, Just J. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther.* 2016;3. DOI:10.1007/s40123-016-0074-2.
7. De Klerk TA, Sharma V, Arkwright PD, Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS.* 2013;17(3):305-306. DOI:10.1016/j.jaapos.2012.12.153.
8. Occasi F, Zicari AM, Petrarca L, Nebbioso M, Salvatori G, Duse M. Vernal keratoconjunctivitis and immune-mediated diseases: One unique way to symptom control? *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(3):289-291. doi:10.1111/pai.12350.
9. Enrico Heffler, Picardi G, Liuzzo MT, Pistorio MP, Crimi N. Omalizumab treatment of vernal keratoconjunctivitis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;1(4):2-4. DOI:10.1017/CBO9781107415324.004.