

Preguntas comunes en alergias. Enfoque práctico para el diagnóstico y manejo en atención primaria

Jorge Sánchez et al.

Reactividad cutánea en conjuntivitis alérgica

Pablo Andrés Miranda-Machado et al.

El Acuerdo Bruselas 2017 para Latinoamérica: una iniciativa de la GARD y SLaii

Maximiliano Gómez et al.

Omalizumab en niños con asma no controlada: estudio en la vida real realizado en Colombia

Olga Lucia Morales-Múnera et al.

Perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria en el noroeste de México

Diana Aguilar-Jasso et al.

Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable

Irving Jesús Vivas-Rosales et al.

Calidad de vida en urticaria crónica y su relación con el impacto económico y control de la enfermedad en pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Monterrey, México

Alfredo Arias-Cruz et al.

El papel pragmático de la citología nasal: una prueba en el punto de atención para implementar la medicina de precisión en la práctica clínica

Matteo Gelardi et al.

La asociación de la microbiota humana con la inmunoglobulina A y su participación en la respuesta inmunológica

Erick Saúl Sánchez-Salguero et al.

La importancia de la UNAM en el aval de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica

Germán Bazán-Miranda et al.

Análisis bayesiano. Conceptos básicos y prácticos para su interpretación y uso

Mario Enrique Rendón-Macias et al.

Síndrome Frey en la consulta de alergología

July Andrea Ospina-Cantillo et al.

Reactivación de micosis fungoide en estadio de placa por administración de extracto dializado de leucocitos vía oral. Reporte de caso

Blanca María Castillo-Morfin et al.

Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico. Reporte de caso

Rodrigo Collado-Chagoya et al.

Desensibilización a alopurinol en paciente con gota tofácea

Eunice Giselle López-Rocha et al.

CMICA

Presidente

Dr. Javier Gómez Vera

Vicepresidente

Dr. Eric Martínez Infante

Secretario

Dr. Elías Medina Segura

Comité Académico

Dr. Alfredo Arias Cruz

RAM

Directora editorial

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

Editora ejecutiva

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

Coeditores

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

Editores de Sección

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

Editores Asociados

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

Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Comité editorial internacional

Argentina

Dr. Martin Bozzola
Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé
Associação Brasileira de Alergia
e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto
Universidade de São Paulo

Chile

Dra. Paula Duarte
Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan
Asociación Colombiana de Asma Alergia e
Inmunología

Cuba

Dra. Mirta Álvarez Castelló
Sociedad Cubana de Asma, Alergia e Inmunología
Clínica

Ecuador

John Zambrano Haboud
Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

España

Dr. Antonio Valero Santiago
Sociedad Española de Alergia e Inmunología
Clínica

Dra. Monserrat Fernández Rivas
Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto

Hospital La Fe

Estados Unidos

Dr. Juan C. Celedón
Hispanic American Allergy Asthma
& Immunology Association

Comité editorial nacional

Dra. Blanca del Río Navarro
Dra. Blanca María Morfín Maciel
Dra. Laura Berrón Ruiz



Panamá

Dr. Paulo Barrera
Asociación Panameña de
Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

Dra. Ana Elizabeth Buoggermini
Universidad Nacional de Asunción

Dr. Silvio Mario Espínola
Velásquez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e
Inmunología

Dr. Ricardo Meza Brítez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e
Inmunología

Perú

Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila
Sociedad Peruana de Inmunología
y Alergia

Portugal

Mário Morais-Almeida
Sociedad Portuguesa de
Alergología e Inmunología
Clínica

República Dominicana

Antonio J. Castillo V.
Sociedad Dominicana de Alergia e Inmunología

Uruguay

Dr. Juan Francisco Schuhl
Sociedad Uruguaya de Alergología

Venezuela

Dr. Mario A. Sánchez Borges
Sociedad Venezolana de Alergia, Asma
e Inmunología

Dr. Marco Antonio Yamazaki
Dr. Mario Cavazos Galván
Dra. Eunice Giselle López Rocha

Revista Alergia México, año 65, núm. 3, julio-septiembre 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: Ricardo Varela Dorantes.

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

Contents

Original articles

- 197 Common questions about allergy. Practical approach to diagnosis and management in primary care**
Jorge Sánchez, Andrés Sánchez, Ricardo Cardona
- 209 Skin reactivity in allergic conjunctivitis**
Pablo Andrés Miranda-Machado, Bautista De la Cruz-Hoyos Sánchez
- 217 2017 Brussels Agreement for Latin America: an initiative of the GARD and SLaaI**
Maximiliano Gómez, Sandra Nora González-Díaz, Marilyn Urrutia-Pereira, Marilyn Valentín-Rostan, Anahí Yáñez, Edgardo Jares, Alfredo Arias-Cruz, Moisés Calderón, Jean Bousquet; Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología; Global Alliance against Chronic Respiratory Disease
- 222 Omalizumab in children with uncontrolled asthma: a real-life study carried out in Colombia**
Olga Lucía Morales-Múnera, Ángela María Pedraza, Laura Fernanda Niño-Serna
- 233 Clinical profile in pediatric patients with diagnosis of food allergy in the Northwest of Mexico**
Diana Aguilar-Jasso, Francisco Valdez-López, Jaime Guadalupe Valle-Leal, Juan Aguilar-Jasso, Julio César Del Hierro-Yepo, Natalia Lizola-Arvizu
- 242 Bronchiectasis severity in adult patients with common variable immunodeficiency**
Irving Jesús Vivas-Rosales, Mariana Hernández-Ojeda, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Diana Andrea Herrera-Sánchez, Abril Elena Maciel-Fierro, Juan Carlos Núñez-Enríquez
- 250 Quality of life in chronic urticaria and its relationship with economic impact and disease control in patients attended to at the University Hospital of Monterrey, Mexico**
Alfredo Arias-Cruz, Sandra Nora González-Díaz, Alejandra Macías-Weinmann, Jesús Arturo Ibarra-Chávez, Daniel Sánchez-Guerra, Lucía Leal-Villarreal, María del Rocío Salinas-Díaz
- 259 The pragmatic role of nasal cytology: a point-of-care testing to implement precision medicine in clinical practice**
Matteo Gelardi, Massimo Landi, Giorgio Ciprandi

Immunology

- 264 Human microbiota association with immunoglobulin A and its participation in immune response**
Erick Saúl Sánchez-Salguero, Leopoldo Santos-Argumedo

Revision article

- 279 UNAM: the importance of academic support for Allergy Clinic Immunology specialty**
Germán Bazán-Miranda, Víctor Olmedo, Gerhard Heinze-Martin, Aurora Sosa-Reyes, Judith Torres-Carrillo, Diana Aguirre, Jessie Nallely Zurita-Cruz, Horacio Márquez-González, Guadalupe Miranda-Navales, Miguel Ángel Villasis-Keever

Research methodology

- 285 Bayesian analysis. Basic and practical concepts for its interpretation and use**
Mario Enrique Rendón-Macías, Alberto Riojas-Garza, Daniela Contreras-Estrada, José Darío Martínez-Ezquerro

Case reports

- 299 Frey's syndrome in the allergology consultation**
Judy Andrea Ospina-Cantillo, Ruth Helena Ramírez-Giraldo, Iris Yansa Castelblanco-Arango, Ricardo Cardona
- 304 Reactivation of patch-stage mycosis fungoides caused by oral administration of dialyzable leukocyte extract. Case report**
Blanca María Castillo-Morfin, Blanca María Morfin-Maciel
- 310 Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome. Case report**
Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Gumaro Alejandro Eliosa-Alvarado, Ana del Carmen García-González, Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Andrea Aída Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Sámamo
- 316 De-sensitization to allopurinol in a patient with tophi gout**
Eunice Giselle López-Rocha, Gerardo Hernández-Montoya, Alberto Hernán Rodríguez-Pesina, Karen Alicia Rodríguez-Mireles

Contenido

Artículos originales

- 197 Preguntas comunes en alergias. Enfoque práctico para el diagnóstico y manejo en atención primaria**
Jorge Sánchez, Andrés Sánchez, Ricardo Cardona
- 209 Reactividad cutánea en conjuntivitis alérgica**
Pablo Andrés Miranda-Machado, Bautista De la Cruz-Hoyos Sánchez
- 217 El Acuerdo Bruselas 2017 para Latinoamérica: una iniciativa de la GARD y SLaaI**
Maximiliano Gómez, Sandra Nora González-Díaz, Marilyn Urrutia-Pereira, Marilyn Valentín-Rostan, Anahí Yáñez, Edgardo Jares, Alfredo Arias-Cruz, Moisés Calderón, Jean Bousquet; Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología; Global Alliance against Chronic Respiratory Disease
- 222 Omalizumab en niños con asma no controlada: estudio en la vida real realizado en Colombia**
Olga Lucía Morales-Múnera, Ángela María Pedraza, Laura Fernanda Niño-Serna
- 233 Perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria en el noroeste de México**
Diana Aguilar-Jasso, Francisco Valdez-López, Jaime Guadalupe Valle-Leal, Juan Aguilar-Jasso, Julio César Del Hierro-Yepo, Natalia Lizola-Arvizu
- 242 Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable**
Irving Jesús Vivas-Rosales, Mariana Hernández-Ojeda, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Diana Andrea Herrera-Sánchez, Abril Elena Maciel-Fierro, Juan Carlos Núñez-Enríquez
- 250 Calidad de vida en urticaria crónica y su relación con el impacto económico y control de la enfermedad en pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Monterrey, México**
Alfredo Arias-Cruz, Sandra Nora González-Díaz, Alejandra Macías-Weinmann, Jesús Arturo Ibarra-Chávez, Daniel Sánchez-Guerra, Lucía Leal-Villarreal, María del Rocío Salinas-Díaz
- 259 El papel pragmático de la citología nasal: una prueba en el punto de atención para implementar la medicina de precisión en la práctica clínica**
Matteo Gelardi, Massimo Landi, Giorgio Ciprandi

Inmunología

- 264 La asociación de la microbiota humana con la inmunoglobulina A y su participación en la respuesta inmunológica**
Erick Saúl Sánchez-Salguero, Leopoldo Santos-Argumedo

Artículo de revisión

- 279 La importancia de la UNAM en el aval de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica**
Germán Bazán-Miranda, Víctor Olmedo, Gerhard Heinze-Martin, Aurora Sosa-Reyes, Judith Torres-Carrillo, Diana Aguirre

Metodología de la investigación

- 285 Análisis bayesiano. Conceptos básicos y prácticos para su interpretación y uso**
Mario Enrique Rendón-Macías, Alberto Riojas-Garza, Daniela Contreras-Estrada, José Darío Martínez-Ezquerro

Casos clínicos

- 299 Síndrome Frey en la consulta de alergología**
Judy Andrea Ospina-Cantillo, Ruth Helena Ramírez-Giraldo, Iris Yansa Castelblanco-Arango, Ricardo Cardona
- 304 Reactivación de micosis fungoide en estadio de placa por administración de extracto dializado de leucocitos vía oral. Reporte de caso**
Blanca María Castillo-Morfin, Blanca María Morfin-Maciel
- 310 Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico. Reporte de caso**
Rodrigo Collado-Chagoya, Javier Hernández-Romero, Gumaro Alejandro Eliosa-Alvarado, Ana del Carmen García-González, Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Andrea Aída Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Sámamo
- 316 Desensibilización a allopurinol en paciente con gota tófica**
Eunice Giselle López-Rocha, Gerardo Hernández-Montoya, Alberto Hernán Rodríguez-Pesina, Karen Alicia Rodríguez-Mireles

Common questions about allergy. Practical approach to diagnosis and management in primary care

Preguntas comunes en alergias. Enfoque práctico para el diagnóstico y manejo en atención primaria

Jorge Sánchez,¹ Andrés Sánchez,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

Allergic diseases are disorders with different clinical manifestations that are present in 20 to 40% of the general population. Since they share a common mechanism, several processes of this type often occur in the same individual, thus generating numerous symptoms and important economic costs for patients and their families. Currently, medical management of these diseases is focused on three main aspects: to identify and avoid the causative agent, acute symptoms' control through pharmacological treatment and generation of tolerance with immunomodulation or desensitization. However, owing to the different underlying mechanisms, different diagnostic approaches are necessary, which can become a real challenge for the treating physician. In addition, sometimes patients undergo different restrictions and unnecessary treatments, thus limiting their daily activities, modifying their diet and directly affecting their quality of life. A review is made, aimed at answering different concerns arising from daily patient consultation.

Keywords: Asthma; Allergy; Atopy; Immunoglobulin; Pets; Rhinitis; Sensitization

Este artículo debe citarse como: Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Preguntas comunes en alergias. Enfoque práctico para el diagnóstico y manejo en atención primaria. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):197-207

ORCID

Jorge Sánchez, 0000-0001-6341-783X; Andrés Sánchez, 0000-0001-7460-3427;
Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

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

Correspondencia: Jorge Sánchez. jotamsc@yahoo.com

Recibido: 2017-09-22
Aceptado: 2018-03-05
DOI: 10.29262/ram.v65i3.309



Resumen

Las alergias son enfermedades con diferentes manifestaciones clínicas, presentes en 20 a 40 % de la población general. Debido a que comparten un mismo mecanismo, en muchas ocasiones se presentan varios procesos de este tipo en una misma persona, generando numerosos síntomas y costos económicos importantes para el paciente y su familia. Actualmente, el manejo médico de estas enfermedades está enfocado en tres puntos principales: identificar y evitar el agente causal, control de los síntomas agudos mediante tratamiento farmacológico y generación de tolerancia con inmunomodulación o la desensibilización. Sin embargo, debido a los diferentes mecanismos subyacentes, es necesario realizar diferentes aproximaciones diagnósticas, las cuales pueden transformarse en un verdadero reto para el médico tratante. Adicionalmente, en ocasiones el paciente lleva a cabo restricciones y tratamientos innecesarios, limitando sus actividades diarias, modificando su dieta y afectando de forma directa su calidad de vida. Se realiza una revisión orientada a dar respuesta a diferentes inquietudes comunes que resultan de la consulta de la práctica diaria.

Palabras clave: Asma; Alergia; Atopia; Inmunoglobulina; Mascotas; Rinitis; Sensibilización

Introducción

El conocimiento sobre las alergias y el manejo específico que estas requieren en la población general e incluso en el gremio médico, especialmente a nivel de atención primaria, suele ser limitado. Un estudio en Brasil evaluó el conocimiento de 895 pediatras sobre la alergia alimentaria, enfocado principalmente en el diagnóstico. La investigación demostró que 97 % de los médicos realizaba el diagnóstico sin pruebas confirmatorias, adicionalmente, más de 50 % iniciaba medidas de restricción innecesarias que llevaban a que el paciente no pudiera consumir alimentos a los cuales no era alérgico.¹ En esta revisión pretendemos, mediante la respuesta de algunas preguntas generales, brindar un conocimiento práctico para el manejo básico del paciente alérgico. Esta revisión puede ser útil para el público en general, pero esta principalmente dirigida al médico general, de urgencias y de familia, quienes suelen ser los primeros en atender a los pacientes antes de su evaluación por un especialista en alergología.

¿Qué es una alergia?

Decir “enfermedades alérgicas” es redundante. Alergia se define como “una reacción de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos que lleva a signos y síntomas”.² Por tanto, al decir alergia queda implícito que estamos frente a una enfermedad. Igualmente es bastante común que el

término alergia se use de forma indistinta al de atopia, pero no son exactamente lo mismo. Atopia se define como “predisposición personal o familiar a producir inmunoglobulina E (IgE) específica ante un estímulo inocuo, generalmente una proteína”.² Por tanto, mientras el término alergia hace referencia a enfermedad, atopia hace referencia a una predisposición que, si bien es un factor de riesgo para las alergias, no necesariamente implica estar enfermo. Aproximadamente 50 % de los pacientes atópicos no desarrolla una alergia y no todas las alergias necesariamente tienen un mecanismo IgE (aunque es el más frecuente), ya que los mecanismos de hipersensibilidad incluyen mediación IgG (tipo II), por complemento (tipo III) y celular (IV).

Otra definición importante es el concepto de “alérgeno”. Un alérgeno se define como un antígeno que causa alergia. La mayoría de los alérgenos son proteínas y generan una respuesta IgE, por eso en la mayoría de las ocasiones la atopia se asocia con alergia y se considera un factor de riesgo, sin embargo, en ocasiones el alérgeno puede ser reconocido por anticuerpos IgG y ser un carbohidrato o químico de bajo peso molecular que puede actuar como un hapteno y ser reconocido por linfocitos Th1.

Las alergias pueden afectar cualquier sistema: respiratorio (rinitis, asma), cutáneo (urticaria, dermatitis), ocular (conjuntivitis, queratoconjuntivitis) o múltiples sistemas al mismo tiempo (anafilaxia,

Cuadro 1. Principales enfermedades alérgicas IgE mediadas					
	Asma	Rinitis/conjuntivitis	Dermatitis	Alergia alimentaria	Anafilaxia
Prevalencia	5 a 25 %	15 a 50 %	1 a 10 %*	0.5 a 7 %	0.1 a 2 %
Frecuencia de atopia	60 a 80 %	70 a 90 %	80 a 95 %	80 a 90 %	95 a 98 %
Sistema afectado	Bronquial	Nasal/ocular	Cutáneo	Cutáneo 80 %, Gastrointestinal 50 %, Respiratorio 30 a 70 %	Cutáneo y respiratorio 80 %; otros sistemas: cardiovascular, gastrointestinal, etcétera, 20 %
Principal comorbilidad**	Rinitis (70 a 80 %)	Rinitis/conjuntivitis (50 a 80 %)	Rinitis	Sin clara relación con otras alergias	Sin clara relación con otras alergias
Pronóstico de no atopia	40 a 60 % la supera con el tiempo independientemente de la edad	20 a 40 % la superan con el tiempo	60 a 80 % la superan antes de la pubertad	Depende del alimento. Leche y huevo 50 a 70 % se superan antes de la pubertad	No se suele superar
Pronóstico de atopia	20 a 40 % de los menores de 5 años lo superan	10 a 20 % la superan en el tiempo	60 a 80 % lo superan antes de la pubertad	Depende del alimento. Leche y huevo 50 a 70 % la superan antes de la pubertad	No se suele superar

* La prevalencia de la dermatitis varía de acuerdo con la edad: 10 % en niños, 1 % en mayores de 20 años.

** Múltiples comorbilidades, tanto alérgicas como no alérgicas; las IgE mediadas son más frecuentes. Datos tomados de Guía ARIA, Guía GINA, Guía SLai Dermatitis^{22,23,35,49,50}

síndrome hipereosinofílico) (Cuadro 1). Cuando el mecanismo causal es mediado por IgE, varias de estas manifestaciones se pueden presentar al mismo tiempo (Figura 1).

¿Cuáles son sus mecanismos?

Como mencionamos, las alergias tienen múltiples causas y si bien es cierto que la IgE es el mecanismo prevalente, no es el único.^{3,4,5,6} Estos mecanismos se pueden resumir en la tradicional clasificación de Gel y Coombs⁷ (Figura 2) y son comentados a continuación. Aunque estos mecanismos participan en múltiples enfermedades, en las alergias son desencadenados generalmente por estímulos tolerados por las personas y provenientes del medio ambiente.

Hipersensibilidad tipo I

Hace referencia a la IgE y es el mecanismo más común de las alergias (80 %). Aunque fisiológicamente este mecanismo ocurre como respuesta a las proteínas de los parásitos, en las alergias sucede ante proteínas normalmente toleradas y que no son dañinas. La IgE es producida por los linfocitos B, luego es reconocida por el receptor FcεRI (el cual puede ser trimérico o tetramérico) o el FcεRII.^{8,9} La distribución en las células de los receptores FcεRI trimérico y FcεRII suele ser amplia, mientras que el receptor FcεRI tetramérico se encuentra solo en grandes cantidades en los basófilos y en los mastocitos. Debido a que su forma tetramérica le da mayor estabilidad, cuando un receptor FcεRI tetramérico reconoce una

inmunoglobulina E y esta a su vez reconoce a un antígeno, si las condiciones del medio son adecuadas, esta unión puede producir la degranulación de mastocitos y basófilos, los cuales liberan al medio diferentes sustancias proinflamatorias, como histamina, triptasa, quemoquinas que atraen otras células efectoras y otras interleucinas que favorecen su proliferación. Por el contrario, cuando este reconocimiento ocurre por el receptor FcεRI trimérico o el receptor FcεRII, las señales suelen ser menos intensas y favorecen la liberación de mediadores antiinflamatorios en las células.

Actualmente no se sabe por qué en algunas personas se desencadena el proceso alérgico y en otras no, pero se cree que está ligado a la carga genética de cada individuo, especialmente entre los alelos que expresan las citocinas IL-10, IL-4, TGF-beta, IL-13, entre otras.^{10,11} Debido a que este mecanismo es el mismo, independientemente de la ruta de entrada del alérgeno, resulta fácil comprender por qué hay alta frecuencia de comorbilidades alérgicas en un mismo paciente: 80 % de los pacientes asmáticos tiene rinitis y 50 % de los pacientes con rinitis tienen conjuntivitis y viceversa. También estos conceptos ayudan a comprender por qué en los pacientes con anafilaxia IgE mediada suelen afectarse múltiples sistemas.

Hipersensibilidad tipo II

Hace referencia a la eliminación celular mediada por células efectoras dependientes de anticuerpos IgG e

IgM. Básicamente algunas células presentarían en su membrana un autoantígeno o un antígeno foráneo que sería reconocido por IgG e IgM específica.^{12,13} Luego, son reconocidas por las células NK (*natural killer*) o por macrófagos y estas células efectoras eliminarían las células marcadas. En las alergias, este mecanismo no es frecuente pero ocurre ocasionalmente en las reacciones adversas a algunos medicamentos.

Hipersensibilidad tipo III

Ocurre por la formación de inmunocomplejos.¹⁴ Cuando existe un exceso de antígenos o anticuerpos, sucede la formación de pequeños complejos inmunes incapaces de fijar complemento y, por lo tanto, no son retirados de la circulación. Este mecanismo se ha propuesto como posible causa de la urticaria crónica espontánea, al menos en un grupo de pacientes y también se ha asociado en fenotipos de asma crónica.

Hipersensibilidad tipo IV

En esta forma de hipersensibilidad, linfocitos T CD8+ sensibilizados a un alérgeno causan lisis directa de células diana que expresan antígenos foráneos asociados con moléculas de MHC de clase I. Los linfocitos T CD8+ activados, células efectoras de esta reacción, se denominan linfocitos T citotóxicos.^{15,16} En la respuesta de hipersensibilidad tipo I, esta es mediada por IgE y en la respuesta tipo IV, por linfocitos T citotóxicos. En ambas es necesaria una

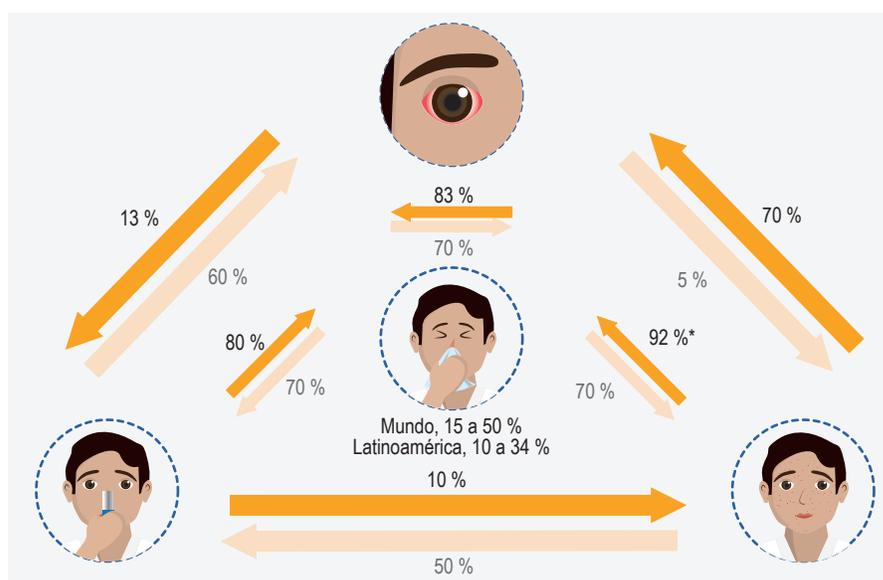


Figura 1. Prevalencia de las alergias IgE mediadas y su interacción.

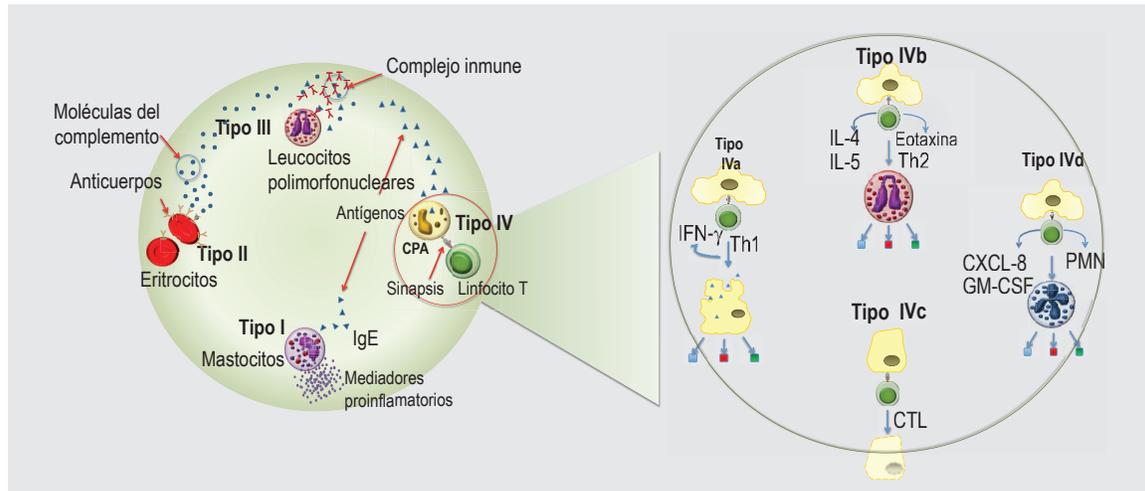


Figura 2. Mecanismos de hipersensibilidad de acuerdo con clasificación de Gel y Coombs.

exposición inicial en la que el organismo reconoce por primera vez el agente.

A diferencia de las reacciones IgE, en la hipersensibilidad tipo IV la reacción suele demorar algunos días en aparecer, lo que a veces dificulta la identificación del agente causal. Las enfermedades más comunes desencadenadas por la hipersensibilidad tipo IV son la dermatitis de contacto y las reacciones cutáneas severas por medicamentos, entre las que están incluidos el Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica^{17,18} y en las que pueden intervenir múltiples tipos celulares.^{17,19,20,21} Adicionalmente, otros tipos celulares pueden participar en la respuesta, como eosinófilos, mastocitos, etcétera, lo que depende del tipo de estímulo que induce la respuesta y tendrá como consecuencia manifestaciones clínicas diferentes, pero que, por motivos desconocidos, suelen afectar de forma común la piel, entre otros órganos.

¿Cómo diagnosticar una alergia?

Para diagnosticar cualquier proceso alérgico es necesaria una combinación de indagación clínica y pruebas diagnósticas. Existen múltiples guías internacionales que proponen criterios diagnósticos para asma, rinitis, dermatitis y conjuntivitis,^{22,23,24} pero para determinar si la etiología es alérgica es necesario evaluar la presencia de un mecanismo de hipersensibilidad subyacente. Recordemos que también existe el asma no alérgica, la rinitis no alérgica, etcétera.

Pruebas *in vivo*

- *Evaluación de atopia:* La presencia o no de atopia se comprueba mediante la determinación de la presencia o no de IgE específica ante un estímulo que comúnmente no es perjudicial, como las esporas de hongos, epitelios de mascotas, entre otros. Esta evaluación se puede realizar mediante diferentes pruebas.
- *Prueba intraepidérmica:* La prueba intraepidérmica o de escarificación permite determinar con alta sensibilidad la presencia de IgE en los pacientes.^{25,26} Usualmente se emplean extractos proteicos con los que el paciente tenga sospecha clínica o frecuente exposición por su ubicación geográfica. En los países del trópico, las fuentes más frecuentemente probadas por su estrecha relación con los síntomas clínicos son los ácaros, sin embargo, las proteínas de cualquier otra fuente biológica pueden actuar como fuente alérgica. Entre los alimentos más asociados con síntomas alérgicos están leche, huevo, maíz, trigo, maní, camarón y pescado. La selección de los alérgenos para utilizar en la prueba depende en gran parte de la sospecha clínica, la ubicación del paciente, las fuentes con las cuales entra en contacto, la actividad laboral y el tipo de síntomas.^{27,28} Si la prueba se hace teniendo en cuenta estos criterios de selección al elegir los extractos, el resultado es muy confiable, ya que la sensibilidad de la prueba es de

98 % y la especificidad de 80 %. Por ejemplo, en un paciente con sospecha clínica de que la exposición a proteínas de perro está contribuyendo a la exacerbación de los síntomas nasales, si el resultado de la prueba es negativo se puede estar casi seguro de que el paciente no es atópico para perro y, por tanto, no es alérgico IgE mediado a esta fuente. Si el resultado de la prueba es positivo se demostraría que el paciente es atópico a los perros y existe alta posibilidad de que esa fuente está asociada con los síntomas nasales. Sin embargo, debido a que no todos los atópicos desarrollan síntomas, no puede declararse que los perros son la causa de la rinitis del paciente, a menos que la historia clínica así lo sugiera. Por eso, un reto de la prueba es determinar cuál o cuáles sustancias positivas en un paciente realmente son clínicamente relevantes, para evitar hacer restricciones innecesarias. La prueba es sencilla técnicamente: se aplica una gota de cada extracto en la región volar del antebrazo del paciente o en la espalda y luego se hace un ligero raspado, sin penetrar la dermis, con lancetas con punta de 1 a 3 mm.^{25,26} Existen algunos reportes de anafilaxia durante esta prueba, por lo que se debe tener cuidado y disponibilidad de un carro de paro.

- *Prueba epidérmica:* Consiste en la aplicación en la piel, generalmente en la espalda, de diferentes sustancias contenidas en pequeños pozos que son fijadas por un parche.^{29,30} Este procedimiento es usado para evaluar reacciones de hipersensibilidad celular, especialmente tipo IVb. Las sustancias utilizadas son generalmente medicamentos, alimentos o químicos de contacto frecuente, por ejemplo conservantes, tintes, utilizados en la confección de ropa, zapatos, etcétera. La sensibilidad y especificidad de esta prueba varía de acuerdo con la sustancia probada. Se estima que la prueba tiene una sensibilidad de 60 % y una especificidad de 80 %. Para los medicamentos y alimentos, estos valores tienen un rango muy amplio, dependiente del medicamento o alimento utilizado en la prueba (20 a 80 %).
- *Prueba intradérmica:* Consiste en la aplicación subcutánea de la sustancia sospechosa.^{18,31} Por mucho tiempo fue utilizada ampliamente para evaluar la reacción IgE mediada a alimentos y aeroalérgenos (epitelios, esporas de hongos, et-

cétera), pero debido a la alta frecuencia de resultados falsos-positivos (hasta 50 %)^{25,26} actualmente es poco utilizada para estos alérgenos. Sin embargo, aún tiene gran valor para comprobar las reacciones de hipersensibilidad a algunos medicamentos, especialmente con dipirona, en los que su sensibilidad es de alrededor de 80 % y su especificidad de 90 % y donde muestra ser una prueba confiable y segura.

- *Pruebas de provocación:* Es el estándar para el diagnóstico de alergias. Consiste en intentar reproducir los eventos que llevan a los síntomas del paciente mediante la exposición en el sistema afectado (respiratorio, cutáneo, vía oral), de la sustancia sospechosa.^{16,32,33} Si el paciente presenta los síntomas se considera una provocación positiva. Aunque la prueba no identifica el mecanismo subyacente, permite confirmar o descartar la sustancia sospechosa como causante o no del problema. Consideramos importante recordar que las alergias se definen como reacciones ante estímulos inocuos, por lo que no tiene sentido realizar pruebas de provocación con sustancias irritativas, ni tampoco se debe administrar las sustancias probadas en concentraciones o periodos de tiempo en que pueden resultar tóxicas. La prueba de provocación, aunque altamente confiable, debe ser realizada por personal experto y con equipo de reanimación, ya que puede desencadenar cuadros severos como anafilaxia.

Pruebas *in vitro*

- *Pruebas séricas:* La demostración sérica de IgE específica es otra forma de evaluación de la presencia o no de atopia. Existen diferentes métodos para su realización, entre ellos, las técnicas de ELISA, RAST, inmunofluorescencia (sistema Phadia), RIDA, entre otros.^{34,35,36} Básicamente se realiza una reacción antígeno-anticuerpo donde se pone un antígeno conocido generalmente en una placa y posteriormente se incuba con el suero del paciente. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es muy similar a la de la prueba cutánea^{25,26} y es una alternativa en los pacientes con dermatografismo, dermatitis severa y que por algún motivo no pueden suspender los antihistamínicos, sin embargo, suele tomar más tiempo para la entrega de los resultados y, además, tiende a ser más costosa.

Otros exámenes

La IgE total y el recuento de eosinófilos pueden dar ciertos indicios sobre un proceso alérgico, especialmente IgE o Th2 mediado, pero no son pruebas específicas y no permiten identificar la sustancia que produce los síntomas, por lo que no deben ser solicitados de rutina.³⁷ Sin embargo, si hay sospecha clínica de aspergilosis broncopulmonar alérgica, los valores de IgE total forman parte de los criterios diagnósticos y los niveles de eosinófilos son útiles para el diagnóstico diferencial de ciertas enfermedades respiratorias o cuando se quiere comprobar una eosinofilia gastrointestinal. La triptasa sérica se debe solicitar cuando se sospecha mastocitosis o en pacientes con anafilaxia. El complemento, especialmente la fracción C4, se puede medir en los laboratorios y su depresión se asocia con angioedema hereditario y angioedema adquirido. La biopsia suele solicitarse en las reacciones cutáneas graves con medicamentos y en dermatitis o urticaria refractaria. La citometría de flujo, la activación de basófilos y la medición de histamina en orina aún deben ser estandarizadas para su uso rutinario.

¿Cómo tratarlas?

Independientemente del tipo de alergia, el manejo se divide en tres pasos paralelos: evitación, inmunomodulación y farmacoterapia.

Evitación

En la medida de lo posible, el sujeto alérgico debe evitar las sustancias que exacerban los síntomas:^{38,39} si es alérgico a la leche debe evitar los productos que la contengan, si es alérgico a los gatos es recomendable evitar su contacto y retirarlos del hogar, si es alérgico a un medicamento debe evitarlo y todos los que química o estructuralmente se le parezcan. Sin embargo, la evitación tiende a ser más difícil de cumplir que de recomendar.^{40,41} Por ejemplo, si un veterinario es alérgico a los perros es muy complicado que deje de atenderlos, sin mencionar que la exposición indirecta provoca que remover la fuente tenga poco impacto. Al recomendar la evitación deben explicarse varias cosas al paciente:

1. Que debe evitar tanto la exposición directa en la casa, sitio de trabajo, como la exposición indirecta (ejemplo, jugar con el perro del vecino).
2. Que la estabilidad de muchas proteínas dura varios meses, por lo que aún retirando la fuente, la mejoría de los síntomas no suele ser inmediata.

3. Que hay proteínas que tienen “reactividad cruzada”, por lo tanto, diferentes fuentes pueden compartir alérgenos similares y estas fuentes también deben ser evitadas.

Teniendo en cuenta que en Colombia se estima que una de cada tres casas tiene mascotas, recientemente realizamos un estudio donde evaluamos la atopia y alergia a mascotas en un grupo de sujetos con asma o rinitis. Encontramos 110 sujetos sensibilizados a mascotas y solo 78 tenían la mascota en la casa, lo que indicó que la sensibilización indirecta es importante.⁴² El estudio PIAMA mostró que algunas recomendaciones para reducir el número de ácaros podían ser efectivas en reducir la cantidad de alérgenos de ácaros en las casas (evitar barrer, forrar los tejidos con material poco poroso),^{38,41,43} sin embargo, no se observó relación clara entre la reducción de los alérgenos y la mejoría clínica. Lo anterior indica la dificultad del cumplimiento de la evitación.

En las reacciones con medicamentos, generalmente la evitación es más sencilla, pero se debe conocer la estructura química de cada medicamento.

Inmunomodulación

Cuando la evitación a una fuente no es posible o no es deseada (por ejemplo, se quiere conservar la mascota) es necesario inducir la tolerancia, que se puede dividir en dos procedimientos dependientes de la sustancia que se desea tolerar y el mecanismo de hipersensibilidad subyacente, inmunoterapia con alérgenos y desensibilización.

- *Inmunoterapia con alérgenos*: Está dirigida exclusivamente a sustancias con hipersensibilidad IgE.^{44,45,46} Básicamente consiste en inducir la respuesta IgE exponiendo al paciente de una forma controlada a los alérgenos causantes de los síntomas, de esta forma ocurre degranulación de mastocitos similar a cuando se inicia el proceso alérgico, sin embargo, la administración inicial es a dosis muy bajas, por lo cual la liberación de mediadores proinflamatorios es en bajas cantidades y, por lo general, no induce una reacción sistémica. Con el tiempo se genera una respuesta reguladora con predominio de sustancias tipo IgG4, IL-10 y TGF-beta.
- *Desensibilización*: Ha mostrado ser útil en todos los mecanismos de hipersensibilidad.^{47,48} Suele

usarse principalmente en pacientes con alergia a medicamentos. Sigue los mismos principios que la inmunoterapia en cuanto al proceso de degranulación, sin embargo, los protocolos de inicio son de pocos días mientras que la inmunoterapia puede durar meses. Adicionalmente, en esta respuesta no se suele generar una memoria inmunológica y se basa casi eminentemente en mantener la degranulación de las células efectoras tipo mastocitos y basófilos, por lo que se debe continuar la administración de la sustancia para evitar repolarización de las membranas celulares, ya que si se suspende pueden reaparecer los síntomas ante una nueva exposición.

La efectividad y seguridad de estas dos modalidades terapéuticas dependen del alérgeno y el protocolo utilizado, pero en general superan 80 %.

Farmacoterapia

No profundizaremos en este apartado, pero existen referencias que pueden ser útiles respecto al asma (<http://ginasthma.org>), la rinitis,²² la dermatitis,²³ la anafilaxia,⁴⁹ la reacción con medicamentos o alimentaria,^{35,50} el angioedema hereditario⁴ y la urticaria.⁵¹

De acuerdo con esas fuentes, el manejo farmacológico de la rinitis está basado en el uso de esteroides nasales y antihistamínicos. Aunque el esteroide nasal se considera la piedra angular del tratamiento farmacológico, el uso de antihistamínicos puede ser útil incluso como monoterapia cuando el síntoma cardinal es el prurito. Para el asma, los esteroides inhalados son el tratamiento controlador de base, pero el uso de antileucotrienos o betaagonistas de acción larga puede considerarse de acuerdo con la gravedad de los síntomas y el perfil de seguridad. A diferencia de las alergias respiratorias y la conjuntivitis, los antihistamínicos oculares y la hidratación ocular son el tratamiento base y el uso de esteroides se deja solo en casos graves con resistencia al tratamiento convencional.

¿Cuál es su pronóstico?

El pronóstico de las alergias va ligado en parte con el tipo de alérgeno causal y el tratamiento ofrecido.

Aeroalérgenos

Aunque no hay datos epidemiológicos exactos, por lo general los pacientes alérgicos a mascotas, ácaros, granos de polen, entre otros, no tienen remisión

espontánea de los síntomas y aunque la evitación de las sustancias puede disminuir o desaparecer los síntomas del paciente, estos reaparecen ante la reexposición, incluso con el tiempo los síntomas tienden a empeorar y lo que pudo iniciar como síntomas nasales puede transformarse en síntomas bronquiales.^{27,28} Sin embargo, se ha encontrado que 80 % de los pacientes con síntomas nasales que terminan la inmunoterapia presentan una mejoría importante: el riesgo de desarrollar asma se reduce casi 60 % y en 30 % desaparecen los síntomas de forma completa sin identificar recaídas al cabo de cinco años de seguimiento.^{44,52} Por lo tanto, la inmunoterapia en un grupo de pacientes puede significar la diferencia entre continuar o no con la enfermedad.

Alimentos

La alergia a alimentos tipo leche y huevo suele iniciar en etapas tempranas de la vida, en 80 % de los casos antes de los dos años de edad.⁵⁰ En 40 a 80 % de los casos, los pacientes dejan de presentar síntomas ante nuevas exposiciones y pueden consumir leche o huevo nuevamente. Sin embargo, no está claro la razón de estas diferencias en la evolución clínica.

Medicamentos

Como mencionamos, los betalactámicos y los AINE son los grupos de medicamentos más frecuentemente causantes de reacciones de hipersensibilidad IgE (90 % de las reacciones con betalactámicos) como no IgE (90 % de las reacciones con AINE).⁵³ Ambos tienen comportamientos disímiles: la mayor población alérgica a los betalactámicos son niños y alrededor de 80 % de los pacientes toleran el consumo del betalactámico implicado (generalmente amoxicilina) dos años luego de la reacción. Por el contrario, la mayoría los pacientes sensibilizados a un AINE son mayores y prácticamente en 100 % de los casos no se supera. ¿Por qué unos pacientes superan la alergia a betalactámicos y otros no? Tampoco se conoce el porqué de esta diferencia. El pronóstico de otras alergias, por ejemplo a los contactantes o a otros medicamentos, ha sido menos estudiado.

Conclusión

Las alergias son enfermedades heterogéneas con múltiples mecanismos subyacentes. Identificar qué causa los síntomas a través de las pruebas diagnósticas, permite establecer el mejor manejo para el paciente.

Referencias

1. Sole D, Jacob C, Pastorino A, Porto A, Burns D, Sarinho E, et al. Pediatrician' knowledge on food allergy: pilot study. *Rev Paul Pediatr.* 2007;25(4):311-316.
2. 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
3. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase —a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One.* 2011;6(4):e14794. DOI: 10.1371/journal.pone.0014794
4. Banerji A. Hereditary angioedema: classification, pathogenesis, and diagnosis. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(6):403-407. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3492
5. Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunology.* 2002;105(1):9-19. DOI: 10.1046/j.0019-2805.2001.01341.x
6. Nakajima S, Igyártó BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, et al. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):1048-1055. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.063
7. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol.* 2003;24(7):376-379. DOI: 10.1016/S1471-4906(03)00142-X
8. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(3):205-217. DOI: 10.1038/nri2273
9. Wahn U, Warner J, Simons FE, De-Benedictis FM, Diepgen TL, Naspitz CK, et al. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(4):332-336. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00643.x
10. Zakzuk J, Acevedo N, Cifuentes L, Bornacelly A, Sánchez J, Ahumada V, et al. Early life IgE responses in children living in the tropics: a prospective analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(8):788-797. DOI: 10.1111/pai.12161
11. Acevedo N, Sánchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, Quiróz C, Álvarez A, et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:13. DOI: 10.1186/1471-2466-12-13
12. Paveglio S, Puddington L, Rafti E, Matson AP. FcRn-mediated intestinal absorption of IgG anti-IgE/IgE immune complexes in mice. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(12):1791-800. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04043.x
13. Arroyave Hernández CM, Echavarría Pinto M, Hernández Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Rev Alerg Mex.* 2007;54(5):162-168.
14. Sá DC, Festa CN. Inflammasomes and dermatology. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):566-578. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20165577
15. Hijnen D, Knol EF, Gent YY, Giovannone B, Beijin SJ, Kupper TS, et al. CD8(+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22. *J Invest Dermatol.* 2013;133(4):973-979. DOI: 10.1038/jid.2012.456
16. Padial A, Antunez C, Blanca-López N, Fernández T, Cornejo-García J, Mayorga C, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(5):822-828. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02961.x
17. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic lung diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(4):557-586. DOI: 10.1016/j.iac.2012.08.007
18. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(Suppl 3):S67-S73. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.047
19. Dal-Negro RW, Guerriero M, Micheletto C. Pattern of airway inflammation and remodelling in mild persistent atopic asthma and in mild persistent asthma related to gastroesophageal reflux. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012;44(6):236-242.

20. Rojanapremsuk T, Kasprowicz S, Schafer E, Story R, Clarke MS, Walls T, et al. Clinicopathologic findings in (anti-FcεpsilonR1alpha) autoimmune-related chronic urticaria. *J Cutan Pathol.* 2015;42(5):329-332. DOI: 10.1111/cup.12471
21. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(1):47-62. DOI: 10.1007/s12016-012-8326-y
22. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):466-476. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047
23. Sánchez J, Páez B, Macías A, Olmos C, De-Falco A. Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):178-211.
24. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1141-1149. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.015
25. Burbach G, Heinzerling L, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy.* 2009;64(10):1507-1515. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02089.x
26. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy.* 2009;64(10):1498-1506. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02093.x
27. Sánchez J, Diez S, Cardona R. Frequency of sensitization to animals in a tropical area. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):81-89.
28. Sánchez-Caraballo J, Diez-Zuluaga S, Cardona-Villa R. Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. *Rev Alerg Mex.* 2012;59(3):139-147.
29. White JM. Patch testing: what allergists should know. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):180-185. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03862.x
30. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(4):291-296. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833aa54d
31. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):968-974. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06429.x
32. García-Núñez I, Barasona-Villarejo MJ, Algaba-Mármol MA, Moreno-Aguilar C, Guerra-Pasadas F. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-lactams using retest. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(1):41-47.
33. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-229. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
34. Jeong KY, Lee JY, Son M, Yi MH, Yong TS, Shin JU, et al. Profiles of IgE Sensitization to Der f 1, Der f 2, Der f 6, Der f 8, Der f 10, and Der f 20 in Korean House Dust Mite Allergy Patients. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(5):483-488. DOI: 10.4168/aaair.2015.7.5.483
35. Mopan J, Sánchez J, Chinchilla C, Cardona R. Prevalence of sensitization to cow's milk and egg among patients with suspicion of IgE mediated diseases. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(1):41-47.
36. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(5):454-461. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01197.x
37. Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, et al. Total IgE at 6 months predicts remittance or persistence of atopic dermatitis at 14 months. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):362-369. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3678
38. Wijga AH, Kerkhof M, Gehring U, De-Jongste JC, Postma DS, Aalberse RC, et al. Cohort profile: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort. *Int J Epidemiol.* 2013;43(2):527-535. DOI: 10.1093/ije/dys231
39. Van-Strien RT, Koopman LP, Kerkhof M, Spithoven J, De-Jongste JC, Gerritsen J, et al. Mite and pet allergen levels in homes of children born to allergic and nonallergic parents: the PIAMA study. *Environ*

- Health Perspect. 2002;110(11):A693-A698. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241089/pdf/ehp0110-a00693.pdf>
40. Caudri D, Wijga AH, Smit HA, Koppelman GH, Kerkhof M, Hoekstra MO, et al. Asthma symptoms and medication in the PIAMA birth cohort: evidence for under and overtreatment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(7):652-659. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01193.x
 41. Brunekreef B, Smit J, De-Jongste J, Neijens H, Gerritsen J, Postma D, et al. The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(Suppl 15):55-60.
 42. Sánchez J, Díez S, Cardona R. Pet avoidance in allergy cases: is it possible to implement it? *Biomedica.* 2015;35(3):357-362. DOI: 10.7705/biomedica.v35i3.2634
 43. Lin W, Gehring U, Oldenwening M, De-Jongste JC, Kerkhof M, Postma D, et al. Gas cooking, respiratory and allergic outcomes in the PIAMA birth cohort study. *Occup Environ Med.* 2013;70(3):187-194. DOI: 10.1136/oemed-2012-101025
 44. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Economic consequences in real life of allergen immunotherapy in asthma, rhinitis and dermatitis. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(4):323-333. DOI: 10.29262/ram.v63i4.238
 45. Baena-Cagnani CE, Larenas-Linnemann D, Gómez M, Díaz SG, Solé D, Borges MS, et al. Allergy training and immunotherapy in Latin America: results of a regional overview. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(5):415-419. DOI: 10.1016/j.anai.2013.08.011
 46. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):621-631. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088
 47. Smaldini PL, Orsini Delgado ML, Fossati CA, Docena GH. Orally-induced intestinal CD4+ CD25+ FoxP3+ Treg controlled undesired responses towards oral antigens and effectively dampened food allergic reactions. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141116. DOI: 10.1371/journal.pone.0141116
 48. Berin MC, Mayer L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):14-22. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.058
 49. Simons FE, Arduso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):587-93. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.038
 50. 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
 51. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868-887. DOI: 10.1111/all.12313
 52. Sánchez J, Cardona R, Caraballo L, Serrano C, Ramírez R, Díez S, et al. Allergen immunotherapy: mechanisms of action, and therapeutic and socioeconomic impact Consensus of the Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. *Biomedica.* 2016;36(3):463-474. DOI: 10.7705/biomedica.v36i3.3183
 53. Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):107-114. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10623.x

Skin reactivity in allergic conjunctivitis

Reactividad cutánea en conjuntivitis alérgica

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

Abstract

Background: Allergic conjunctivitis is caused by an IgE-mediated mechanism or immediate hypersensitivity due to allergen direct contact on the conjunctival surface of sensitized patients, which elicits mastocyte activation and inflammatory mediators' release. Up to 47% of patients with allergic conjunctivitis can develop sensitization to perennial allergens; more than 24% of patients can experience sensitization to multiple allergens.

Objective: To estimate positive skin reactivity to allergens in patients diagnosed with allergic conjunctivitis in the allergology outpatient clinic of Centro de Especialistas Santo Domingo, in Cartagena, Colombia, during 2017.

Method: Cross-sectional study of 92 patients aged between 3 and 74 years, included by convenience sampling.

Results: 70.65% had positive skin prick tests to at least one allergen. Most common allergens with positive skin reactivity were house dust mites (65.2%), animal epithelia (15.2%), insects (15.2%) and food (14.1%). Allergic rhinitis (51%), allergic asthma (23%) and atopic dermatitis (10%) were the most commonly associated allergic pathologies.

Conclusions: Positive skin reactivity to the studied allergens was significantly higher in patients with allergic conjunctivitis and other associated conditions.

Keywords: Allergic conjunctivitis; Skin prick tests; Allergens

Este artículo debe citarse como: Miranda-Machado PA, De la Cruz-Hoyos Sánchez B. Reactividad cutánea en conjuntivitis alérgica. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):208-216

ORCID

Pablo Andrés Miranda-Machado, 0000-0002-6790-7112; Bautista De la Cruz-Hoyos Sánchez, 0000-0003-4154-4197

¹Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

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

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

Recibido: 2018-02-05
Aceptado: 2018-05-10
DOI: 10.29262/ram.v65i3.351



Resumen

Antecedentes: La conjuntivitis alérgica es producida por un mecanismo mediado por IgE o hipersensibilidad inmediata por el contacto directo del alérgeno sobre la superficie conjuntival de pacientes sensibilizados, provocando activación mastocitaria y liberación de mediadores inflamatorios. Hasta 47 % de los pacientes con conjuntivitis alérgica puede presentar sensibilización a alérgenos perennes y más de 24 %, sensibilización a varios alérgenos.

Objetivo: Estimar la reactividad cutánea positiva a alérgenos en pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica en la consulta de alergología del Centro de Especialistas Santo Domingo, en Cartagena, Colombia, durante 2017.

Método: Estudio transversal de 92 pacientes entre tres y 74 años, incluidos por muestreo por conveniencia.

Resultados: 70.65 % presentó reactividad positiva a las pruebas cutáneas al menos a un alérgeno. Los alérgenos con reactividad cutánea positiva más frecuentes fueron los ácaros del polvo doméstico (65.2 %), epitelios de animales (15.2 %), insectos (15.2 %) y alimentos (14.1 %). La rinitis alérgica (51 %), asma alérgica (23 %) y la dermatitis atópica (10 %) fueron las patologías alérgicas asociadas más frecuentes.

Conclusiones: La reactividad cutánea positiva a los alérgenos estudiados fue significativamente mayor en los pacientes con conjuntivitis alérgica con otras enfermedades asociadas.

Palabras clave: Conjuntivitis alérgica; Pruebas cutáneas; Alérgenos

Antecedentes

La conjuntivitis alérgica es una enfermedad alérgica cada vez más frecuente, con la misma severidad clínica que el asma alérgica y la rinitis alérgica.¹ Los estudios epidemiológicos de conjuntivitis alérgica son escasos, a pesar de su asociación frecuente con otras enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica, dermatitis atópica y asma.^{2,3} La conjuntivitis alérgica está presente en 30 a 71 % de los pacientes con rinitis alérgica y se ha estimado en 6 a 30 % de la población general y hasta en 30 % de los niños, con o sin asociación con rinitis alérgica.^{4,5} Respecto a los mecanismos inmunopatológicos, la conjuntivitis alérgica es producida por un mecanismo mediado por IgE o de hipersensibilidad inmediata por el contacto directo del alérgeno sobre la superficie conjuntival de pacientes sensibilizados, provocando activación mastocitaria y la liberación de mediadores inflamatorios. Puede subdividirse en conjuntivitis alérgica estacional y conjuntivitis alérgica perenne.^{5,6} El diagnóstico se confirma por el antecedente familiar o personal de atopia y las pruebas cutáneas positivas a los alérgenos sospechosos. En los análisis sobre la prevalencia de alergia ocular en relación

con los resultados a las pruebas cutáneas de alergias, los reportes son variables. En diversos estudios se observa que hasta 47 % de los pacientes puede presentar sensibilización a alérgenos perennes y más de 24 %, polisensibilización y, en ocasiones, conjuntivitis alérgicas estacionales no asociadas con rinitis alérgica; las pruebas cutáneas son negativas.^{4,6,7,8,9}

El objetivo de este estudio fue estimar la reactividad cutánea a alérgenos en pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica en la consulta de alergología durante 2017, en Cartagena, Colombia. Este es el primer estudio realizado en Colombia en el que se analiza la reactividad cutánea a alérgenos en pacientes alérgicos con diagnóstico de conjuntivitis alérgica.

Método

Se realizó un estudio de corte transversal en el que se incluyeron 92 pacientes entre tres y 74 años, atendidos en la consulta de alergología de un centro de atención de Cartagena, Colombia, con base en un censo de los pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica y con resultado de pruebas cutáneas. La recolección de datos se llevó a cabo entre el 1

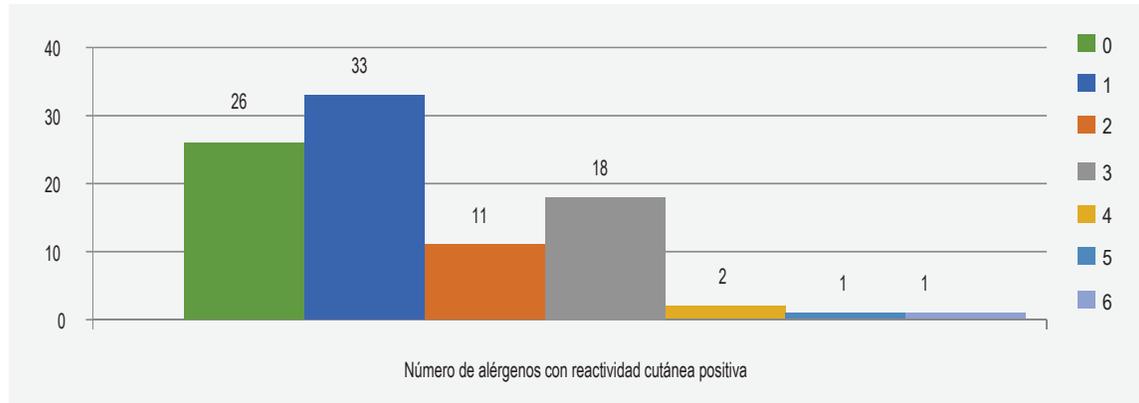


Figura 1. Número de alérgenos con reactividad cutánea positiva en pacientes con conjuntivitis alérgica

de agosto y el 1 de octubre de 2017. Se estimó que durante 2017 se atendieron 4320 pacientes en la consulta de alergología del centro de atención seleccionado. El diagnóstico de conjuntivitis alérgica fue verificado teniendo en cuenta el registro del código de la Clasificación Internacional de Enfermedades Versión 10, correspondiente a “conjuntivitis atópica” (H101) y sintomatología registrada y verificada en la historia clínica por parte de un especialista en alergología.

Se excluyeron los pacientes con historia de enfermedades autoinmunes o que estuvieran recibiendo antihistamínicos, esteroides o medicamentos inmunomoduladores. Para este estudio se realizaron pruebas cutáneas según las recomendaciones de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology y la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.^{10,11,12} Las punciones cutáneas se realizaron con los alérgenos más comunes a nivel local y con fundamento en la historia clínica, teniendo en cuenta factores geográficos y ambientales que incluyeron extractos de ácaros del polvo doméstico, epitelios de animales (perro y gato), hongos (*Candida*, *Alternaria* y *Aspergillus fumigatus*), árboles (acacia), insectos (hormiga, cucaracha y avispa), alimentos (camarón, atún, gamba, sardina, soya y harina de trigo), entre otros (*weed mix* y tartracina). El clorhidrato de histamina (0.1 %) en solución salina tamponada con fosfato y la solución salina fisiológica se utilizaron como controles positivos y negativos, respectivamente. Después de esterilizar la piel de la superficie anterior del antebrazo, se aplicaron gotas de cada extracto de alérgeno aproximadamen-

te 3 cm de distancia, en lugares previamente marcados con bolígrafo, seguido de pinchazos cuidadosos de la epidermis a través de cada gota utilizando una lanceta para cada alérgeno.

La prueba cutánea fue considerada válida cuando el control negativo no provocó ninguna reacción y el control positivo originó una pápula con un diámetro ≥ 3 mm. El diámetro medio de la pápula se calculó sumando el mayor diámetro (D) al diámetro perpendicular a él (d) y dividiendo el resultado entre dos ($(D + d)/2$). La respuesta inmediata fue evaluada con una regla milimetrada después de 20 minutos de obtenida. Se consideró positiva una reacción a un alérgeno cuando la superficie fue > 7 mm² o el promedio de los diámetros de la pápula fue superior a 3 mm, comparado con el control negativo. Se definió que en los casos en los que existiera reacción del control negativo por dermatografismo, pruebas traumáticas con sangrados, uso inadecuado de lancetas o por exceso de presión ejercida por el técnico, los resultados serían considerados como pruebas no interpretables por parte del especialista en alergología.¹³

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron en medias \pm desviación estándar y las variables cualitativas, en porcentajes. Se planteó la hipótesis sobre la probable relación entre las características clínicas y el resultado de las pruebas cutáneas, con base en los hallazgos de otros estudios publicados. Para estimar la relación entre las pruebas cutáneas de alergias positivas y la conjuntivitis alérgica con

Cuadro 1. Frecuencia de reactividad cutánea positiva por tipos de alérgenos en pacientes con conjuntivitis alérgica

Tipo de alérgenos	Frecuencia	%
Ácaros del polvo doméstico	65.22	60
<i>Dermatophagoides farinae</i>	54.35	50
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	26.09	24
<i>Blomia tropicalis</i>	16.30	15
Hongos	6.52	6
<i>Candida</i>	3.26	3
<i>Alternaria</i>	2.17	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2.17	2
Arboles	1.09	1
Acacia	1.09	1
Epitelio de animales	15.22	14
Epitelio de perro	13.04	12
Epitelio de gato	10.87	10
Insectos	15.22	14
Hormiga	2.17	2
Cucaracha	13.04	12
Avispa	2.17	2
Alimentos	14.13	13
Camarón	13.04	12
Atún	1.09	1
Gamba	1.09	1
Sardina	1.09	1
Soya	1.09	1
Harina de trigo	1.09	1
Otros	4.34	4
<i>Weed mix</i>	1.09	1
Tartracina	3.26	3

otras enfermedades alérgicas asociadas, la edad y el número de tipos de alérgenos positivos se compararon con t de Student. Para estimar la relación entre las pruebas cutáneas positivas y la conjuntivitis alérgica con otras enfermedades alérgicas asociadas, el sexo, otras patologías alérgicas y los tipos de alérgenos, se realizó prueba de chi cuadrado. Una $p < 0.05$ se consideró significativa.

Resultados

Durante 2017 se atendieron 4320 pacientes en el centro de atención de alergología seleccionado para el estudio, de los cuales 110 pacientes tenían diagnóstico de conjuntivitis alérgica. Se incluyeron 92 pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica y con resultados disponibles de las pruebas cutáneas positivas o negativas. No se presentaron pacientes con resultados de pruebas cutáneas no interpretables. Se excluyeron 18 pacientes que no tenían disponibles o no se habían realizado pruebas cutáneas.

La edad fue de 21.01 ± 18.31 años y 53.2 % (49) era del sexo femenino. En los niños, la conjuntivitis alérgica predominó en el sexo masculino a diferencia de los adultos (79.07 % versus 29.93 %, $p = 0.04$); 70.65 % (65) presentó reactividad positiva a las pruebas cutáneas al menos a un alérgeno; 35.88 % (33) de los pacientes con conjuntivitis alérgica presentaron reactividad cutánea a dos o más tipos de alérgenos (Figura 1). En los niños, el porcentaje de conjuntivitis alérgica con reactividad cutánea a dos o más tipos de alérgenos fue significativamente mayor comparado con el de los adultos (54.55 % versus 45.45 %, $p = 0.03$).

Los alérgenos con reactividad cutánea positiva más frecuentes fueron los ácaros del polvo doméstico, epitelios de animales, insectos y alimentos. El epitelio de perro, la cucaracha y el camarón fueron los alérgenos con reactividad cutánea positiva más frecuentes después de los ácaros (Cuadro 1). El porcentaje de pacientes con reactividad cutánea positiva a epitelios de animales (57.14 % versus 42.86 %, $p = 0.02$) e insectos (57.14 % versus 42.86 %, $p = 0.02$) fue significativamente mayor en los adultos comparado con los niños.

El 23.9 % (12) de los pacientes con conjuntivitis alérgica no presentó historia personal de otras enfermedades alérgicas. La rinitis alérgica, asma alérgica y la dermatitis atópica fueron las patologías alérgicas asociadas más frecuentes. El porcentaje de pacientes con reactividad cutánea positiva a cualquier alérgeno fue significativamente mayor en los pacientes con conjuntivitis alérgica y rinitis alérgica asociada (Cuadro 2).

El porcentaje de pacientes con reactividad cutánea positiva a cualquiera de los alérgenos estudiados fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con conjuntivitis alérgica con otras enfermedades alérgicas asociadas, al igual que el

Cuadro 2. Características clínicas y reactividad cutánea en pacientes con conjuntivitis alérgica

Características clínicas	Global		Reactividad cutánea positiva		Reactividad cutánea negativa		p
	n	%	n	%	n	%	
Edad (años)*	21.01 ± 18.31		21.12 ± 16.61		20.74 ± 22.18		0.92 [†]
Sexo							
Masculino	53.26	49	50.77	33	59.26	16	0.45 [§]
Femenino	46.74	43	49.23	32	40.74	11	
Urticaria	5.43	5	7.41	2	4.62	3	0.59 [§]
Asma alérgica	25.00	23	27.69	18	18.52	5	0.35 [§]
Rinitis alérgica	55.43	51	64.62	42	33.33	9	0.006 [§]
Alergia a AINE	6.52	6	9.23	6	0	0	0.10 [§]
Dermatitis atópica	10.87	10	12.31	8	7.41	2	0.49 [§]
Angioedema	4.35	4	3.08	2	7.41	2	0.35 [§]

[†]t de Student, [§]Chi cuadrado

porcentaje de pacientes con reactividad cutánea positiva a dos o más alérgenos y con reactividad cutánea positiva a los ácaros del polvo doméstico e insectos (Cuadro 3).

Discusión

La conjuntivitis alérgica está presente en 30 a 71 % de los pacientes con rinitis alérgica y se ha estimado en 6 a 30 % de la población general^{14,15,16} y en hasta 30 % de los niños, con o sin asociación con rinitis alérgica.⁴ En el The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three de 2009, la prevalencia mundial y en Latinoamérica de rinoconjuntivitis alérgica en pacientes entre los seis y siete años fue de 9.1 y 13.5 %, respectivamente; y la prevalencia mundial y en Latinoamérica de rinoconjuntivitis alérgica entre los 13 y 14 años fue de 16 y 18.9 %, respectivamente.¹⁷

En estudios realizados en Brasil, Cuba, Guyana, México y Perú se han reportado prevalencias de síntomas de conjuntivitis o rinoconjuntivitis alérgicas que oscilan entre 0.3 y 39.2 %, con tendencia al incremento, predominando en el sexo masculino (66 a 72.5 %), excepto en Guyana (75 % en el sexo femenino), en las edades entre cinco y 19 años (29.5 a 68.5 %); las otras enfermedades alérgicas asociadas más reportadas fueron rinitis alérgica (16.3 a 60 %), asma (19.8 a 35.3 %) y dermatitis atópica (17 %).^{18,19,20,21,22}

En Colombia, los estudios no son numerosos. En ciudades como Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali y Cartagena se han reportado prevalencias de conjuntivitis o rinoconjuntivitis alérgica que oscilan entre 1 y 21 %, de predominio en el sexo femenino (57.1 a 61 %), en las edades entre los siete y 15 años (> 50 %); las otras enfermedades alérgicas asociadas más reportadas fueron asma (3.8 a 29.8 %), rinitis alérgica (3.8 a 47.5 %) y dermatitis atópica (13 %).^{17,23,24,25,26}

En nuestro estudio, en un centro de atención de alergología en Cartagena, Colombia, durante 2017, la prevalencia estimada de conjuntivitis alérgica fue de 2.5 %, 53.2 % fue del sexo femenino, 54.4 % tenía entre siete y 15 años, y la rinitis alérgica (51 %), asma alérgica (23 %) y la dermatitis atópica (10 %) fueron las patologías alérgicas asociadas más frecuentes. Estas estimaciones evidencian que la prevalencia de conjuntivitis alérgica y otras patologías alérgicas asociadas en Cartagena son similares a las reportadas en la literatura y que predomina en el sexo femenino, a diferencia de lo observado en el mundo y en América del Sur, pero igual que en otras ciudades de Colombia.

La confirmación diagnóstica de la conjuntivitis alérgica se realiza teniendo en cuenta los síntomas clínicos, la historia personal o familiar de atopia y las pruebas cutáneas de alergias positivas a alérgenos. La determinación de eosinófilos mediante frotis oculares

Cuadro 3. Características clínicas y conjuntivitis alérgica con y sin otras enfermedades alérgicas asociadas							
Características Clínicas	Global		Conjuntivitis alérgica y enfermedades alérgicas positivas		Conjuntivitis alérgica y enfermedades alérgicas negativas		p
Edad (años)*	21.01 ± 18.31		21.36 ± 17.84		19.90 ± 20.10		0.74 [†]
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Masculino	53.26	49	50.77	33	59.26	16	0.45 [§]
Femenino	46.74	43	49.23	32	40.74	11	
Reactividad cutánea							
Positiva	70.65	65	50.00	11	74.11	54	0.01 [§]
Negativa	29.35	27	50.00	11	22.86	16	
≥ 2 alérgenos con reactividad cutánea positiva	35.88	33	13.64	3	42.83	30	0.01 [§]
Ácaros	65.22	60	40.9	9	72.86	51	0.006 [§]
Hongos	6.52	6	0	0	8.57	6	0.15 [§]
Árboles	1.09	1	0	0	1.43	1	0.57 [§]
Epitelio de animales	15.22	14	9.09	2	17.14	12	0.35 [§]
Insectos	15.22	14	0	0	20.00	14	0.02 [§]
Alimentos	14.13	13	4.55	1	17.14	12	0.13 [§]
Otros alérgenos	4.34	4	0	0	5.71	4	0.32 [§]

[†]t de Student, [§]Chi cuadrado

puede apoyar el diagnóstico, pero su ausencia no lo descarta, ya que la prevalencia de eosinofilia conjuntival puede variar entre 20 y 80 %. Las pruebas de provocación ocular pueden ser útiles cuando existen dudas sobre el alérgeno responsable de la conjuntivitis alérgica y el que tiene una correlación muy alta (76 %) con la IgE en las lágrimas.^{3,13,127} Las pruebas cutáneas pueden no ser determinantes, ya que 47 % de los pacientes puede presentar sensibilización a alérgenos perennes y más de 24 %, polisensibilizaciones; en algunas conjuntivitis alérgicas estacionales, las pruebas cutáneas son negativas, sobre todo si no se asocian con rinitis alérgica.⁵

En estudios reportados en Cuba, México y Guyana se ha registrado la realización de pruebas cutáneas de alergias en los estudios de pacientes con conjuntivitis alérgica entre 1 y 67 %, con reactividad cutánea positiva en > 80 %; la citología ocular para la búsqueda de eosinófilos fue positiva en 75.2 %. Los alérgenos más frecuentes fueron ácaros del polvo doméstico (32.3 a 73.5 %), epitelio de animales (20.9 a 26.5 %), pólenes de árboles y gramí-

neas (5.4 a 25.8 %) y cucaracha (20.1 %).^{19,21,22,26,28} En nuestro estudio se realizaron pruebas cutáneas de alergias en 83.7 % de los pacientes con conjuntivitis alérgica, con reactividad cutánea positiva en 70.6 %; los alérgenos más frecuentes fueron los ácaros del polvo doméstico (65.2 %), epitelios de animales (15.2 %), insectos (15.2 %) y alimentos (14.1 %); no se realizaron citologías oculares para búsqueda de eosinófilos.

Las anteriores observaciones evidencian que en Cartagena, la realización de pruebas cutáneas en el estudio de pacientes con conjuntivitis alérgica es muy frecuente y los alérgenos más comunes son similares a los reportados en estudios de otros países de la región. Este es la primera investigación efectuada en Colombia en la que se analiza la reactividad cutánea a alérgenos en pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica.

En algunos análisis se ha reportado la relación entre el número de sensibilizaciones con factores como la edad, niveles de IgE específica, eosinófilos totales y enfermedades alérgicas asociadas en pa-

cientes con conjuntivitis alérgica. Ibáñez *et al.*, en pacientes con queratoconjuntivitis primaveral, en 2009 reportaron que los pacientes con reactividad a las pruebas cutáneas, al menos a *Dermatophagoides pteromyssinus*, presentaron frecuencia mayor de células CD8+, CD30+ y IL-4+ después de la estimulación antigénica.²⁹ Soto *et al.* en pacientes mexicanos de uno a 18 años, la prevalencia de conjuntivitis alérgica fue de 2.5 % entre 2011 y 2013; 44 % de los pacientes tenía entre seis y 11 años de edad; las sensibilizaciones más frecuentes fueron para *Dermatophagoides pteromyssinus* (29.6 %), *Dermatophagoides farinae* (25.8 %), *Cupressus arizonica* (18.5 %), *Fraxinus excelsior* (14.8 %) y *Blomia tropicalis* (14.8 %).

En este estudio se reportó una relación estadísticamente significativa entre el número de sensibilizaciones con la edad, concentración sérica de IgE específica y eosinófilos totales tanto en análisis univariado como multivariado y en análisis estratificados por grupos etarios.³⁰ En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con reactividad cutánea positiva a dos o más alérgenos fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con conjuntivitis alérgica y otras enfermedades alérgicas asociadas, y en los niños comparados con los adultos.

Respecto a las limitaciones de nuestro estudio, de los 110 pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica, hubo 18 pacientes sin resultado de pruebas cutáneas de alergias. No se realizaron estudios de superficie para detectar eosinofilia conjuntival o pruebas de provocación conjuntival en los pacientes polisensibilizados, que representaron más de 30 % de los pacientes. No se realizaron pruebas inmunológicas en pacientes con reactividad cutánea negativa, que representaron 29.3 % de los pacientes.

Conclusión

La prevalencia de conjuntivitis alérgica en un centro de atención de alergología en Cartagena, Colombia, en 2017 fue de 2.5 %. La mayoría de los pacientes presentó reactividad positiva a las pruebas cutáneas al menos a un alérgeno. Aproximadamente un tercio de los pacientes con conjuntivitis alérgica presentó reactividad cutánea a dos o más tipos de alérgenos. Los alérgenos más frecuentes fueron los ácaros del polvo doméstico, epitelios de animales, insectos y alimentos. La rinitis alérgica, asma alérgica y la dermatitis atópica fueron las patologías alérgicas asociadas más frecuentes. El porcentaje de pacientes con reactividad cutánea positiva a cualquiera de los alérgenos estudiados fue significativamente mayor en los pacientes con conjuntivitis alérgica asociada con rinitis alérgica. La proporción de pacientes con reactividad cutánea positiva a los ácaros del polvo doméstico e insectos fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con conjuntivitis alérgica con otras enfermedades alérgicas asociadas. En los niños, el porcentaje de conjuntivitis alérgica con reactividad cutánea a dos o más tipos de alérgenos fue significativamente mayor comparado con el de los adultos. La proporción de pacientes con reactividad cutánea positiva a epitelios de animales e insectos fue significativamente mayor en adultos comparados con niños. Este es el primer estudio realizado en Colombia, donde se analiza la reactividad cutánea a alérgenos en pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica.

Agradecimientos

Queremos agradecer especialmente a nuestras familias por el apoyo y entendimiento.

Referencias

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Libro Blanco sobre alergia de la WAO. EEUU: World Allergy Organization; 2011. Disponible en: http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WWBOA_Executive-Summary_Spanish.pdf
2. Amaya-Perozzo C, Rubio-Rincó GS. Conjuntivitis alérgica, un problema visible en hospitales de Bogotá y Cundinamarca. Revista Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular. 2007;(8):45-50. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/950/95000806.pdf>
3. Escobar-Valencia MF, Cardona-Villa R. Alergia ocular: un reto diagnóstico. Iatreia. 2007;20(4):362-378. Disponible en: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/4420/3926>
4. Leonardi A, Castegnaro A, Valerio ALG, Lazzarini D. Epidemiology of allergic conjunctivitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015;15(5):482-488. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000204

5. Sánchez MC, Fernández-Parra B, Matheu V, Navarro A, Ibáñez MD, Dávila I, et al. Conjuntivitis alérgica. 2011;21(Suppl 3). Disponible en: <https://www.seaic.org/wp-content/plugins/download-monitor/download.php?id=JIACI.SUPL.-CONJUNTIVITIS-ALERGICA.pdf>
6. Sánchez-Hernández MC, Montero J, Rondon C, Del-Castillo BJ, Velázquez E, Herreras JM, et al. Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):94-106. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol25issue2/2.pdf>
7. Buckley RJ. Allergic eye disease-a clinical challenge. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(Suppl 6):39-43.
8. Pallasaho P, Rönmark E, Haahtela T, Sovijärvi ARA, Lundbäck B. Degree and clinical relevance of sensitization to common allergens among adults: a population study in Helsinki, Finland. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(4):503-509. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02460.x
9. Berdy GJ, Berdy SS. Ocular allergic disorders: disease entities and differential diagnoses. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(4):297-303.
10. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67:18-24. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
11. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(3 Suppl 3):S1-S148.
12. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Anotegui IJ, Durham SR, Gerth-Van-Wijk R, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2017;73(4):765-798. DOI: 10.1111/all.13317
13. Torres-Borrego J, Fontán-Domínguez M. Pruebas diagnósticas en alergología pediátrica. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2013;1:185-192. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15-diagnostico_0.pdf
14. Yang S, Jiang Y, Jin YM, Zhang JY, Li Y. Characteristics of allergic conjunctivitis with positive skin prick test. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2017;53(9):689-693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.010
15. Arej N, Irani C, Abdelmassih Y, Slim E, Antoun J, Bejjani R, et al. Evaluation of allergic sensitization in Lebanese patients with allergic conjunctivitis. *Int Ophthalmol.* 2017. DOI: 10.1007/s10792-017-0696-y
16. Michailopoulos P, Almaliotis D, Georgiadou I, Papakosta D, Gougoulas K, Giouleka P, et al. Allergic conjunctivitis in patients with respiratory allergic symptoms; a retrospective study in Greece. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2017;6(1):3-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392226/pdf/mehdiophth-6-003.pdf>
17. Cepeda AM. Rinitis alérgica en pediatría. *CCAP.* 11(2):5-21. Disponible en: https://scp.com.co/precop-old/precop_files/ano11/11_2_1_cont.pdf
18. Fernandes SSC, Andrade CR, Alvim CG, Camargos PAM, Ibiapina CDC. Epidemiological trends of allergic diseases in adolescents. *J Bras Pneumol.* 2017;43(5):368-372. DOI: 10.1590/S1806-37562016000000255
19. Morales-Marín DA, Zepeda-Ortega B, Mendieta-Alcántara. Epidemiología y tratamiento de conjuntivitis alérgica en un Hospital Pediátrico. *Arch Inv Mat Inf.* 2010;2(3):108-112. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imi/imi-2010/imi103c.pdf>
20. Carrión-Ojeda C, Gálvez-Quiroz F, Morales-De-La-Cruz J, Jaramillo R, Gazani-Meza M. Determinación de la prevalencia de conjuntivitis alérgica infantil en ocho escuelas primarias del Cono Sur de Lima, Perú. *Acta Med Peruana.* 2010;27(3). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_artext&pid=S1728-59172010000300002
21. Díaz-González JL, Jauma-Rojo A, Triana-Casado IA, Insua-Arregui C, Franco-Argote O. Caracterización de la conjuntivitis alérgica en el niño. *Rev Cubana Pediatr.* 2014;86(1):51-58. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol86_1_14/ped06114.htm
22. Romero-Rodríguez A, Vázquez-García R, Morales-Morales M, Hernández-Porro C. Caracterización clinicoepidemiológica de la conjuntivitis alérgica en el Hospital Oftalmológico "Port Mourant", de Guyana. *Rev Cubana Oftalmol.* 2015;28(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762015000100007

23. Márquez-Galvis M. Prevalencia de las alergias en la consulta clínica de optometría Universidad Santo Tomás Bucaramanga, 2001. *Rev Invest Andin.* 2001;6(9).
24. Amaya-Perozzo CX, Rubio-Rincón GS. Conjuntivitis alérgica, un problema visible en hospitales de Bogotá y Cundinamarca. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul.* 2007;(8):45-50. DOI: 10.19052/sv.1528
25. Miranda-Machado PA, De-La-Cruz-Hoyos-Sánchez B. Prevalencia de diagnóstico clínico y tratamiento de la rinitis alérgica según las guías Aria 2010 en la población escolar de la ciudad de Cartagena-Colombia. 2018;26(3).
26. Ortega-López M, De-La-Hoz JA, León D, Parra J. Prevalencia de sensibilización en pacientes pediátricos con sospecha o diagnóstico de enfermedad alérgica. *Estudio Prespenal.* 2014;36(3):234-246.
27. Manchego-Lombardi M. Eosinófilos conjuntivales en el diagnóstico de alergia ocular. *Rev Medica Hered.* 2009;20(4):195-199. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2009000400004
28. Cortés-Morales G, Velasco-Medina AA, Arroyo-Cruz ME, Velázquez-Sámano G. Frecuencia de sensibilización a aeroalergenos en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional y perenne. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):141-146. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/38/51>
29. Ibáñez-Valderrama G, Santacruz-Valdés C, Aguilar-Velázquez G, Linares M, Jiménez-Martínez MC. Hallazgos clínicos e inmunológicos en pacientes con conjuntivitis alérgica crónica. *Rev Mex Oftalmol.* Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2009/rmo095j.pdf>
30. Soto-Angulo S, Partida-Gaytán A, Romero-Pérez MS, Martínez-Viveros A, Díaz-García L, Bautista-García S. Análisis descriptivo de la sensibilización a alérgenos en una población pediátrica. *Pediatric.* 2015;24(2):40-53. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/alergia>

2017 Brussels Agreement for Latin America: an initiative of the GARD and SLaaI

El Acuerdo Bruselas 2017 para Latinoamérica: una iniciativa de la GARD y SLaaI

R. Maximiliano Gómez,¹ Sandra Nora González-Díaz,² Marilyn Urrutia-Pereira,³ Marylin Valentín-Rostan,⁴ Anahí Yáñez,⁵ Edgardo Jares,⁶ Álvaro Cruz,⁷ Moisés Calderón,⁷ Jean Bousquet;⁸
Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología; Global Alliance against Chronic Respiratory Disease

Abstract

The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) is a network of organizations coordinated by the World Health Organization. It is a voluntary alliance of national and international organizations, institutions and agencies with global scope that are committed with actions to improve access to prevention, care and essential medications. On its last annual meeting, celebrated in Brussels (Belgium) in September 2017, the need for actions and representation to be grouped by geographic regions was discussed. There are several successful programs regarding morbidity and mortality control of these diseases, and others that improve cost-benefit and quality of life. Thus, SLaaI proposes to contribute to the diffusion and knowledge of chronic respiratory diseases magnitude and risk factors, to identify successful programs in Latin America in order for them to be replicated in the region and to generate strategic alliances for the strengthening of joint actions.

Keywords: Alliance; Respiratory diseases; Programs; Actions

Este artículo debe citarse como: Gómez MR, González-Díaz SN, Urrutia-Pereira M, Valentín-Rostan M, Yáñez A, Jares E, et al. El Acuerdo Bruselas 2017 para Latinoamérica: una iniciativa de la Alianza Global contra las Enfermedades Respiratorias Crónicas y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3):217-221

ORCID

R. Maximiliano Gómez, 0000-0001-6898-186X; Sandra Nora González-Díaz, 0000-0002-3612-0042; Marilyn Urrutia-Pereira, 0000-0001-6575-7897; Marylin Valentín-Rostan, 0000-0002-0782-9386; Anahí Yáñez, 0000-0001-9741-0310; Edgardo Jares, 0000-0001-9411-0582; Álvaro Cruz, 0000-0002-7403-3871; Moisés A. Calderón, 0000-0002-5020-8454; Jean Bousquet, 0000-0001-9226-7762

¹Universidad Católica de Salta, Escuela de Ciencias de la Salud, Salta, Argentina

²Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario, Nuevo León, México

³Universidad Federal do Pampa, Facultad de Medicina, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴Hospital Pediátrico Pereira Rossel, Servicio de Alergia y Neumología, Montevideo, Uruguay

⁵Instituto de Investigaciones en Enfermedades Respiratorias, Buenos Aires, Argentina

⁶Fundación LIBRA, Buenos Aires, Argentina

⁷Universidad Federal de Bahía, Bahía, Brasil

⁸Royal Brompton Hospital, Sección de Medicina Respiratoria, Londres, Inglaterra

⁹Hôpital Arnaud De Villeneuve, Servicio de Enfermedades Respiratorias, Hérault, Francia

Correspondencia: Maximiliano Gómez. maxigom@gmail.com

Recibido: 2018-04-10

Aceptado: 2018-07-09

DOI: 10.29262/ram.v65i3.380



Resumen

La Alianza Global contra las Enfermedades Respiratorias Crónicas es una red de organizaciones coordinadas por la Organización Mundial de la Salud. Es una coalición voluntaria de organizaciones, instituciones y organismos nacionales e internacionales con alcance mundial comprometidos con acciones para mejorar el acceso a la prevención, asistencia y medicamentos esenciales. Durante su última reunión anual, efectuada en Bruselas, Bélgica, en septiembre de 2017, emergió la necesidad de agrupar acciones y representación por regiones geográficas. Existen diferentes programas exitosos en el control de la morbilidad de estas enfermedades y otros que mejoran el costo-beneficio y la calidad de vida. Así, desde SLaaI se propone contribuir a la difusión y conocimiento de la magnitud y factores de riesgo en enfermedades respiratorias crónicas, identificar programas exitosos de Latinoamérica para ser replicados en la región y generar convenios estratégicos para el fortalecimiento de acciones conjuntas.

Palabras clave: Alianza; Enfermedades respiratorias; Programas

Abreviaturas y siglas

AIRWAYS-ICP, Integrated Care Pathways

ALAT, Asociación Latinoamericana de Tórax

ARIA, Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma

GAN, Global Asthma Network

GARD, Global Alliance against Respiratory Diseases

ISAAC, International Study of Allergy and Asthma in Childhood

MACVIA, Contre les Maladies Chronique pour un Vieillessement Actif

MASK, MACVIA-ARIA Sentinel Network

OMS, Organización Mundial de la Salud

PACK, The Practical Approach to Care Kit

PAPA, Prevención en Asma, Prevención en Alergia

PIPA, Programa Infantil de Prevenção de Asma

ProAR, Programa para o controle da Asma e da Rinite Alérgica

SLaaI, Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología

WAO, World Allergy Organization

WHO, World Health Organization

Iniciativa de GARD-OMS para Latinoamérica

La Global Alliance against Respiratory Diseases (GARD) es una alianza voluntaria de organizaciones, instituciones y organismos nacionales e internacionales comprometidos con acciones destinadas a mejorar la salud pulmonar a nivel global. La necesidad de sus acciones radica en las carencias de diagnóstico y tratamiento apropiados de las enfermedades respiratorias crónicas, como también en la lucha por el acceso a la asistencia y medicamentos esenciales.¹ GARD es una entidad con alcance mundial, con influencia en todos los continentes.

Durante la última reunión global anual de GARD, efectuada en Bruselas, Bélgica, del 9 al 11 de noviembre 2017, emergió la necesidad de agrupar

acciones y representación por regiones geográficas. Así, el 10 de noviembre de ese año se reunieron los autores del presente reporte para debatir sobre las consignas y generar el Acuerdo de Bruselas de GARD-OMS para Latinoamérica, donde se expuso la necesidad de establecer una representación directa y activa ante autoridades sanitarias nacionales, para gestionar la adhesión al programa GARD, con el propósito de involucrar a todos los países de Latinoamérica en las acciones educativas, preventivas y de intervención sobre enfermedades respiratorias que promueve GARD-OMS.

Durante esta reunión en Bruselas, como ejemplo de proyecto demostrativo de GARD se presentó ARIA-MASK. La iniciativa ARIA nació en un taller de la OMS en 1999. Los objetivos iniciales fueron:^{2,3}

- Proponer una nueva clasificación para la rinitis alérgica.
- Promover el concepto de multimorbilidad en rinitis y asma.
- Desarrollar una guía con todas las organizaciones y entidades relacionadas para que pueda utilizarse en todos los países y poblaciones.

MASK utiliza la tecnología de teléfonos móviles para desarrollar aplicaciones en salud para el manejo de la rinitis y el asma, por un grupo multidisciplinario y los mismos pacientes. Esta aplicación (para Android y IOS) está disponible en 23 países y en 17 lenguas,^{4,5,6,7,8} utiliza una escala visual análoga para medir el control de síntomas, productividad laboral, EQ-5D y un sistema de decisión clínica de soporte.⁹ El objetivo de la nueva estrategia ARIA es proveer una vida activa y saludable a los pacientes con rinitis independientemente de su edad, sexo o condición socioeconómica, con el fin de reducir las inequidades sociales y sanitarias. La próxima etapa de ARIA incluirá cambios en el manejo de la enfermedad, medicina personalizada y automedicación.^{10,11}

Programas realizados en Latinoamérica

Durante la reunión de GARD-OMS en Bruselas se hizo referencia a programas regionales exitosos, como:

- *El Programa para el Control de la Asma en Bahía (ProAR):*¹² Desarrollado en la ciudad brasileña de Salvador da Bahía, bajo el liderazgo del doctor Cruz. En este programa se evaluó y brindó tratamiento a los pacientes con asma valorados en el sistema primario de atención por personal calificado en centros de referencia. Resultó en disminución de 74 % de los recursos utilizados y hospitalizaciones por asma, así como en reducción sustancial de costos por enfermedad para el sistema de salud y las familias de más de 2000 asistidos.
- *El Programa Infantil de Prevención de Asma (PIPA) en Brasil:*¹³ Este programa fue implementado en la ciudad brasileña Uruguiana RS, bajo la conducción de la doctora Urrutia Pereira. Permitted objetivar la mejoría de pacientes y el mejor aprovechamiento de recursos, con base en diagnósticos tempranos y prevención adecuada, junto con la activa participación de enfermeras entrenadas. Resultados igualmente favorables fueron re-

portados en el estado brasileño de Minas Gerais, por el doctor Camargos y colaboradores.

- *Prevención en Asma, Prevención en Alergia (PAPA) en México:*¹⁴ En la ciudad de Monterrey, Nuevo León, la doctora González Díaz lleva adelante el programa PAPA desde 2005, mediante el cual se logró el reconocimiento del asma y las enfermedades alérgicas como problemas de salud prioritarios por parte de las autoridades sanitarias nacionales, tras haber logrado reducir con estrategias preventivas, el impacto económico y la morbimortalidad. Mediante el programa se brindó asistencia a más de 10 000 pacientes y se realizaron más de 40 actividades educativas a profesionales comunitarios y de la salud. En 2014, el Parlamento Nacional reconoció formalmente este programa y en 2017 lo hizo la Cámara de Senadores, donde la Comisión de Salud desarrolló un Foro de Alergia Pediátrica el 7 diciembre de 2017, con representantes de la WAO, Colegio Mexicano de Pediatras Alergistas, Universidad de Nuevo León, Instituto Nacional de Pediatría y padres de pacientes.

Otras iniciativas en desarrollo

Existen también iniciativas en marcha, como el programa PACK (The Practical Approach to Care Kit) en la ciudad brasileña de Florianópolis, guiado por el Stelmach, en el que se desarrollan estrategias integradas para el abordaje y manejo del EPOC y asma en atención primaria, mediante entrenamiento a médicos y enfermeras.¹⁵

Otra iniciativa en marcha, liderada por los doctores Urrutia Pereira y Solé, hace énfasis en los beneficios de medidas implementadas en las escuelas en relación con estudiantes alérgicos o con asma. Esta iniciativa, refrendada como la Carta de Jerusalén, busca atraer la atención de los líderes de opinión y las autoridades para hacer efectivas dichas medidas.¹⁶

También en Uruguiana, bajo la conducción de doctora Urrutia Pereira, se llevó adelante un proyecto de ARIA, en el que se encuestó a un grupo de médicos generales y farmacéuticos sobre identificación y manejo básico del paciente con rinitis alérgica, brindando conocimiento en el cuidado integrado de las vías aéreas (AIRWAYS-ICP).¹⁷ En Paraguay, este último proyecto lo desarrolló la doctora Carolina Fernández, y en Uruguay, la doctora .

Estrategias de comunicación del programa GARD-OMS en Latinoamérica

En Argentina tuvo lugar una sesión GARD durante el último Congreso Nacional de Alergia en 2017. Se esperan acciones tales como identificación de pacientes con asma parcialmente o no controlada según las guías clínicas y en población de adultos mayores,¹⁸ bajo la conducción de la doctora Yáñez. En Paraguay, en 2008 se logró el reconocimiento del Día Mundial de la EPOC, por acciones conjuntas entre sociedades científicas nacionales de alergia y de neumología, asociadas con el programa GARD. En 2010, el doctor Sisul dirigió una actualización en asma y desde entonces las actividades sobre enfermedades respiratorias crónicas se han limitado a congresos médicos.

SLaaI y GARD-OMS

En conjunto con el comité ejecutivo de SLaaI y los actuales médicos voluntarios en GARD-OMS, emergen tres propuestas para Latinoamérica:

1. Contribuir a la difusión y toma de conocimiento de la magnitud y factores de riesgo en las enfermedades respiratorias crónicas. Esta propuesta incluye la difusión de los programas de GARD-OMS mediante sesiones de amplio alcance en todos los congresos SLaaI, como el Congreso del Cono Sur SLaaI 2018, que cuenta con las sociedades científicas nacionales de pediatría y medicina interna como asociados. Además, de contribuir con la difusión a través de la prensa y medios informáticos sociales.
2. Identificar programas exitosos latinoamericanos para ser replicados en la región. Se promoverán aquellos que han demostrado su beneficio en otras latitudes, como ProAR, PIPA, PACK y PAPA, para desarrollarlos en diferentes localidades. Se difundirán conforme a la propuesta anterior.
3. Generar alianzas estratégicas para el fortalecimiento de acciones conjuntas, de las cuales la primera será la integración de SLaaI con GARD-OMS para iniciar acciones en la región y se gestionará para el mismo fin un acuerdo de colaboración con la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Se reconoce la necesidad de la participación de asociaciones de pacientes y compañías farmacéuticas relacionadas con enfermedades respiratorias crónicas.

En conjunto se espera obtener reconocimiento y apoyo de las autoridades sanitarias nacionales, porque es fundamental que comprendan la importancia de su papel para llevar adelante estos proyectos, cuyos beneficiarios finales son los pacientes.

Conclusión

Nuestro objetivo es estimular la participación de las asociaciones nacionales y regionales de Latinoamérica para trabajar en proyectos de atención clínica primaria y preventiva en el campo de las enfermedades respiratorias crónicas, así como promover modelos validados en otras partes y adaptados a nuestra realidad.

Referencias

1. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. [Sitio web]. Disponible en: <http://www.who.int/gard>
2. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:47. DOI: 10.1186/s13601-016-0137-4
3. Ivancevich JC, Neffen H, Zernotti ME, Asayag E, Blua A, Ciceran A, et al. ARIA 2016 executive summary: integrated care pathways for predictive medicine throughout the life cycle in Argentina. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(3):298-308. DOI: 10.29262/ram.v64i3.286
4. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Fonseca J, Morais-Almeida M, Todo Bom A, et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma ARIA score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality-of-life: The MASK study. *Allergy*. 2018;73(2):505-510. DOI: 10.1111/all.13307
5. Bousquet J, Bewick M, Arnavielhe S, Mathieu-Dupas E, Murray R, Bedbrook A, et al. Work productivity in rhinitis using cell phones: the MASK pilot study. *Allergy*. 2017;72(10):1475-1484. DOI: 10.1111/all.13177

6. Bousquet J, Caimmi DP, Bedbrook A, Bewick M, Hellings PW, Devillier P, et al. Pilot study of mobile phone technology in allergic rhinitis in European countries: the MASK-rhinitis study. *Allergy*. 2017;72(6):857-865. DOI: 10.1111/all.13125
7. Bousquet J, Onorato GL, Bachert C, Barbolini M, Bedbrook A, Bjermer L, 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
8. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, Demoly P, Arnavielhe S, Murray R, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(12):1526-1533. DOI: 10.1111/cea.13025
9. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367-374. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.025
10. Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. European Summit on the Prevention and Self-Management of Chronic Respiratory Diseases: report of the European Union Parliament Summit (29 March 2017). *Clin Transl Allergy*. 2017;7:49. DOI: 10.1186/s13601-017-0186-3
11. De-Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:22. DOI: 10.1186/s13601-017-0157-8
12. Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, Souza-Machado C, Ponte EV, Moura-Santos P, et al. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organ J*. 2010;3(4):167-174. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3181dc3383.
13. Urrutia-Pereira M, Ávila J, Solé D. The Program for the Prevention of Childhood Asthma: a specialized care program for children with wheezing or asthma in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(1):42-47. DOI: 10.1590/S1806-37562016000004480
14. PAN, Grupo Parlamentario, Senadores del PAN. [Sitio web] Senador Francisco Salvador López Brito, durante la inauguración de "Foro de Alergia Pediátrica". Disponible en: <http://www.pan.senado.gob.mx/2017/12/foro-de-alergia-pediatrica/>
15. Fairall L, Bateman E, Cornick R, Faris G, Timmerman V, Folb N, et al. Innovating to improve primary care in less developed countries: towards a global model. *BMJ Innov*. 2015;1(4):196-203. Disponible en: <https://innovations.bmj.com/content/1/4/196>
16. Solé D, Urrutia-Pereira M, Sisul-Alvariza JC, Jares EJ, Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, et al. The Jerusalem Chapter: a new paradigm in the care of allergic children and adolescents in Latin-American schools. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(1):3-6. DOI: 10.29262/ram.v64i1.249
17. Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agusti A, Alonso A, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J*. 2014 Aug;44(2):304-323. doi: 10.1183/09031936.00014614
18. Yáñez A, Cho SH, Soriano JB, Rosenwasser LJ, Rodrigo GJ, Rabe KF, et al. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):8. DOI: 10.1186/1939-4551-7-8

Omalizumab in children with uncontrolled asthma: a real-life study carried out in Colombia

Omalizumab en niños con asma no controlada: estudio en la vida real realizado en Colombia

Olga Morales-Múnera,¹ Ángela Pedraza,² Laura Niño-Serna³

Abstract

Background: Omalizumab efficacy and safety in children older than 6 years has been clearly demonstrated in controlled clinical trials, but only in few real-life studies.

Objective: To assess the response with omalizumab addition in children with moderate to severe persistent asthma in real-life conditions.

Method: Observational study with a 12-month real-life follow-up in a group of 61 children older than 6 years who were assessed for asthma control before treatment was started and at 4 and 12 months.

Results: After 12 months of treatment with omalizumab, there was symptom improvement both for those younger and older than 12 years ($p = 0.001$). There was a decrease in controller drug consumption in 73% of patients; in 61%, inhaled corticosteroid dose was reduced, and 8% discontinued its use. Inhaled corticosteroid average dose was decreased to $396 \pm 298 \mu\text{g}$, with this being statistically significant ($p = 0.02$).

Conclusion: Omalizumab is an efficacious, safe and well-tolerated drug as add-on therapy for clinical control of moderate and severe allergic asthma that has not improved with standard therapies.

Keywords: Omalizumab; Asthma; Child; Adolescent; Observational study

Este artículo debe citarse como: Morales-Múnera OL, Pedraza ÁM, Niño-Serna LF. Omalizumab en niños con asma no controlada: estudio en la vida real realizado en Colombia. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):222-232

ORCID

Olga Morales-Múnera, 0000-0003-3184-8963; Ángela Pedraza, 0000-0001-7035-9981;
Laura Niño-Serna, 0000-0001-7650-6057

¹Hospital San Vicente Fundación, Departamento de Pediatría, Medellín, Colombia

²Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

³Universidad de Antioquía, Medellín, Colombia

Correspondencia: Laura Fernanda Niño-Serna.
lavusnino@gmail.com

Recibido: 2018-06-23

Aceptado: 2018-07-14

DOI: 10.29262/ram.v65i3.510



Resumen

Antecedentes: Es clara la eficacia y seguridad del omalizumab en niños mayores de seis años en ensayos clínicos controlados, pero existen pocos estudios de la vida real.

Objetivo: Evaluar la respuesta con la adición del omalizumab en niños con asma moderada a grave persistente, en condiciones de la vida real.

Métodos: Estudio observacional con seguimiento de 12 meses en la vida real en un grupo de 61 niños mayores de seis años en quienes se evaluó el control del asma antes del inicio del tratamiento, a los cuatro y 12 meses.

Resultados: Después de 12 meses de tratamiento con omalizumab hubo mejoría en los síntomas tanto en los menores de 12 años como en los mayores de esta edad ($p = 0.001$). Disminuyó el consumo de medicamentos controladores en 73 %, en 61 % la dosis de esteroide inhalado y 8 % lo suspendió. Se disminuyó la dosis promedio de esteroide inhalado a $396 \pm 298 \mu\text{g}$, cambio que fue estadísticamente significativo ($p = 0.02$).

Conclusión: Omalizumab es un medicamento eficaz, seguro y bien tolerado como terapia adicional para el control clínico del asma alérgica moderada y grave que no ha tenido mejoría con los tratamientos convencionales.

Palabras clave: Omalizumab; Asma; Niño; Adolescente; Estudio observacional

Abreviaturas y siglas

ICS, esteroide inhalado

OMB, omalizumab

UCIP, unidad de cuidado intensivo pediátrico

Antecedentes

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes y afecta aproximadamente a 300 millones de personas en el mundo, con prevalencia, gravedad y mortalidad que va en aumento.¹ En Colombia se estima una prevalencia de 9.2 % en niños entre uno y cuatro años y de 8.6 % en aquellos entre los cinco y 17 años.²

La mayoría de los niños con asma son fáciles de tratar con dosis bajas de medicamentos, pero muchos permanecen sintomáticos a pesar de los esfuerzos terapéuticos.¹ El asma grave puede afectar aproximadamente a 4.5 % de los niños con asma en edad escolar (10 años) y a 0.5 % de la población infantil general;³ en ellos se incluyen los niños con “asma severa problemática”, definida como el asma mal controlada a pesar del tratamiento con 400 μg de fluticasona al día o su equivalente de corticoide inhalado, agonista β_2 de acción prolongada, antileucotrienos o teofilina. Estos pacientes se caracterizan por diversos grados de síntomas diurnos que por lo general son persistentes, con exacerbaciones graves y frecuentes, aumento en el uso de esteroides sisté-

micos, altas tasas de consulta médica no programada (urgencias) y hospitalizaciones, deterioro en la función pulmonar, alteración de la calidad de vida, con un alto impacto económico y social dado que es una enfermedad costosa a pesar de su baja prevalencia.⁴

Se ha identificado que entre 50 y 80 % de los pacientes con asma severa problemática son alérgicos y es más frecuente en niños.⁵ El omalizumab (OMB), anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el dominio C ϵ 3 de la inmunoglobulina E (IgE), impide la degranulación de mastocitos y basófilos y disminuye las concentraciones plasmáticas de IgE libre. Está indicado como tratamiento adicional en los pacientes con asma alérgica moderada grave que no han respondido al tratamiento instaurado en el paso 4 de GINA (Global Initiative for Asthma).¹ La eficacia y seguridad de este medicamento se ha demostrado en estudios clínicos controlados y ha mostrado disminución de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias, reduc-

ción en la carga de los medicamentos concomitantes y mejoría en la gravedad de los síntomas diarios y la calidad de vida, con pocos efectos adversos.^{4,6,7,8} En Colombia está aprobado su uso desde el 2005 para el tratamiento de los pacientes mayores de 12 años con asma moderada a grave alérgica e IgE entre 30 y 1500 kU/mL; desde el 2010 se extendió a pacientes mayores de seis años con las mismas características.

Se han realizado algunos estudios en la “vida real” con OMB, principalmente en población mayor de 12 años, sin hacer diferenciación entre la respuesta de los adolescentes y los adultos.^{9,10,11,12,13,14,15} Estos estudios son importantes dado que los desenlaces de los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria no siempre se traducen en los hallazgos de la práctica médica cotidiana, donde las condiciones de heterogeneidad en los pacientes son mayores en cuanto a la gravedad de la sintomatología, los patrones de tratamiento, la adherencia y las conductas médicas individuales ante el paciente. En este tipo de estudios se ha encontrado que OMB es altamente eficaz en el tratamiento del asma alérgica grave:^{16,17} mejora el control del asma, disminuye las exacerbaciones y hospitalizaciones, evita los ingresos a la unidad de cuidados intensivos pediátricos por asma, además de disminuir las dosis de los esteroides inhalados y la necesidad de esteroide oral de forma permanente, aunque se cuenta con pocos estudios de este tipo en menores de 12 años^{8,17} y en países latinoamericanos donde los recursos pueden ser limitados,^{18,19} como Colombia.

Dado lo anterior, se plantea este estudio con el objetivo de evaluar la respuesta con la adición de OMB en condiciones de la vida real, en niños con asma moderada a grave persistente sin control en el paso 4 o 5 de GINA.

Método

Estudio observacional con seguimiento de 12 meses en la vida real, con recolección de la información de forma retrospectiva. Se eligieron pacientes con diagnóstico de asma alérgica persistente moderada o grave con niveles de IgE sérica ≥ 30 UI/mL, entre los seis y 17 años, que recibieron OMB de 16 semanas a un año. Se excluyeron los pacientes en tratamiento previo con OMB, con diagnóstico de otras enfermedades asociadas con la elevación de IgE (inmunodeficiencias primarias, aspergilosis broncopulmonar alérgica, entre otras) o con enfermedad pulmonar crónica diferente a asma.

En el estudio participaron neumólogos pediatras y alergólogos de seis ciudades de Colombia, quienes definían el inicio con omalizumab en cada paciente según su criterio y elegían la dosis subcutánea con base en las tablas de prescripción del medicamento,²⁰ sin ser influidos por los autores de esta investigación. Los médicos tomaron la información de la historia clínica de cada paciente.

Se tomó como tiempo cero el inicio del medicamento y se evaluaron los desenlaces a los cuatro y 12 meses de tratamiento. Se recolectó la información de forma retrospectiva.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia), de acuerdo con las regulaciones locales y fue aceptado por las otras instituciones.

Evaluación de aspectos clínicos luego del inicio del omalizumab

La mejoría clínica del asma se evaluó a los cuatro y 12 meses del inicio del OMB con las pruebas ACT (Asthma Control Test) y C-ACT (Childhood Asthma Control Test). En los mayores de 12 años se utilizó el ACT, clasificándolos en control total (> 25 puntos), buen control (entre 20 y 24 puntos) y pobre control (≤ 19 puntos). Para los menores de 12 años, se empleó el C-ACT, usando como referencia una puntuación > 20 para el adecuado control y ≤ 19 para el pobre control del asma.

Se evaluó la disminución en el número de exacerbaciones clínicamente significativas (aumento en la medicación de rescate o uso de corticoides sistémicos por tres días o más), en el número de hospitalizaciones, consultas al servicio de urgencias, ingreso a la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) por asma, la reducción en la dosis de esteroide inhalado (ICS),¹ la disminución de la dosis de otros medicamentos o su suspensión y el cambio en la función pulmonar por medio de espirometría pre y posbroncodilatador. La sensibilización atópica se evaluó con prueba de punción cutánea. Los datos del tratamiento de mantenimiento con esteroide inhalado se estandarizaron a dosis equivalente de beclometasona. Se evaluaron los eventos adversos con el OMB.

Análisis estadístico

Para el análisis de las variables categóricas se calcularon frecuencias y proporciones. Las variables cuantitativas se presentan como medidas de tenden-

cia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico), según la normalidad en la distribución evaluada con la prueba Shapiro-Wilk. Las comparaciones entre el estado basal y el seguimiento a los cuatro y 12 meses se realizó con t de Student para muestras pareadas para las variables cuantitativas y con chi cuadrado para las variables categóricas.

Por medio de chi cuadrado se realizó un análisis bivariado para examinar algunos factores que podían afectar la respuesta al OMB, según el control del asma y la edad < 12 y ≥ 12 años, número de exacerbaciones en el año previo (< 3 o ≥ 3), sensibilización en la punción cutánea (< 3 o ≥ 3) y niveles de IgE (< 1500 o ≥ 1500 UI/mL).

Se consideró un valor de p < 0.05 para la significación estadística.

Los datos se tabularon en una base de datos de Excel y se utilizó para el análisis estadístico el programa SPSS versión 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Entre enero de 2007 y febrero de 2014 se refirieron al estudio 82 pacientes, de los cuales se incluyeron

61 pacientes, 21 fueron excluidos del análisis, 13 debido a que no tenían datos basales y ocho porque no cumplieron los criterios de elegibilidad (Figura 1). A los 12 meses se analizaron 53 pacientes, ya que hubo 10 pacientes que no continuaron con el medicamento por diferentes causas (Figura 1). Los pacientes provenían de ciudades como Medellín, Bogotá, Cali, Popayán, Neiva y Cartagena. En el Cuadro 1 se muestran las características basales de la población.

En el año previo, 47 (77 %) niños requirieron al menos una hospitalización, de los cuales 27 (44 %) fueron hospitalizados dos veces o más. De todos los pacientes, 22 (36 %) ingresaron a la UCIP durante alguna hospitalización y 10 (16 %) requirieron ventilación mecánica invasiva. El ausentismo escolar mayor de 10 días ocurrió en 53 pacientes (87 %).

El 62 % (38) de los pacientes tenía dosis de ICS alta y 38 % (23), dosis media; 92 % (56) recibía anti-leucotrieno y 97 % (59), β2 de larga acción. Solo un paciente tomaba esteroide sistémico continuo; 49 % (30) recibió ciclos cortos (entre tres y cinco días) de esteroide oral por exacerbaciones en el año anterior al inicio de OMB; 47 % (14) de los pacientes reci-

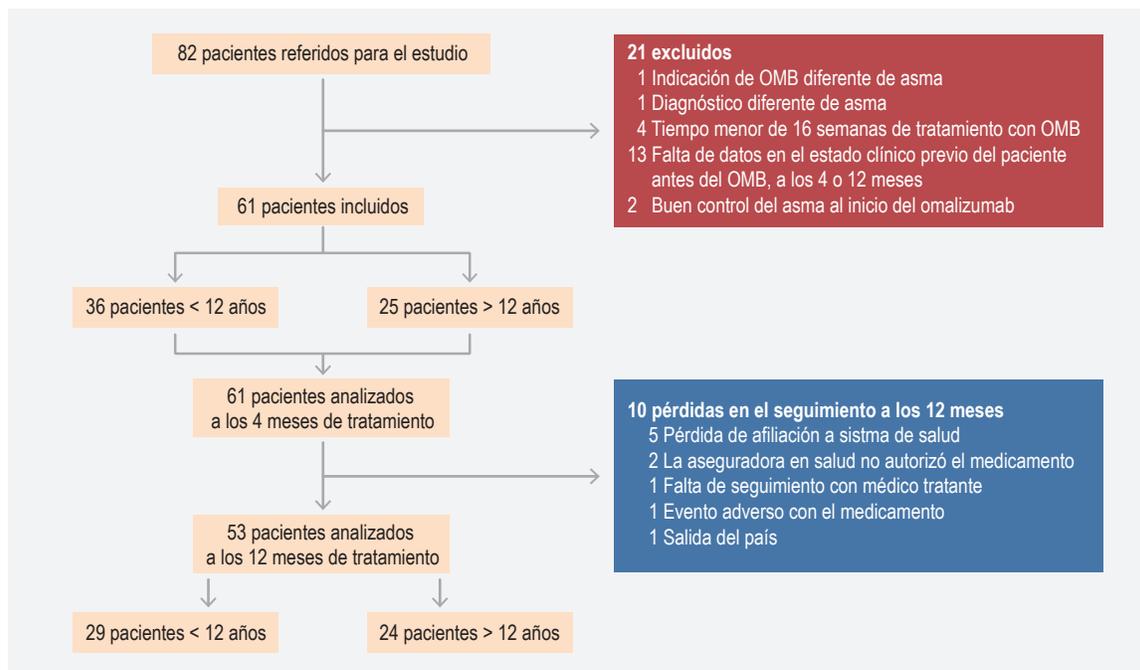


Figura 1. Diagrama de flujo de los niños con asma tratados con omalizumab.

Cuadro 1. Características basales en niños estudiados (n = 61)		
	Media ± DE	
Edad (años)	10.5 ± 2.9	
Hospitalizaciones en el año previo	2.77 (± 3.9)	
Tratamiento basal		
Esteroide inhalado, mediana en meses	28.6 ± 14	
Dosis equivalente a beclometasona (µg)	693 ± 291	
Eosinófilos en sangre (células/µL)	534 ± 379	
Función pulmonar (n = 29)		
VEF ₁ prebroncodilatador	84 ± 18.5	
VEF ₁ posbroncodilatador	91 ± 19	
	n	%
Sexo masculino	36	59
Procedencia		
Medellín	30	49
Bogotá	20	33
Cali	7	12
Otras	4	6
Evaluación nutricional		
Peso adecuado para la edad	51	84
Obesidad	9	14
Bajo peso para la edad	1	2
Historia del asma		
Asma severa	54	89
Asma moderada	7	11
Esteroide + β ₂ de larga acción	59	96.7
Esteroide oral de mantenimiento	1	2
Alergia y comorbilidades alérgicas*		
Rinitis	59	96.7
Conjuntivitis	37	60.7
Dermatitis atópica	31	50.8
Alergia alimentaria	4	6.6
Sensibilización al menos a un alérgeno	53	87
Sensibilización a dos o más alérgenos	29	47.5
	Mediana	RIQ
Ausentismo escolar en el año previo	36	17-60
Exacerbaciones en el año previo	6	3-12
Niveles de IgE (IU/mL)	692	315-1449

*Un niño puede tener más de una comorbilidad alérgica.

RIQ = rango intercuartílico, IU = unidad internacional.

bió más de seis ciclos y 42.6 % (26), inmunoterapia contra ácaros.

Los pacientes presentaron niveles basales de IgE sérica entre 37.4 y 9308 IU/mL; 14 pacientes (23 %) tenían niveles de IgE > 1500 UI/mL, valores superiores al rango de prescripción aprobado. Los pacientes con valor de IgE > 1500 UI/mL no presentaron diferencias significativas en la puntuación del ACT-C ($p = 0.52$), del ACT ($p = 0.41$), síntomas nocturnos ($p = 0.19$), exacerbaciones ($p = 0.45$) ni hospitalizaciones ($p = 0.71$), comparados con los que tenían valores < 1500 IU/mL; 19 pacientes (31 %) presentaban sensibilización a más de tres alérgenos.

Se realizó espirometría previa al inicio del OMB a 29 niños, 21 (72.4 %) tenían espirometría normal y solo dos presentaron un VEF₁ por debajo de 60 % del valor predicho.

El promedio de la dosis de OMB fue de 0.015 mg/kg/IgE (UI/mL), con un rango entre 0.001 y 0.08 mg/kg/IgE (UI/mL); 40 pacientes (65.6 %) recibieron una dosis quincenal y el restante (34.4 %), una dosis mensual.

De acuerdo con la percepción del médico tratante, 56 % (34) de los pacientes tuvo adherencia al tratamiento con OMB; 44 % (27) presentó dificultades para la aplicación rigurosa del medicamento, debido

principalmente a problemas administrativos con la aseguradora de salud en 28 % de los casos (17), 8.2 % (5) tuvo dificultades para asistir a los controles médicos y un paciente tuvo un evento adverso no serio, sin embargo, decidió suspender el tratamiento.

En cuanto al control del asma, se encontró que la mejoría a los 12 meses de seguimiento fue estadísticamente significativa ($p = 0.001$), similar en los dos grupos de edad (Cuadro 2).

La espirometría de control se realizó en 41 % (25), con un promedio de VEF₁ pre y posbroncodilatador de 84 ± 21.8 % y 92 ± 18.4 % del valor predicho, no siendo estadísticamente significativo al compararse con la espirometría basal ($p = 0.79$ y $p = 0.72$, respectivamente).

En el análisis bivariado según el control del asma no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la edad menor o mayor de 12, número de exacerbaciones en el año previo (< 3 o ≥ 3), sensibilización en la prueba de punción cutánea (< 3 o ≥ 3) ni niveles de IgE (< 1500 IU/mL o ≥ 1500). A los 12 meses de tratamiento con OMB se reportó disminución en alguno de los medicamentos controladores en 73 % de los pacientes (46); 62 % disminuyó la dosis de ICS y 8 % (cinco) suspendió estos medicamentos (Figura 2).

Cuadro 2. Seguimiento de los pacientes a los cuatro y 12 meses del inicio del OMB

Variable	Basal		4 meses		12 meses		p
	n	%	n	%	n	%	
Menores de 12 años (C-ACT)							
Mal control	35	100	5	14.3	1	3.6	
Mayores de 12 años (ACT)							
Control total	0	0	8	31	13	56.5	
Buen control	0	0	12	46	8	34.7	0.001***
Mal control	26	100	6	23	2	8.8	
Pacientes con ingresos a la UCIP	22	36**	0	0	0	0	0.001***
Evolución clínica							
	Media \pm DE		Media \pm DE		Media \pm DE		
Síntomas nocturnos a la semana	5.658 \pm 1.76		0.80 \pm 1.7		0.5 \pm 1.48		0.01 [†]
Uso de agonistas β_2 de rescate a la semana	4.37 \pm 2.13		0.19 \pm 0.77		0.38 \pm 1.15		0.02 [†]
Exacerbaciones	12.1 \pm 16.3*		1.47 \pm 0.9		1.6 \pm 0.88		0.001 [†]

*En el año previo al inicio del OMB. **En algún momento durante la enfermedad. ***Chi cuadrado. [†] t de Student.

Además, se disminuyó la dosis promedio de ICS a $396 \pm 298 \mu\text{g}$, que fue estadísticamente significativa ($p = 0.02$); 54 % (33) suspendió el β_2 de larga acción y 11.5 % (siete), el antileucotrieno.

En cuanto a las comorbilidades se encontró que la mayoría de los pacientes percibió mejoría en los síntomas: rinitis alérgica en 96.7 % (59), conjuntivitis alérgica en 80 % (49), dermatitis atópica en 18 % (11) y alergia alimentaria en 100 % (cuatro).

Se presentaron eventos adversos en 21.3 % de los pacientes (13), tres presentaron más de un evento adverso y solo un paciente presentó anafilaxia en dos ocasiones (evento adverso serio). Entre los eventos adversos no serios, 38 % (cinco) presentó exantema inespecífico, 23 % (tres) dolor en el sitio de aplicación, 15.4 % (dos) infección del tracto respiratorio superior y un paciente presentó cefalea, síntomas gastrointestinales y mialgias, sintomatología relacionada con la aplicación inadecuada del medicamento.

Discusión

En este estudio se evidenció el beneficio del tratamiento con OMB como tratamiento complementario en los pacientes con asma moderada a severa sin

control adecuado a pesar de recibir la medicación controladora.

Algunos hallazgos en este estudio fueron similares a los encontrados en un metaanálisis realizado en niños y adultos²¹ en el que se reportó una reducción absoluta de 10 % de las exacerbaciones con OMB, a diferencia con el placebo entre 16 y 60 semanas y una disminución en las hospitalizaciones, con un razón de momios (RM) = 0.16, IC 95 % = 0.06-0.42 en pacientes con asma moderada a grave. En esa investigación también se encontró que en los pacientes con OMB se pudo retirar el ICS en mayor medida que en el grupo placebo (RM = 2.50, IC 95 % = 2.00-3.13) y disminución en la dosis diaria de estos, con una diferencia de medias ponderada de $-118 \mu\text{g}$ de dipropionato de beclometasona y su equivalente por día (IC 95 % = -154 a -84), hallazgo que se confirmó en nuestro estudio.

En una revisión sistemática de 2016²² se evidenció beneficio con el OMB en el control de los síntomas, las exacerbaciones, el ausentismo laboral y escolar y en la función pulmonar; asimismo, reducción en el uso de los recursos sanitarios como ingresos a urgencias, hospitalizaciones e ingresos a la UCIP, menor estancia hospitalaria, disminución en la dosis

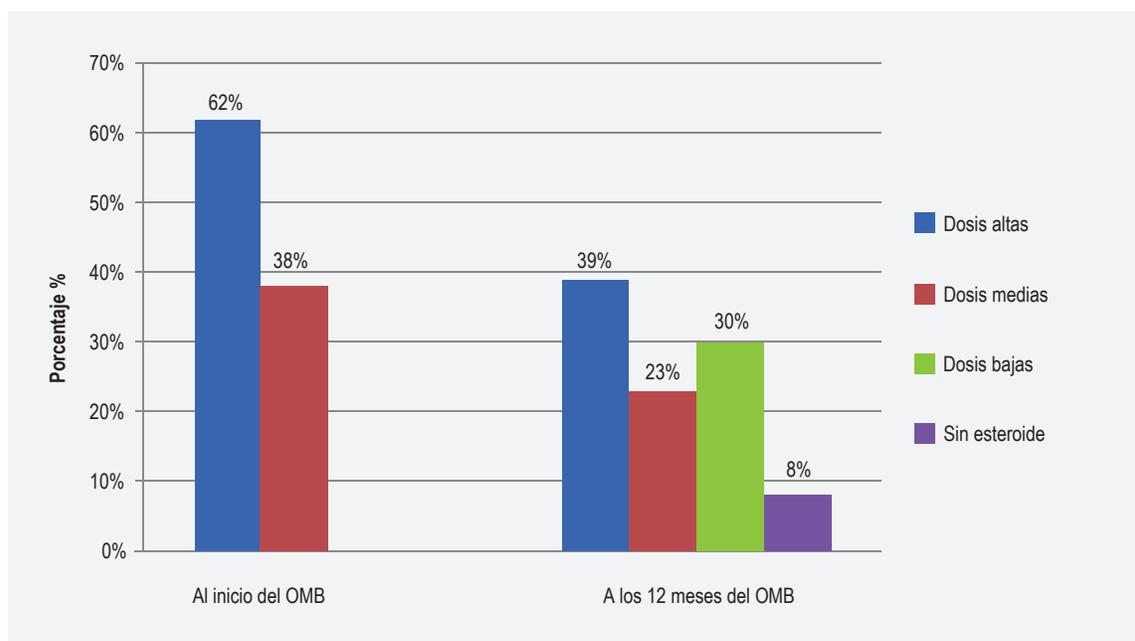


Figura 2. Variación en el uso de esteroides inhalados al inicio del tratamiento con omalizumab y a los 12 meses.

y cantidad de medicamentos para el control del asma grave y mayor calidad de vida.

En un estudio en la vida real en 104 niños franceses con asma severa, se encontró un mejor control del asma con el manejo adicional con el OMB tanto a las 20 como a las 52 semanas, disminución de las exacerbaciones en 72 % durante el año de seguimiento y disminución de 30 % de la dosis de ICS, pudiéndose suspender el esteroide oral en todos los pacientes, hallazgos muy similares a los reportados en el presente estudio.¹⁷ Llama la atención en este estudio que nueve pacientes (14 %) se encontraban en el paso 3 de GINA, cinco no recibían antileucotrienos, dos no recibían β_2 de larga acción y 30 pacientes (48 %) tenían dosis intermedia del ICS.

En un país como Colombia, con bajos recursos económicos y problemas serios en el sector de la salud, se debería considerar primero agotar otras alternativas (antileucotrieno, agonistas β_2 de acción prolongada más esteroide inhalados a dosis altas) y dejar el OMB como última opción y solo para casos de asma severa. Lo anterior puede estar influido por la indicación en Colombia para pacientes con asma moderada a severa. Para aclarar este punto es importante realizar estudios de costo-efectividad en Colombia.

Entre las pruebas realizadas inicialmente se encontró que 91.5 % de los pacientes tenía sensibilización a aeroalérgenos, explicado por las características de alta humedad relativa y clima tropical de Colombia (cálido y húmedo), que favorece la diversidad de fauna acarológica, lo que contrasta con lo encontrado en otras áreas con estacionalidad.

En la evaluación espirométrica inicial de nuestros pacientes, los valores de VEF_1 fueron normales en la mayoría de pacientes a pesar de la gravedad clínica; valores que no se modificaron significativamente a los 12 meses de tratamiento con OMB, aun con la mejoría en los parámetros clínicos, hallazgos similares a lo encontrado en otras investigaciones.^{13,15}

A pesar de que 22 % de los pacientes (14) tenía niveles de IgE mayores de 1500 IU/mL (valor máximo reportado en la tabla de tratamiento),²⁴ no se encontraron diferencias significativas desde el punto de vista clínico con relación con los que tenían valores menores, sin efectos adversos adicionales. Estos mismos hallazgos fueron encontrados en Australia utilizando la misma tabla de dosificación, con una dosis máxima de 750 mg de OMB para va-

lores superiores de 1100 UI/mL de IgE, sin mostrar diferencias significativas en la escala de síntomas, ingresos hospitalarios, calidad de vida o función pulmonar.^{25,26} Deschildre *et al.* tampoco encontraron diferencias en el control del asma y el valor de IgE menor o mayor de 700 IU/mL.¹⁷

Se requieren más estudios que establezcan la dosis óptima en pacientes con IgE mayor a 1500 IU/mL, ya que los costos del medicamento limitan la extensión de la dosis y puede no ser necesaria. Los hallazgos obtenidos en nuestro estudio sugieren que el valor basal de IgE no es el determinante más importante para definir la efectividad del OMB; se considera prioritario profundizar en investigaciones que permitan predecir la respuesta al OMB con otros biomarcadores diferentes a la IgE, tales como la fracción de óxido nítrico exhalado, el recuento de eosinófilos en sangre y la periostina sérica, respecto a los cuales hay datos limitados.^{27,28}

El OMB ha presentado un buen perfil de seguridad con pocos eventos adversos comparado con el placebo.⁶ En este estudio se presentaron eventos adversos en 20.6 % de los pacientes y solo un paciente presentó un evento adverso serio. Estos resultados están por debajo de los reportados en la literatura, en la que se describen eventos adversos en 39.4 % de los pacientes y de estos, 6.3 % era serio.⁶ Los eventos adversos no serios como reacciones en el sitio de aplicación se han reportado en 9.1 %, ²¹ inferior a la proporción identificada en este estudio. Deschildre *et al.* registraron más eventos adversos serios que en nuestro estudio, pero esto puede ser por el mayor tamaño de muestra de ese análisis.¹⁷

De acuerdo con la percepción del médico tratante y las dificultades expresadas por los pacientes, la mayoría de estos (57 %) tuvo buena adherencia a la terapia con OMB y completó el año de tratamiento, hallazgo similar al porcentaje reportado en la literatura para cumplimiento terapéutico en asma, que oscila entre 30 a 70 %.²⁹ Hay pocos estudios en la literatura que ilustren el problema de la adherencia con OMB; en uno de ellos se reportó que mientras más frecuente es la dosificación, mayor el número de dosis perdidas; además, a mayor edad y menor el porcentaje de VEF_1 , mejor adherencia.³⁰

En este trabajo se observó como la causa más importante para no continuar con el OMB los problemas del acceso a los servicios de salud (82.5 %), que podría estar relacionados con que la mayoría de

los pacientes (89.8 %) incluidos pertenecían a población de bajos recursos económicos o con inestabilidad en la vinculación laboral de los padres.

La presente investigación tiene limitaciones relacionadas con la naturaleza del estudio, como la pérdida o no disponibilidad de datos en algunos pacientes a los 12 meses o datos de espirometría y otros exámenes paraclínicos, además del pequeño tamaño de la muestra. Este trabajo abre la puerta para nuevos estudios prospectivos en poblaciones con recursos limitados, evaluando aspectos como calidad de vida, dosis mínima efectiva, duración del tratamiento y estrategias para el mejoramiento de la adherencia, entre otros aspectos relevantes para el manejo de asma de difícil control en niños.

Conclusión

El OMB es efectivo y seguro para el control clínico del asma alérgica moderada y grave, debido a que reduce los síntomas del asma y las exacerbaciones, con buena tolerancia y pocos efectos adversos serios. Sin embargo, aunque se han demostrado en numerosos estudios los beneficios de este medicamento en este grupo de pacientes, los costos asociados impactan negativamente los sistemas de salud, por lo que se deben seguir guías estrictas de indicación. En el paciente bien seleccionado, los beneficios superan las dificultades relacionadas con los costos y evitan el incremento de los indicadores de discapacidad y los costos asociados con el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad.

Referencias

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2017.
2. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2012;12(1):17. DOI: 10.1186/1471-2466-12-17
3. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy.* 2008;63:1054-1060. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01672.x
4. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics.* 2001;108:E36. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/108/2/e36.long>
5. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3):470-477. DOI: 10.1183/09031936.03.00261903
6. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705
7. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1210-1216. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.021
8. Brodrie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child.* 2012;97(7):604-609. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301570
9. Bhutani M, Yang WH, Hébert J, De-Takacs F, Stril JL. The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: The ASTERIX Observational study. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183869. DOI: 10.1371/journal.pone.0183869
10. Molimard M, De-Blay F, Didier A, Le-Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair®) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med.* 2008;102(1):7-16. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.08.006
11. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van-De-Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med.* 2009;103(11):1633-1642. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.06.014

12. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med.* 2009;103(11):1725-1731. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.05.002
13. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* 2010;104(10):1410-1416. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.04.013
14. Rottem M. Omalizumab reduces corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life experience in Israel. *J Asthma.* 2012;49(1):78-82. DOI: 10.3109/02770903.2011.637598
15. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: The XCLUSIVE study. *Clin Respir J.* 2012;6(4):215-227. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2011.00263.x
16. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy.* 2016;71(5):593-610. DOI: 10.1111/all.12815
17. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1224-1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812
18. Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of Omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma.* 2012;49(3):288-293. DOI: 10.3109/02770903.2012.660297
19. López Tiro JJ, Contreras EA, Del-Pozo ME, Gómez-Vera JG, Larenas-Linnemann DL. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):120-126. DOI: 10.1016/j.aller.2013.11.008
20. European Medicines Agency AEMPS. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 2015;1-69. [Consultado 2017 May 28]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
21. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. En: Walker S (editor). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Reino Unido: John Wiley & Sons; 2014.
22. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1362-1370. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.002
23. Fried AJ, Oettgen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(6):758-764. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283404201
24. Incorvaia C, Mauro M, Russello M, Formigoni C, Riario-Sforza GG, Ridolo E. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:197-207. DOI: 10.2147/DDDT.S49409
25. Hew M, Gillman A, Sutherland M, Wark P, Bowden J, Guo M, et al. Real-life effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma above the recommended dosing range criteria. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(11):1407-1415. DOI: 10.1111/cea.12774
26. Kornmann O, Watz H, Fuhr R, Krug N, Erpenbeck VJ, Kaiser G. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;28(2):149-153. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.03.003
27. Hanania NA, Wenzel S, Roseñ K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC
28. Sorkness CA, Wildfire JJ, Calatroni A, Mitchell HE, Busse WW, O'Connor GT, et al. Reassessment of omalizumab-dosing strategies and pharmacodynamics in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):163-171. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.01.011

29. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in Asthmatic Patients: Is there a Solution to the Problem ? *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 1997 Sep [cited 2017 Jun 17];79(3):177–87. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120610630013>
30. Janson SL, Solari PG, Trzaskoma B, Chen H, Haselkorn T, Zazzali JL. Omalizumab adherence in an observational study of patients with moderate to severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(6):516-521. DOI: 10.1016/j.anai.2015.04.010

Clinical profile of pediatric patients diagnosed with food allergy in Northwestern Mexico

Perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria en el noroeste de México

Diana Aguilar-Jasso,¹ Francisco Valdez-López,² Jaime Guadalupe Valle-Leal,³ Juan Aguilar-Jasso,⁴ Julio César Del Hierro-Yepo,⁴ Natalia Lizola-Arvizu¹

Abstract

Background: Food allergy is an adverse reaction secondary to a specific immune response after exposure to a food. Knowing the natural course of food allergies is essential for opportune diagnosis and treatment.

Objective: To know the clinical profile of children diagnosed with food allergy attended to at the pediatric allergology department of a secondary care hospital.

Method: Cross-sectional study of medical records of children with a confirmed diagnosis of food allergy. The type of food allergy, initial clinical presentation, history of familial atopy, time of breastfeeding, ab lactation age and positive food allergens per patient, among others, were assessed. Descriptive analysis was performed and association was searched with the chi-square test.

Results: Females were predominant among 95 patients. Milk, soy, wheat and egg were the foods with more allergic responses. Predominant clinical manifestations were gastrointestinal. The time from symptoms' onset to definitive diagnosis was 3.2 years. Food allergy was associated with an ab lactation age \geq 6 months, milk and soy with respiratory and gastrointestinal symptoms, egg with respiratory and dermatological symptoms, and wheat with gastrointestinal symptoms.

Conclusions: Food allergies in our population appeared mainly as gastrointestinal symptoms and there was an association between clinical presentation and allergenic foods.

Key words: Food hypersensitivity; Food allergy; Children

Este artículo debe citarse como: Aguilar-Jasso D, Valdez-López F, Valle-Leal JG, Aguilar-Jasso J, Del Hierro-Yepo JC, Lizola-Arvizu N. Perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria en el noroeste de México. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):233-241

ORCID

Diana Aguilar-Jasso, 0000-0003-0208-3439; Francisco Valdez-López, 0000-0002-6010-0113; Jaime Guadalupe Valle-Leal, 0000-0002-6093-9162; Juan Aguilar-Jasso, 0000-0002-0180-9392; Julio César Del Hierro-Yepo, 0000-0003-1001-1662; Natalia Lizola-Arvizu, 0000-0003-0442-8007

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1, Servicio de Pediatría, Sonora, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1, Servicio de Alergología e Inmunología, Sonora, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1, Departamento de Enseñanza e Investigación, Sonora, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1, Sonora, México

Correspondencia: Jaime Valle-Leal. valle_jaime1@hotmail.com

Recibido: 2018-02-13

Aceptado: 2018-07-12

DOI: 10.29262/ram.v65i3.355



Resumen

Antecedentes: La alergia alimentaria es una reacción adversa secundaria a una respuesta inmune específica tras la exposición a un alimento. Conocer el curso natural de las alergias alimentarias es esencial para el diagnóstico y tratamiento oportunos.

Objetivo: Conocer el perfil clínico de niños con diagnóstico de alergia alimentaria, atendidos en el servicio de alergología pediátrica de un hospital de segundo nivel.

Métodos: Estudio transversal de expedientes de niños con diagnóstico confirmado de alergia alimentaria. Se estudió tipo de alergia alimentaria, cuadro clínico inicial, antecedentes de atopia familiar, tiempo de alimentación al seno materno, edad de ablactación, alimentos alérgenos positivos por paciente, entre otros. Se realizó análisis descriptivo y búsqueda de asociación con chi cuadrada.

Resultados: De 95 pacientes estudiados, predominaron las mujeres. Leche, soya, trigo y huevo fueron los alimentos con más respuestas alérgicas. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron gastrointestinales. El tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico definitivo fue de 3.2 años. La alergia alimentaria se asoció con edad de ablactación ≥ 6 meses; leche y soya con sintomatología respiratoria y gastrointestinal, huevo con respiratoria y dermatológica y trigo con gastrointestinal.

Conclusiones: Las alergias alimentarias se manifestaron principalmente con síntomas gastrointestinales y existió asociación entre cuadro clínico y alimentos alérgenos.

Palabras clave: Hipersensibilidad alimentaria; Alergia alimentaria; Niños

Abreviaturas y siglas

AHF, antecedentes heredofamiliares
IgE, inmunoglobulina E

SDG, semanas de gestación al nacimiento

Antecedentes

En los últimos años, la prevalencia de la alergia alimentaria se ha incrementado, conociéndose como “la segunda oleada” de la epidemia alérgica. La alergia alimentaria es muy común en los niños pequeños y disminuye significativamente con la edad, con una prevalencia en México de 6 a 8 %. Esta patología se relaciona con factores de riesgo como predisposición genética, alimentación complementaria tardía o alimentación exclusiva al seno materno por más de seis meses de edad y respuesta inmunológica disminuida. El cuadro clínico es muy variado y en ocasiones difícil de distinguir, ya que puede ir desde reacciones leves hasta reacciones anafilácticas graves.^{1,2,3}

Existen más de 170 alimentos que pueden causar alergia alimentaria. Los ocho alimentos reportados en el mundo y responsables de 90 % de las alergias alimentarias son cacahuete, leche, huevo, trigo,

frutos secos, soya, pescado y mariscos.^{1,3} Existen distintos mecanismos fisiopatológicos de inicio de las alergias alimentarias: sensibilización oral con la ingesta de alimentos, reacción cruzada secundaria a una sensibilización de alérgenos inhalados, producción de autoanticuerpos IgE que reaccionan a proteínas homólogas en los alimentos y activación de células T.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en pruebas que establecen mecanismos de hipersensibilidad como prueba sérica de IgE específica para alimentos, pruebas intradérmicas y prueba de reto oral, doble ciego controlada con placebo o simple ciego, considerándose este último el método diagnóstico de elección.^{1,4,5,6,7,8,9} La base del tratamiento de la alergia alimentaria es la eliminación del alérgeno implicado, reto por el riesgo de complicaciones como deficiencias nutricionales por dietas inadecuadas y detención del crecimiento.¹

En México, la presentación clínica de las alergias alimentarias ha sido poco estudiada, ya que solo existe un estudio realizado en ocho regiones del país, el cual incluyó pacientes desde un mes hasta 82 años de edad con sospecha de alergia alimentaria.¹ Es importante conocer las manifestaciones de las alergias alimentarias en pacientes de nuestra región, ya que esto ayudará a identificar de manera temprana a los pacientes, así como a canalizarlos oportunamente al especialista para tratamientos específicos.

El objetivo de esta investigación fue conocer el perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria atendidos en el servicio de alergología pediátrica de un hospital de segundo nivel de atención en el noroeste de México.

Métodos

Estudio transversal (observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo) realizado con previa autorización del comité local de investigación y ética en investigación. El objetivo fue determinar el perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de alergia alimentaria del servicio de alergología e inmunología pediátrica de un hospital de segundo nivel de atención del noroeste de México entre enero de 2016 y diciembre de 2017.

Se incluyeron los expedientes de 165 pacientes con diagnóstico de envío de alergia alimentaria; fueron excluidos aquellos sin confirmación diagnóstica o con datos incompletos, finalizando con una muestra de 95 expedientes.

De cada expediente se recabó tipo de alergia alimentaria y cuadro clínico de inicio y de presentación, los cuales se englobaron en signos y síntomas gastrointestinales: náuseas, vómito, dolor abdominal, cólicos, diarrea, estreñimiento, proctocolitis, enterocolitis, enfermedad celiaca, esofagitis eosinofílica y gastroenteritis eosinofílica; signos y síntomas respiratorios: rinoconjuntivitis, síndrome oral alérgico, dificultad respiratoria, broncoespasmo, anafilaxia, asma y hemosiderosis; signos y síntomas dermatológicos: urticaria, angioedema y dermatitis atópica.

También se recabaron antecedentes heredo-familiares de atopia y semanas de gestación al nacimiento (SDG); conforme a este parámetro, los niños se clasificaron en pretérmino (< 37 SDG), término (37 a 41 SDG) y postérmino (\geq a 42 SDG), de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Se registró tiempo en meses de alimentación con seno materno, edad de ablactación y alimentos alérgenos positivos en cada paciente conforme los resultados de las pruebas diagnósticas, incluyendo en este estudio únicamente los ocho alimentos alérgenos más comu-

Cuadro 1. Descripción de pacientes pediátricos con alergia alimentaria (n = 95)

	Variable	n	%
Sexo	Masculino	46	48
	Femenino	49	52
AHF de atopia	Presente	49	52
	Ausente	46	48
SDG	Pretérmino	22	23
	Término	73	77
	Postérmino	0	0
Alimentación al seno materno	Exclusiva con leche materna	52	55
	Combinación leche materna y fórmula	13	14
	Ausente	30	31
Edad de ablactación	< 6 meses	20	21
	\geq 6 meses	74	78
	ND	1	1

AHF = antecedentes heredo-familiares, SDG = semanas de gestación, ND = no disponible

nes reportados en el mundo: cacahuete, leche, huevo, trigo, frutos secos, soya, pescado y mariscos. Se realizó análisis descriptivo de las variables, así como asociación entre las variables principales en el sistema SPSS versión 24 para Windows, considerando significación estadística con $p \leq 0.05$.

Responsabilidades éticas

- *Protección de personas y animales.* Para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni animales.
- *Confidencialidad de los datos.* Se siguieron los protocolos institucionales en relación con la publicación de los datos de los pacientes.
- *Derecho de la privacidad y consentimiento informado.* La información se recolectó asegurando el anonimato de los pacientes incluidos.

Resultados

Se estudiaron 95 paciente con edad entre uno y 182 meses, 48 % (n = 46) pertenecía al sexo masculino y 52 % (n = 49), al femenino.

En cuanto a los parámetros sociodemográficos, 52 % (n = 49) de la población tenía antecedentes heredofamiliares de atopía; en cuanto a las semanas

de gestación, 77 % (n = 73) nació de término, 55 % (n = 52) fue alimentado de manera exclusiva con leche materna y 78 % (n = 74) con otros alimentos a los seis meses o después; el resto de las frecuencias se describe en el Cuadro 1.

De los alimentos alérgenos incluidos, los cuatro con mayor frecuencia fueron leche 78 % (n = 74), soya 66 % (n = 63), trigo 31 % (n = 29) y huevo 25 % (n = 24); el resto se describe en el Cuadro 2.

En cuanto a las manifestaciones clínicas iniciales y en la primera consulta, los resultados fueron los siguientes: síntomas gastrointestinales 24 y 26 %, respectivamente; respiratorios y gastrointestinales 24 y 22 %, respectivamente; y respiratorios 15 % en ambos casos (Cuadro 3).

Según el tipo de alergia, 51 % (n = 48) estuvo mediada por células, 39 % (n = 37) por IgE y 10 % (n = 10) fue mixta.

La media de edad de inicio de la sintomatología fue de 23.34 meses o 1.9 años de edad, con una desviación estándar de 44.5 meses. Al momento de la primera consulta fue de 61.88 meses o 5.1 años de edad, con una desviación estándar de 0.91 meses.

Se encontró asociación positiva entre el tipo de alergia y los siguientes alimentos: cacahuete

Cuadro 2. Alimentos alérgenos presentes en pacientes pediátricos con alergia alimentaria (n = 95)

Alimentos alérgenos	Alergia	n	%
Cacahuete	Positiva	4	4
	Negativa	91	96
Leche	Positiva	74	78
	Negativa	21	22
Huevo	Positiva	24	25
	Negativa	71	75
Trigo	Positiva	29	31
	Negativa	66	70
Frutos secos	Positiva	8	8
	Negativa	87	92
Soya	Positiva	63	66
	Negativa	32	34
Pescado	Positiva	3	3
	Negativa	92	97
Mariscos	Positiva	5	5
	Negativa	90	95

Cuadro 3. Descripción de síntomas en pacientes pediátricos con alergia alimentaria (n = 95)			
	Síntomas	n	%
Cuadro clínico inicial	Respiratorios	14	15
	Gastrointestinales	23	24
	Dermatológicos	10	11
	Respiratorios y gastrointestinales	23	24
	Respiratorios y dermatológicos	8	8
	Gastrointestinales y dermatológicos	6	6
	Respiratorios, gastrointestinales y dermatológicos	11	12
Cuadro clínico de presentación en la primera consulta	Respiratorios	14	15
	Gastrointestinales	25	26
	Dermatológicos	10	11
	Respiratorios y gastrointestinales	21	22
	Respiratorios y dermatológicos	14	15
	Gastrointestinales y dermatológicos	4	4
	Respiratorios, gastrointestinales y dermatológicos	7	7

($p = 0.038$), relacionada con alergia mediada por IgE; leche ($p = 0.0139$), asociada con alergia mediada por células; trigo ($p = 0.001$), asociada con alergia mediada por células; frutos secos ($p = 0.013$), asociada con alergia mediada por IgE; y soya ($p = 0.003$), asociada con alergia mediada por células; el resto se muestra en el Cuadro 4.

La relación entre el alimento alérgeno y el cuadro clínico inicial fue positiva para cacahuete ($p = 0.003$), asociada con sintomatología respiratoria; leche ($p = 0.00$), asociada con sintomatología respiratoria y gastrointestinal; frutos secos ($p = 0.004$), asociada con sintomatología respiratoria; y pescado ($p = 0.029$), asociada con sintomatología dermatológica.

La relación entre el alimento alérgeno y el cuadro clínico en la primera consulta fue positiva para cacahuete ($p = 0.027$), asociándose con sintomatología respiratoria y dermatológica; leche ($p = 0.00$), asociándose con sintomatología gastrointestinal; huevo ($p = 0.001$), asociándose con sintomatología respiratoria y dermatológica; frutos secos ($p = 0.041$), asociándose con sintomatología respiratoria y dermatológica; y mariscos ($p = 0.020$), asociándose con sintomatología dermatológica (Cuadro 5).

En el Cuadro 6 se muestra el costo por consulta y el costo total (media de consultas estimadas por

paciente entre las consultas del servicio de medicina familiar y consultas de especialidades) por paciente, informados por el Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se realizó el estudio durante 2017.

Discusión

Aproximadamente mil millones de personas en el mundo son afectadas por enfermedades alérgicas,¹ las cuales son un problema común en la población pediátrica y relacionada con complicaciones de alta mortalidad.^{3,9,10} Conocer el perfil clínico de la población con diagnóstico de alergia alimentaria es fundamental para ofrecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento individualizado y exitoso. En nuestro estudio, 52 % pertenecía al sexo femenino y 48 % al masculino, con un rango entre uno y 182 meses o 15 años, similar a lo reportado en la literatura, en la que se reconoce mayor afectación del sexo femenino y de los niños pequeños, que disminuye significativamente con la edad.^{1,2}

La media de edad de inicio de la sintomatología fue de 23 meses o 1.9 años de edad, mientras que en la primera consulta fue de 62 meses o 5.1 años de edad, con una diferencia de 3.2 años, lo que ejemplifica la importancia de conocer la presentación y el curso natural de las alergias alimen-

Cuadro 4. Asociación entre el tipo de alergia y los 8 alimentos alérgenos estudiados de los pacientes con alergia alimentaria (n = 95)

Alimentos alérgenos	Alergia	Tipo de alergia						P
		Mediada por IgE		Mediada por células		Mixta		
		n	%	n	%	n	%	
Cacahuete	Sí	4	4	0	0	0	0	0.038
	No	33	34	48	51	10	11	
Leche	Sí	23	24	42	45	9	9	0.013
	No	14	15	6	6	1	1	
Huevo	Sí	10	11	12	13	2	2	0.901
	No	27	28	36	38	8	8	
Trigo	Sí	5	5	23	24	1	1	0.001
	No	32	35	25	26	9	9	
Frutos secos	Sí	7	7	1	1	0	0	0.013
	No	30	32	47	49	10	11	
Soya	Sí	17	18	39	42	7	7	0.003
	No	20	21	9	9	3	3	
Pescado	Sí	3	3	0	0	0	0	0.088
	No	34	35	48	51	10	11	
Mariscos	Sí	3	3	1	1	1	1	0.363
	No	34	37	47	49	9	9	

IgE = inmunoglobulina E

tarias específicas y su asociación con los ocho alimentos alérgenos más comunes documentados en la literatura.

El aumento de la prevalencia de las alergias alimentarias ha sugerido que los factores ambientales tienen mayor efecto que los factores genéticos.¹ Se han descrito factores de riesgo asociados con la alergia alimentaria, como la predisposición genética, respuesta inmunológica disminuida en periodos críticos del desarrollo de un individuo, alimentación materna durante la lactancia y mala ablactación.²

En nuestro estudio, 52 % tenía antecedentes heredofamiliares de atopia, 77 % era nacido de término, 55 % fue alimentado de manera exclusiva con leche materna y en 78 % la ablactación fue ≥ 6 meses de edad. No se encontró asociación entre el cuadro clínico inicial y de presentación en la primera consulta, ni el tipo de alergia con las diversas variables socio-demográficas tales como el sexo, los antecedentes heredofamiliares de atopia, las semanas de gestación al nacimiento, la alimentación al seno materno y la edad de ablactación. La única asociación fue entre el

cuadro clínico de presentación en la primera consulta y la edad de ablactación. Fue evidente la existencia de un patrón de referencia entre la edad de ablactación y esta patología, mientras que en la literatura se reconoce a la lactancia materna como un método de prevención contra la alergia alimentaria.¹

Existen más de 170 alimentos que se sabe pueden causar alergia alimentaria. Los ocho alimentos responsables de 90 % de las alergias alimentarias son cacahuete, leche, huevo, trigo, frutos secos, soya, pescado y mariscos.¹ En estudios de cohorte se ha demostrado que la alergia a las proteínas de la leche de la vaca, huevo, cacahuete, pescados y mariscos son las alergias alimentarias más comunes en los niños menores de 12 meses.^{11,12,13,14} En nuestro estudio, los alimentos alérgenos reportados positivos en orden de frecuencia fueron la leche 78 %, soya 66 %, trigo 31 %, huevo 25 %, frutos secos 8 %, mariscos 5 %, cacahuete 4 % y pescado 3 %. La aparición de la reacción alérgica depende en gran medida de la exposición al alérgeno, de ahí que los hábitos alimentarios regionales son determinantes, por eso, en series espa-

Cuadro 5. Asociación entre el cuadro clínico inicial y de presentación en la primera consulta y el alimento alérgeno con asociación estadísticamente significativa de los pacientes con alergia alimentaria

		Cuadro clínico inicial														p		
		Respiratorio		Gastrointestinal		Dermatológico		Respiratorio y gastrointestinal		Respiratorio y dermatológico		Gastrointestinal y dermatológico		Respiratorio, gastrointestinal y dermatológico				
Alimento alérgeno	Cacahuate	Sí	1	25	0	0	3	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0.003	
	Leche	Sí	7	9	20	27	6	8	23	32	3	4	4	5	11	15	0.000	
	Frutos secos	Sí	4	50	0	0	3	38	0	0	1	12	0	0	0	0	0.004	
	Pescado	Sí	0	0	0	0	2	67	0	0	1	33	0	0	0	0	0.029	
	Cuadro clínico de presentación en la primera consulta																	
	Cacahuate	Sí	0	0	0	0	1	25	0	0	3	75	0	0	0	0	0	0.027
	Leche	Sí	7	9	23	32	6	8	21	28	8	11	2	3	7	9	0.00	
	Huevo	Sí	2	8	6	25	4	17	1	4	9	38	2	8	0	0	0.001	
	Frutos secos	Sí	3	38	0	0	2	24	0	0	3	38	0	0	0	0	0.041	
	Mariscos	Sí	1	20	1	20	3	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0.020	

ñolas al ser el pescado un alimento que se introduce temprano en la dieta del niño o en series estadounidenses donde el cacahuate es frecuente en la dieta del niño, la frecuencia de alergia a estos alimentos es mayor que en otros países. En México, tradicionalmente en la ablactación hay exposición temprana a frutas, verduras, cereales como el arroz y avena y derivados de cereales como el maíz y el trigo (galleta, tortilla), lo que explica el orden de frecuencia en esta serie.

Medina *et al.* reportaron en México que en pacientes con sospecha de alergia alimentaria fueron más frecuentes síntomas cutáneos, digestivos y cardiovasculares.¹ En este estudio, el cuadro clínico inicial y de presentación correspondió a síntomas gastrointestinales, respiratorios y gastrointestinales y respiratorios; mientras que los síntomas dermatológicos por sí solos quedaron en cuarto lugar en ambos momentos.

Con la finalidad de encontrar información que permita orientar al médico tratante al diagnóstico oportuno y tratamiento certero, aun sin pruebas diagnósticas disponibles se investigó el cuadro clínico

presentado por el paciente desde el inicio de su padecimiento hasta el momento de la primera consulta y se buscaron asociaciones entre el tipo de alergia y el alimento alérgeno con la sintomatología presentada, reportándose una asociación estadísticamente significativa entre el alimento alérgeno y el cuadro clínico inicial en caso de alergia a cacahuate, asociándose con sintomatología respiratoria; leche, asociándose con sintomatología respiratoria y gastrointestinal; frutos secos, asociándose con sintomatología respiratoria; y pescado, asociándose con sintomatología dermatológica.

Para el alimento alérgeno y el cuadro clínico en la primera consulta se encontró una asociación estadísticamente significativa para el cacahuate, asociándose con sintomatología respiratoria y gastrointestinal; la leche, asociándose con sintomatología gastrointestinal; el huevo, asociándose con sintomatología respiratoria y dermatológica; los frutos secos, asociándose con sintomatología respiratoria y dermatológica; y los mariscos, asociándose con sintomatología dermatológica.

Cuadro 6. Costos por consulta y total de medicina familiar y especialidades por paciente reportados por el Instituto Mexicano del Seguro Social durante 2017

Consulta	Costos reportados por el IMSS durante el 2017	Media de consultas por paciente	Costo total
Medicina familiar	\$ 674	6	\$4044
De otras especialidades	\$1001	4	\$4004
Total por paciente			\$8048

También se reportó asociación estadísticamente significativa entre el tipo de alergia y los siguientes alimentos alérgenos: cacahuete, asociándose con alergia mediada por IgE; leche, asociándose con alergia mediada por células; trigo, asociándose con alergia mediada por células; frutos secos, asociándose con alergia mediada por IgE; y soya, asociándose con alergia mediada por células. Esta información permite relacionar el cuadro clínico del paciente al momento de la consulta con un tipo de alergia específica y un probable alimento alérgeno como causante de dicha sintomatología. Con ello es posible asegurar la restricción de la cantidad mínima necesaria de alimentos y disminuir la prevalencia de las alergias alimentarias y sus consecuencias.^{15,16,17,18}

Este estudio, además de proporcionar herramientas útiles para el diagnóstico y tratamiento adecuado de los pacientes con alergia alimentaria, identificó una oportunidad de disminuir el gasto monetario que el abordaje inadecuado clínico implica. Se refirieron 165 pacientes con diagnóstico de probable alergia alimentaria, lo que representó un gasto de \$1 327 920.00 pesos mexicanos, de los cuales 95 fueron confirmados con dicho diagnóstico, para

un costo total de \$764 560.00 pesos mexicanos a lo largo del periodo estudiado, considerando los gastos reportados en 2017 por consulta, con una media de seis consultas por paciente previas a su envío al servicio de alergología e inmunología. De tal forma se pone de manifiesto la importancia de disminuir el gasto que esta patología conlleva para nuestro sistema de salud.¹⁹

Se puede ofrecer un tratamiento oportuno, eficaz e individualizado con base en la sintomatología de cada paciente, evitando el retraso actual de más de tres años en el diagnóstico de los pacientes con alergia alimentaria. Se pone de manifiesto la necesidad de programas educativos para médicos generales y pediatras, para dar a conocer el cuadro clínico de estos pacientes y los alérgenos asociados y de esta forma establecer estrategias y ofrecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado de las alergias alimentarias.

Conclusiones

Las alergias alimentarias en la población del noroeste de México se manifiestan con mayor frecuencia con síntomas gastrointestinales, respiratorios o una combinación de ambos.

Existió asociación entre los alimentos alérgenos, el cuadro clínico inicial y el que se presentan en la primera consulta al servicio de alergología: en la alergia a cacahuete, los síntomas iniciales fueron principalmente dermatológicos, agregándose síntomas respiratorios en la evolución; en la alergia a la leche de vaca, el cuadro clínico es variado desde el inicio y abarca signos síntomas principalmente respiratorios y gastrointestinales; en la alergia al huevo predominaron síntomas gastrointestinales, dermatológicos y respiratorios; en la alergia a frutos secos, los síntomas desde fases iniciales fueron principalmente respiratorios y dermatológicos.

Los cuatro alimentos alérgenos más comunes en nuestra serie fueron leche, soya, trigo y el huevo.

Agradecimientos

Agradecimiento especial al personal directivo del Hospital General Regional 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Ciudad Obregón Sonora, así como al personal del Departamento de Pediatría, residentes, médicos adscritos y personal de enfermería.

Referencias

1. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández R, Góngora-Melénde M, Domínguez-Silva G, Mendoza-Hernández DA, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Rev Alerg Mex.* 2015;62:28-40.
2. Puente-Fernández C, Maya-Hernández R, Flores-Merino M, Romero-Figueroa MS, Barajas M, Domínguez-García MV. Self-reported prevalence and risk factors associated with food hypersensitivity in Mexican young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(6):523-527. DOI: 10.1016/j.anai.2016.03.010
3. Alkazemi D, Albejan M, Kubow S. Early Infant feeding practices as possible risk factors for immunoglobulin e-mediated food allergies in Kuwait. *Int J Pediatr.* 2018;2018:1701903. DOI: 10.1155/2018/1701903
4. Sharma HP, Bansil S, Uygungil B. Signs and symptoms of food allergy and food-Induced anaphylaxis. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(6):1377-1392. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.07.008
5. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):906-920. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.001
6. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Camacho-Peña AS, González-García E, Morales-Romero J. Food hypersensitivity in Mexican adults at 18 to 50 years of age: a questionnaire survey. *Allergy Asthma Immunol.* 2014;6(6):511-516. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.6.511
7. 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
8. Moussa-Afify S, Pali-Schöññ I. Adverse reactions to food: the female dominance-A secondary publication and update. *World Allergy Organ J.* 2017;10:43. DOI: 10.1186/s40413-017-0174-z
9. Elbert NJ, Kiefte-De-Jong JC, Voortman T, Nijsten TEC, De-Jong NW, Jaddoe VW, et al. Allergenic food introduction and risk of childhood atopic diseases. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187999. DOI: 10.1371/journal.pone.0187999
10. Kattan J. The prevalence and natural history of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;16(7):16-47. DOI: 10.1007/s11882-016-0627-4
11. Rosas MR. Alergia e intolerancia alimentaria. *Ámbito Farmacéutico Nutrición.* 2006;25(7):56-59.
12. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Güneşer-Kendirli S. Clinical features of food allergy during the 1st year of life: the ADAPAR birth cohort study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(3):171-180. DOI: 10.1159/000444639
13. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 3):1631-1637.
14. Hoz B. Etiopatogenia. En: Hoz B, Dordal T, Enrique E. *Alergias respiratorias 2020.* España: Euromedice; 2012.
15. Bedolla-Barajas M, Alcalá-Padilla G, Morales-Romero J, Camacho-Fregoso J, Rivera-Mejía V. Peanut allergy in Mexican children: what is the effect of age at first consumption? *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016;15(1):53-61.
16. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):984-997. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.004
17. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Macriz-Romero N. Prevalence of peanut, tree nuts, sesame, and seafood allergy in Mexican adults. *Rev Invest Clin.* 2015;67(6):379-386.
18. Savage J, Sicherer S, Wood RA. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2003;4(2):196-203. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.11.024
19. Supo J. Chi cuadrada prueba de independencia [Internet]. Peru: Bioestadístico; 2011 [Consultado 2012 Aug 16]. Disponible en: <http://bioestadistico.com/chi-cuadrado-prueba-de-independencia>

Bronchiectasis severity in adult patients with common variable immunodeficiency

Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable

Irving Jesús Vivas-Rosales,¹ Mariana Hernández-Ojeda,¹ Patricia María O'Farrill-Romanillos,¹ Diana Andrea Herrera-Sánchez,¹ Abril Elena Maciel-Fierro,¹ Juan Carlos Núñez-Enríquez²

Abstract

Background: Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common primary symptomatic humoral immunodeficiency in adults. Antibody deficiency entails higher susceptibility to sinopulmonary infections and bronchiectasis formation, which is related to increased mortality. Scales have been established to assess the degree of severity of bronchiectasis in order to predict outcomes such as mortality, exacerbations and hospitalizations.

Objective: To determine bronchiectasis severity in adult patients with common variable immunodeficiency using the Brief Symptom Inventory scale.

Method: Cross-sectional study in adult population diagnosed with common variable immunodeficiency and attended to at the Mexican Institute of Social Security National Medical Center Siglo XXI Specialty Hospital.

Results: Bronchiectasis severity according to the Brief Symptom Inventory was mild in 60% of patients and moderate in 40%. Statistically significant differences were found for body mass index, number of affected lobes and type of bronchiectasis ($p < 0.001$).

Conclusions: Using bronchiectasis severity scales in patients with common variable immunodeficiency is indispensable for clinical and therapeutic decision making; however, determining the most appropriate instrument to assess bronchiectasis severity in this population is necessary.

Keywords: Scale; Severity; Bronchiectasis; Immunodeficiency; Adults

Este artículo debe citarse como: Vivas-Rosales IJ, Hernández-Ojeda M, O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Maciel-Fierro AE, Núñez-Enríquez JC. Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):242-249

ORCID

Irving Jesús Vivas-Rosales, 0000-0002-5237-4288; Mariana Hernández-Ojeda, 0000-0002-7662-5176; Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Diana Andrea Herrera-Sánchez, 0000-0003-1621-6976; Abril Elena Maciel-Fierro, 0000-0002-9969-4529; Juan Carlos Núñez-Enríquez, 0000-0002-8070-9727

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

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

Correspondencia: Irving Jesús Vivas-Rosales.
irvingvivas@gmail.com

Recibido: 2018-06-13
Aceptado: 2018-07-14
DOI: 10.29262/ram.v65i3.399



Resumen

Antecedentes: La inmunodeficiencia común variable es la inmunodeficiencia primaria humoral sintomática más frecuente en el adulto. La deficiencia de anticuerpos conlleva mayor susceptibilidad a infecciones sinopulmonares y formación de bronquiectasias, que se relacionan con aumento de la mortalidad. Se han establecido escalas para evaluar el grado de severidad de las bronquiectasias para predecir desenlaces como mortalidad, exacerbaciones y hospitalizaciones.

Objetivo: Determinar la severidad de las bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable mediante la escala Brief Symptom Inventory.

Método: Estudio transversal en población adulta con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable atendida en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resultados: La severidad de las bronquiectasias de acuerdo con la escala Brief Symptom Inventory fue leve en 60 % de los pacientes y moderada en 40 %. Las diferencias estadísticas significativas fueron para el índice de masa corporal, la cantidad de lóbulos afectados y el tipo de bronquiectasias ($p < 0.001$).

Conclusiones: Es indispensable utilizar escalas de severidad de bronquiectasias en pacientes con inmunodeficiencia común variable para la toma de decisiones clínicas y terapéuticas, sin embargo, es necesario determinar el instrumento más apropiado para evaluar la severidad de las bronquiectasias en esta población.

Palabras clave: Escala; Severidad; Bronquiectasias; Inmunodeficiencia; Adultos

Abreviaturas y siglas

BSI, Bronchiectasis Severity Index

ESID, Sociedad Europea de Inmunodeficiencias Primarias

FEV₁, volumen de flujo espiratorio en el primer segundo

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IMC, índice de masa corporal

IDP, inmunodeficiencias primarias

TCAR, tomografía computarizada de alta resolución

Antecedentes

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) fue descrita por Janeway en 1953; es la inmunodeficiencia primaria más sintomática y frecuente en adultos, su incidencia varía de 1:10 000 a 1:50 000 casos en la población general. Muestra dos edades de mayor incidencia: entre los seis y ocho años y otro entre los 20 y 30 años. Los síntomas pueden presentarse a cualquier edad, sin predominio de sexo.^{1,2,3}

Las complicaciones pulmonares son frecuentes en pacientes con IDCV. Hasta 80 % cursa con infecciones sinopulmonares ocasionadas por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*; la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* se asocia con peor pronóstico.^{4,5,6}

Las bronquiectasias se definen como una dilatación permanente de los bronquios y son el resultado de factores infecciosos, genéticos, autoinmunes y alérgicos; se calcula que hasta 30 % puede ser posterior a infección.^{7,8}

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) sin contraste es el estudio de elección para el diagnóstico de bronquiectasias, tiene una sensibilidad de 96 % y especificidad de 93 %, al realizarla con cortes de 1 mm, con intervalos de 10 mm en inspiración máxima. Asimismo, la TCAR permite determinar la extensión y morfología de las bronquiectasias.^{9,10}

La prevalencia en pacientes portadores de IDCV se calcula entre 17 y 90 %.¹¹

En México, Mogica Martínez *et al.* reportaron una prevalencia de bronquiectasias de 75 % en po-

blación pediátrica y adulta con inmunodeficiencias humorales.¹²

Hernández *et al.* en el 2017 publicaron un estudio descriptivo en adultos con IDCV que muestra que hasta 40 % de los pacientes presenta bronquiectasias, 23 % se localizaba en un lóbulo, 15.3 % incluía dos lóbulos y 46 %, más de tres lóbulos. En relación con su morfología, 38.4 % era tubular, 23 % varicosa y más de 40 % mostraba combinaciones, incluyendo el tipo quístico.¹³

Los pacientes con bronquiectasias generan alto costo para los sistemas de salud y para el propio paciente. Se ha calculado este costo entre €4671 y €10 000 anuales.¹⁴

Chalmers *et al.* propusieron un índice de severidad para pacientes con bronquiectasias, el BSI (Bronchiectasis severity index), que permite identificar a los pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones, incluyendo exacerbaciones, hospitalizaciones, alteración en la calidad de vida y muerte. Este índice puede ser aplicado en IDCV portadores de bronquiectasias.¹⁵

El índice BSI evalúa el daño bronquial reportado en la TCAR, volumen de flujo espiratorio en el primer segundo (FEV₁), índice de masa corporal (IMC), grado de disnea, colonización bacteriana, ingreso hospitalario y las exacerbaciones. El uso de las escalas como BSI es útil para la toma de decisiones clínicas.¹⁵

Existe escasa información publicada que evalúe el grado de severidad de bronquiectasias mediante el uso de BSI en pacientes adultos con IDCV.

Los pacientes con IDCV portadores de bronquiectasias presentan exacerbaciones frecuentes que conllevan riesgo de insuficiencia respiratoria hasta en 30 a 36 % de los casos. La mortalidad por infecciones respiratorias en pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) es de 29 a 44 %.¹⁶

El objetivo de este trabajo es determinar la severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con IDCV mediante la escala BSI (Cuadro 1).

Método

Estudio transversal en los pacientes con diagnóstico de IDCV (Sociedad Europea de Inmunodeficiencias 2017), atendidos en la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México (Figura 1).

Cuadro 1. Elementos que conforman el BSI	
Edad (años)	Puntuación
< 50	0
50-69	2
70-79	4
> 80	6
Índice de masa corporal	
< 18.5	2
18.5-25	0
26-29	0
≥ 30	0
FEV ₁ (% del valor predicho)	
> 80	0
50-80	1
30-49	2
< 30	3
Disnea escala del MRC	
1-3	0
4	2
5	3
Colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
No	0
Sí	3
Colonización por otros organismos	
No	0
Sí	1
Gravedad radiológica	
> 3 lóbulos o bronquiectasias quísticas	
No	0
Sí	1
Hospitalización en el año previo al estudio	
No	0
Sí	5
Exacerbaciones en el año previo al estudio	
0	0
1-2	0
≥ 3	2

BSI = Bronchiectasis Severity Index. MRC = Medical Research Council, Puntuación: 0-4 puntos, leve; 5-8 puntos, moderada; ≥ 9 puntos, grave

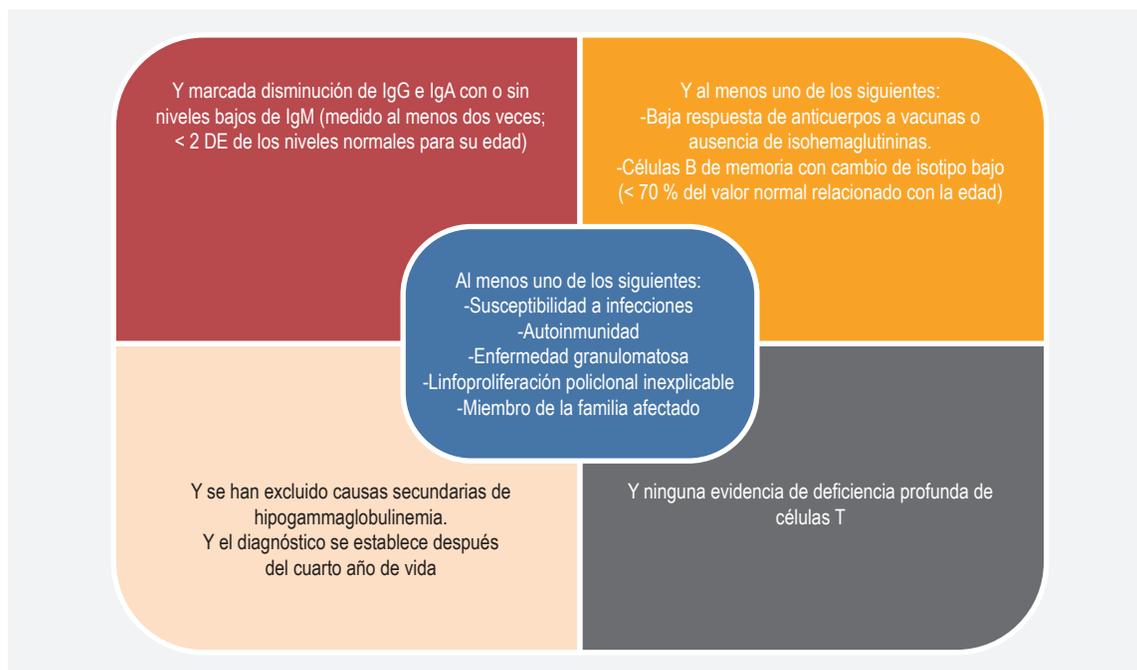


Figura 1. Criterios diagnósticos de inmunodeficiencia común variable por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias Primarias (ESID).

Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, mayores de 18 años, previa firma de carta de consentimiento informado. La evaluación de los pacientes incluyó datos demográficos, interrogatorio dirigido y exploración física cuidadosa. Se solicitó espirometrías (equipo MicroLab II 3500®), realizadas e interpretadas por un especialista en espirometría. Del expediente se obtuvo número de hospitalizaciones y exacerbaciones en el último año, se realizaron cultivos de expectoración, evaluados por personal experto. A todos los pacientes se les realizó TACAR con equipo General Electric Bright Speed®, modelo 2335170-2, evaluada por un radiólogo experto.

Para el análisis estadístico utilizamos SPSS versión 23.0 para Windows. Se empleó estadística descriptiva. Además, se realizó análisis bivariado para determinar si existía diferencia entre los grupos de estudio, se utilizó t de Student para variables cuantitativas de distribución normal y chi cuadrado para variables cualitativas dicotómicas, para demostrar diferencia entre los dos grupos.

La severidad de las bronquiectasias fue evaluada con la escala BSI (Cuadro 1).

Resultados

Se invitó a 32 paciente al estudio, seis fueron excluidos al no aceptar participar. De los 26 restantes, 65.4 % hombres y 34.6 % mujeres, con edad promedio de 37 ± 17 años.

Se registró el IMC: peso normal 54 %, sobrepeso 30 %, obesidad 11.5 %, desnutrición 3.8 % (criterios de la International Obesity Task Force). Del total de participantes, en 30 % se encontró FEV₁ disminuido y en el grupo con bronquiectasias hasta 60 %; 40 % de los pacientes presentaba bronquiectasias que afectaban más de dos lóbulos, principalmente de tipo cilíndrico. Ninguno presentaba colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos de expectoración bronquial. De los pacientes portadores de bronquiectasias, 30 % presentaba algún grado de disnea y hasta 60 % había manifestado por lo menos una exacerbación en el último año y solo 10 % ha necesitado tratamiento hospitalario (Cuadro 2).

Al comparar los pacientes adultos con y sin bronquiectasias, ambos grupos fueron similares, sin embargo, se encontraron diferencias significativas

Cuadro 2. Características generales de los pacientes con inmunodeficiencia común variable							
Variable	Población total (n = 26)		Bronquiectasias				P < 0.05
	n	%	No		Sí		
			n	%	n	%	
Sexo*							
Femenino	17	65.4	10	62.5	7	70	0.696
Masculino	9	34.6	6	37.5	3	30	
Edad*							
< 50	20	76.9	12	75	9	90	0.484
51-69	4	15.4	2	12.5	1	10	
70-79	1	3.8	1	6.25	—	—	
≥ 80	1	3.8	1	6.25	—	—	
Índice de masa corporal*							
< 18.5	1	3.8	1	6.25	—	—	0.032*
18.6-25.9	14	53.8	6	37.5	8	80	
26-29.9	8	30.8	6	37.5	2	20	
≥ 30	3	11.5	3	18.75	—	—	
Volumen de flujo espiratorio en el primer segundo (%)*							
> 80			10	62.5	4	40	0.67
50-79			5	31.25	6	60	
30-49			1	6.25	—	—	
< 30			—	—	—	—	
Bronquiectasias			16	100	10	100	
Número de lóbulos afectados*							
Ninguno	16	61.5%	16	100.0	—	—	-0.001*
1	3	11.5	—	—	3	30	
2	2	7.7	—	—	2	20	
3	4	15.4	—	—	4	40	
4	—	—	—	—	—	—	
5	1	3.8	—	—	1	10	
Tipo de bronquiectasia*							
Quísticas			—				-0.001*
Cilíndricas					4	40	
Varicosas					3	30	
Más de un tipo					3	30	
Agente aislado*							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—				3	30	0.327
Microbiota no patógena	24	92.3	16	94.1	8	88.88	
Otros microorganismos	2	7.6	1	5.8	1	11.11	

Continúa en la página siguiente...

...Continúa de la página anterior

Variable	Población total (n = 26)		Bronquiectasias				p < 0.05
	n	%	No		Sí		
	n	%	n	%	n	%	
Escala de disnea mMRC							
0	20	76.9	13	81.25	7	70	0.157
I	4	15.4	3	18.75	1	10	
II	1	3.8	—	—	1	10	
III	—	—	—	—	—	—	
IV	1	3.8	—	—	1	10	
Núm. exacerbaciones en el último año*							
0	15	57.7	11	68.75	4	40	0.098
1	7	26.9	4	25	3	30	
2	3	11.5	1	6.25	2	20	
3	1	3.8	—	—	1	10	
Hospitalizaciones en año previo*							
No	24	92.3	15	93.75	9	90	0.727
Sí	2	7.7	1	6.25	1	10	

*Chi cuadrado. mMRC = Escala modificada del Modified Medical Research Council

($p \leq 0.001$) en IMC, cantidad de lóbulos afectados y tipo de bronquiectasias.

En el Cuadro 3 se muestra la clasificación de los pacientes adultos con IDCV portadores de bronquiectasias, agrupados de acuerdo con la severidad según el índice BSI: leve, moderada y severa.

Al evaluar a los pacientes con la escala de severidad de BSI, 60 % tenía severidad leve y 40 %, severidad moderada; ningún paciente presentó mayor gravedad. La diferencia más significativa al comparar los grados de severidad se obtuvo en los parámetros de FEV_1 ($p = 0.010$), hospitalización ($p = 0.015$) y en el número de lóbulos afectados ($p = 0.022$).

Discusión

La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con IDCV varió de 17 a 90 %. Cunningham *et al.* reportaron una prevalencia de 21 %, menor a la encontrado en nuestro estudio, de 40 %.¹⁷

En relación con el tipo y número de lóbulos afectados, nuestros hallazgos son similares a los registrados por Hernández *et al.*

Al aplicar la escala de severidad de BSI, Minov *et al.* demostraron que aproximadamente 45 % de los pacientes tenía bronquiectasias leves, 37.8 % severidad moderada y 16 a 18 % forma grave. En nuestro estudio existieron diferencias en los grados de severidad en la población: se observó mayor número de pacientes con severidad moderada mediante la escala BSI y ningún paciente con severa. Una explicación hacia estos hallazgos fue que nuestra población cuenta con diagnóstico de IDCV que conlleva a mayor susceptibilidad de daño y aparición de bronquiectasias, colonización de *Pseudomonas aeruginosa* y disminución del FEV_1 .¹⁸

Se encontró que un FEV_1 en relación con el valor predicho, la presencia de hospitalizaciones y el mayor número de lóbulos afectados son factores asociados con el incremento de la severidad en estos pacientes.

Aun cuando se ha descrito la colonización de *Pseudomonas aeruginosa* como factor de peor pronóstico en pacientes con bronquiectasias, no fue un hallazgo en nuestra población probablemente debido a que de acuerdo con las guías del manejo de

Cuadro 3. Severidad de bronquiectasias por BSI en dos grupos de pacientes con inmunodeficiencia común variable

Variable	Leve-moderado	
	p	IC 95 %
Sexo*	0.143	
IMC (kg/m ²)**	0.447	-6.46-2.94
FEV ₁ %**	0.006*	6.96-34.79
FEF 25-75 %**	0.010*	7.03-46.38
Hospitalizaciones*	0.015*	—
Lóbulos afectados*	0.022*	—
Agente aislado*	0.671	—

*Chi cuadrado. **t de Student. IMC = índice de masa corporal, FEV₁ = volumen de flujo espiratorio en el primer segundo, FEF = flujo espiratorio forzado

pacientes con bronquiectasias se emplea profilaxis bacteriana.

Algunos autores proponen la utilización de otras escalas para determinar la severidad de bronquiectasias como FACED y E-FACED, sin embargo, el BSI es una escala más completa, ya que incluye parámetros como edad, índice de masa corporal, FEV₁, colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, daño pulmonar, exacerbaciones y hospitalizaciones del paciente en el último año, lo cual permite considerar parámetros importantes para determinar el pronóstico en estos pacientes y con ello tomar decisiones terapéuticas que mejorarán la calidad de vida. Por ello, es una escala que debería aplicarse de forma sistemática para los pacientes con IDCV y bronquiectasias.^{6,18,19}

Conclusión

Existe poca información en el mundo que describa las alteraciones pulmonares y la severidad de las bronquiectasias en los pacientes con IDCV. La medición mediante escalas permite modificar parámetros específicos y con ello disminuir el grado de severidad. Actualmente se han propuesto otras escalas para severidad, sin embargo, existe poca experiencia al respecto y las directrices no se han establecido ¿Cuál es la escala con mayor utilidad para desenlaces en población adulta con IDCV portadora de bronquiectasias? Por ello consideramos que es importante realizar un estudio que compare las escalas para severidad de bronquiectasias, lo que podría modificar las decisiones clínicas y terapéuticas en estos pacientes.

Referencias

1. Fernández RD, Juri M, Paolini M, Malbran A. Inmunodeficiencia común variable epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013;73(4):315-323. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000400004
2. Saika B, Gupta S. Common variable immunodeficiency. *Indian J Pediatr*. 2016;83(4):338-334. DOI: 10.1007/s12098-016-2038-x
3. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Quinti I, Routes JM, Tang ML, 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
4. Nonas S. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2015;35(4):753-766.
5. Verma N, Grimbacher B, Hurts JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):651-660. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00202-7
6. Ellis CH, Cowman S, Fernandes M, Wilson R, Loebinger MR. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED score: a 19-year cohort study. *Eur Respir J*. 2016;47(2):482-489. DOI: 10.1183/13993003.01312-2015

7. Kumar-Panigrahi M. Common variable immunodeficiency disorder-an uncommon cause for bronchiectasis. *Lung India*. 2014;31(4):394-396. DOI: 10.4103/0970-2113.142138
8. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1446-1462. DOI: 10.1183/09031936.00119114
9. San-Roman J, Dovasio F, Kreindel T, Kucharczyk M. Bronquiectasias. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(4):357-377.
10. Vendrell M, De-Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(11):629-640.
11. Galindo-Pacheco LV, Amaya-Mejía AS, O'Farrill-Romanillos PM, Del-Rivero-Hernández LG, Segura-Méndez NH. Calidad de vida en adultos con inmunodeficiencia común variable y bronquiectasias. *Rev Alerg Mex*. 2013;60:123-128.
12. Mogica MM, García LS, Silva VR, Montañó VB, Cruz MA. Neumopatías en pacientes con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con gammaglobulina intravenosa. *Rev Alerg Mex*. 2007;54(1):14-19.
13. Hernández-Ojeda M, Vivas-Rosales IJ, Mendoza-Reyna LD, Múzquiz-Zermeño D, Maciel-Fierro AE, Segura-Méndez NH, et al. Tipo y localización de bronquiectasias en una cohorte de adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55 Supl 4:S414-S418.
14. De La Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: impact of severity, exacerbations, chronic bronchial infection and COPD coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016;pii:1479972316643698. DOI: 10.1177/1479972316643698
15. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index, an international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576-584. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC
16. Hampson FA, Chandra A, Screatton NJ, Condliffe A, Exley AR, Barbar JL, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clinical Radiology*. 2012;67(6):587-595. DOI: 10.1016/j.crad.2011.10.028
17. Maglione PJ, Overbey JR, Radigan L, Bagiella E, Cunningham RC. Pulmonary radiologic findings in CIDV: Clinical and immunological correlations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):452-459. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.024
18. Minov J, Karadzinka-Bislimovska J, Vasilevska K, et al. Assessment of the non-cystic fibrosis bronchiectasis severity: the FACED score vs the Bronchiectasis Severity Index. *Open Respir Med J*. 2015;9:46-51. DOI: 10.2174/1874306401509010046
19. Rosales-Mayor E, Polverino E, Raguer L, Alcaraz V, Gabarrus A, Ranzani O, et al. Comparison of two prognostic scores (BSI and FACED) in a Spanish cohort of adult patients with bronchiectasis and improvement of the FACED predictive capacity for exacerbations. *Plos One*. 2017;12(4):e0175171. DOI: 10.1371/journal.pone.0175171

Quality of life in chronic urticaria and its relationship with economic impact and disease control in patients attended to at the University Hospital of Monterrey, Mexico

Calidad de vida en urticaria crónica y su relación con el impacto económico y control de la enfermedad en pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Monterrey, México

Alfredo Arias-Cruz,¹ Sandra Nora González-Díaz,¹ Alejandra Macías-Weinmann,¹ Jesús Arturo Ibarra-Chávez,² Daniel Sánchez-Guerra,² Lucía Leal-Villarreal,¹ María del Rocío Salinas-Díaz²

Abstract

Background: Chronic urticaria (CU) manifests itself with hives and sometimes angioedema. Physical and social discomfort worsens patient quality of life. CU has an important impact on patients' economy.

Objective: To evaluate the relationship of quality of life (QoL) with economic burden and chronic urticaria control of in patients treated at our center.

Methods: Cross-sectional, descriptive, observational study. We included CU-diagnosed adult patients. The CU-Q2oL and UCT questionnaires in Spanish and the economic burden and comorbidities questionnaire developed by our center were applied. A sample size of 36 patients was calculated.

Results: 36 patients were included, out of which 58.3% were females. Mean age was 39.9 ± 15.6 years. Regarding QoL, 66.7% of patients reported being "A little" affected, 25% "Somewhat" and 8.3% "A lot", and its relationship with monthly income yielded a p-value of 0.017. 38.9% of patients reported having a monthly income of less than \$ 5000 pesos. When disease control was compared with the CU-Q2oL, a significant difference was obtained for questions concerning itching.

Conclusion: There was association between the quality of life of patients with chronic urticaria and monthly income, the lower the income, the more will the quality of life be affected. Furthermore, greater CU control was observed to reduce the negative effects on quality of life caused by itching.

Keywords: Chronic urticaria; Economic burden; Quality of life; Disease control

Este artículo debe citarse como: Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Macías-Weinmann A, Ibarra-Chávez JA, Sánchez-Guerra D, Leal-Villarreal L, Salinas-Díaz MR. Calidad de vida en urticaria crónica y su relación con el impacto económico y control de la enfermedad en pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Monterrey, México. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3):250-258

ORCID

Alfredo Arias-Cruz, 0000-0002-4077-4225; Sandra Nora González-Díaz, 0000-0002-3612-0042; Alejandra Macías-Weinmann, 0000-0003-4007-2255; Jesús Arturo Ibarra-Chávez, 0000-0003-1326-274X; Daniel Sánchez-Guerra, 0000-0002-7841-5391; Lucía Leal-Villarreal, 0000-0002-3751-8183; María del Rocío Salinas-Díaz, 0000-0003-2877-5804

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Monterrey, Nuevo León, México

²Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Monterrey, Nuevo León, México

Correspondencia: Alfredo Arias-Cruz. aarias45@hotmail.com

Recibido: 2018-06-12

Aceptado: 2018-07-14

DOI: 10.29262/ram.v65i3.398



Resumen

Antecedentes: La urticaria crónica se manifiesta con erupciones y ocasionalmente con angioedema. La molestia física y social empeora la calidad de vida de los pacientes, quienes, además, enfrentan importantes gastos.

Objetivo: Evaluar la relación de la calidad de vida con la carga económica y el control de la urticaria crónica.

Métodos: Estudio transversal, descriptivo y observacional. Se incluyeron adultos con diagnóstico de urticaria crónica. Se aplicaron los cuestionarios CU-Q2oL y UCT en español y un cuestionario sobre carga económica y enfermedades coexistentes. Se calculó un tamaño de muestra de 36 pacientes.

Resultados: Se incluyeron 36 pacientes, 58.3 % fue del sexo femenino. La edad fue de 39.9 años \pm 15.6. Respecto a la calidad de vida, 66.7 % reportó poca afectación, 25 % bastante y 8.3 % mucha; la relación con el ingreso económico mensual obtuvo $p = 0.017$; 38.9 % refirió ingresos mensuales menores a \$5000. Al comparar el control de la enfermedad con el CU-Q2oL se obtuvo diferencia significativa para las preguntas referentes a prurito.

Conclusiones: Existió asociación entre calidad de vida de los pacientes con urticaria crónica e ingreso familiar mensual: a menor ingreso, más afectación de la calidad de vida. A mayor control de la enfermedad, menor afectación.

Palabras clave: Urticaria crónica; Carga económica; Calidad de vida; Control de enfermedad

Abreviaturas y siglas

CRAIC, Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica
CU-Q2oL, Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire
IMC, índice de masa corporal

UC, urticaria crónica
UCT, Urticaria Control Test

Antecedentes

La urticaria es una enfermedad caracterizada por la aparición de erupciones de forma y tamaño variables, en ocasiones acompañadas de angioedema.¹ La urticaria crónica es definida por la presencia de síntomas durante más de seis semanas, que se asume están presentes la mayoría de los días.² Los mastocitos y la secreción de histamina tienen un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad y aunado a esto se encuentra un infiltrado linfocítico en las lesiones de pacientes con urticaria crónica.³ Se han identificado múltiples desencadenantes como cambios emocionales, procesos autoinmunitarios, reacciones a alimentos, trastornos hormonales y cambios emocionales.¹

La urticaria crónica puede afectar de 5 a 15 % de la población en algún momento de su vida y tiene una prevalencia de 0.5 a 5 %.^{3,4,5} La urticaria es motivo de aproximadamente 10 % de las consultas

en centros especializados en la atención de enfermedades alérgicas, con predominio del sexo femenino.⁶ La urticaria crónica se observa más comúnmente entre la tercera y quinta décadas de la vida.⁷

La urticaria crónica produce molestias físicas y sociales, así como trastornos psicológicos en las personas afectadas por este padecimiento, lo cual se asocia con afectación importante en la calidad de vida. Adicionalmente, es frecuente que la calidad de vida de los pacientes con urticaria crónica empeore aún más debido a la coexistencia de depresión y ansiedad.^{8,9,10} Incluso, las guías de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology/World Allergy Organization tienen como un objetivo importante la mejoría en la calidad de vida de los pacientes con urticaria crónica.⁵

Al tratarse de una enfermedad de carácter crónico, los gastos relacionados con su atención médica, la

cual incluye la administración de medicamentos que se indican por tiempo indefinido, ocasionan una considerable carga económica para los pacientes y sus familias, en forma similar a lo que ocurre en otras enfermedades alérgicas crónicas.^{4,11,12} Por otro lado, factores como la cronicidad de la enfermedad, la necesidad de atención continua, los costos directos e indirectos y los trastornos psicológicos asociados pueden tener un impacto negativo en el control de la urticaria crónica. Se ha observado que los pacientes pueden llegar a gastar entre 1700 a 2000 dólares relacionados directamente con la urticaria y 520 dólares al año en medicamentos para esta.^{9,12}

Considerando que existen pocos datos epidemiológicos en nuestra población sobre los aspectos mencionados, llevamos a cabo este estudio con el objetivo de evaluar la calidad de vida en pacientes con urticaria crónica atendidos en nuestro hospital, así como la carga económica asociada y su posible relación con el control de la enfermedad.

Método

Estudio transversal, observacional y descriptivo. Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para poblaciones infinitas:

$$n = [(Z\alpha)^2(p)(q)]/\delta^2$$

Donde:

$Z\alpha = 1.96$, para una confianza de 95 %.

$p = 0.024$ ¹³

$q = 0.976$

$\delta = 0.05$, para una potencia de 80 %.

El tamaño de muestra obtenido fue de 36 pacientes.

Se incluyeron pacientes mayores de edad (18 años en adelante) con diagnóstico de urticaria crónica al momento de la aplicación de la encuesta y que aceptaron participar en el estudio. Se solicitó exención de consentimiento informado por escrito, el cual fue autorizado por el Comité de Ética en Investigación de la Subdirección de Investigación del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Se excluyeron los pacientes que no desearon contestar los cuestionarios y quienes tuvieran una limitante física o cognitiva para contestar o entender los cuestionarios. Se eliminaron las encuestas que estuvieran llenadas incorrectamente. El sitio de referencia y aplicación de las encuestas fue el Centro Regio-

nal de Alergia e Inmunología Clínica (CRAIC) del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Los cuestionarios aplicados fueron el Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL), el Urticaria Control Test (UCT) y el cuestionario sobre carga económica y enfermedades coexistentes realizado por personal del CRAIC.

Para evaluar la calidad de vida en los pacientes con urticaria se aplicó la versión en español del CU-Q2oL, previa autorización del doctor Antonio Luis Valero Santiago,¹⁴ en el que se evaluaron los parámetros de prurito, edema, actividades, sueño, limitaciones y aspecto/imagen por medio de 23 reactivos.

Tomando en cuenta las últimas dos semanas de evolución de la enfermedad, la escala de evaluación de cada reactivo fue de 0 a 4, donde 0 corresponde a nada, 1 a un poco, 2 a bastante, 3 a mucho y 4 a muchísimo. La suma de los reactivos se transformó a una escala de 0 a 100 mediante la siguiente fórmula:

$$[(\Sigma \text{elementos} - \min \Sigma \text{elementos} / \max \Sigma \text{elementos} - \min \Sigma \text{elementos})] \times 100$$

Los siguientes fueron los grupos que se formaron dependiendo de la calificación obtenida:

- Nada: 0.
- Un poco: 1-25.
- Bastante: 26-50.
- Mucho: 51-75.
- Muchísimo: 76-100.

El punto de corte para una urticaria crónica afectada significativamente en su calidad de vida fue el rubro “bastante” del cuestionario.

Para el nivel de control de la urticaria crónica se utilizó la versión en español del UCT, previa autorización por MOXIE (MOXIE GmbH, Berlín, Alemania).¹⁵ La escala osciló de 0 a 4 para cada reactivo, que en total fueron cuatro. El punto de corte para considerar como controlada la urticaria crónica fue ≥ 12 .

Para evaluar el impacto económico generado por la urticaria crónica y su relación con ciertas comorbilidades se utilizó el cuestionario sobre carga económica y enfermedades coexistentes, desarrollado por personal del CRAIC, el cual evaluaba el ingreso mensual en pesos mexicanos en el hogar, el monto gastado al mes para comprar medicamentos

para tratar la urticaria crónica, la percepción del paciente sobre si sus recursos económicos fueron tan bajos que le impidieron comprar sus medicamentos para urticaria crónica en los últimos seis meses y la percepción del paciente sobre si comprar los medicamentos para la urticaria crónica ha afectado demasiado su economía al grado de impedirle comprar alimentos, artículos de higiene personal y pagar servicios básicos de la casa.

La información se registró en una hoja de cálculo en Excel 2013 para Windows y se utilizó el programa de computo SPSS Statistics versión 22 para Windows para realizar un análisis de las variables nominales y ordinales, además, se realizó análisis de frecuencias y porcentajes y prueba de chi cuadrado para evaluar la asociación de los datos encontrados con la hipótesis nula del estudio. Los datos se analizaron por medio de estadística descriptiva.

Resultados

Se reclutaron 36 pacientes en nuestro estudio, de los cuales 58.3 % (21) fueron del sexo femenino y

41.7 % (15) del masculino (razón mujer:hombre de 1.4:1). La media de edad fue de 39.9 años \pm 15.6.

La media del índice de masa corporal (IMC) fue de 29.03 \pm 6. Al analizar los rangos de IMC, se encontró que la proporción de pacientes con obesidad fue de 58.3 %, con sobrepeso de 13.9 %, con peso adecuado de 22.2 % y con bajo peso de 5.6 %. El 85.7 % de los pacientes con obesidad estaba no controlado respecto a su urticaria crónica.

Reportó alguna comorbilidad 47.2 % de los pacientes. De los 36 pacientes, 13.9 % presentó rinitis alérgica, 16.7 % hipertensión arterial, 5.6 % diabetes mellitus y 2.8 % asma.

El promedio de la puntuación del CU-Qo2L fue de 21.9 \pm 18.5 en la escala de 0 a 100; al evaluar cada rubro del cuestionario se obtuvo una media de 46.5 \pm 3.9 para prurito, 18.4 \pm 4.4 para edema, 17.8 \pm 5 para actividades, 26.2 \pm 2 para problemas de sueño, 17.6 \pm 8.5 para limitaciones y 16.7 \pm 6.5 para aspecto. El 66.7 % reportó que su calidad de vida estaba afectada un poco, 25 % indicó bastante y 8.3 % señaló mucho. Se encontró diferencia sig-

Cuadro 1. Valores de chi cuadrado

	Sexo	Rango IMC	Ingreso mensual	Gasto mensual en medicamentos para UC	Los recursos impidieron comprar medicamento los últimos 6 meses	Percepción de afectación a su economía	Control de UC por UCT	Afectación de calidad de vida
Sexo	—	0.085	0.438	0.817	0.295	0.729	0.677	0.944
Rango IMC	0.085	—	0.208	0.961	0.041	0.150	0.819	0.629
Ingreso mensual	0.438	0.208	—	0.015	0.001	0.013	0.094	0.017
Gasto mensual en medicamentos para UC	0.817	0.961	0.015	—	0.114	0.207	0.639	0.254
Los recursos impidieron comprar medicamento en los últimos 6 meses	0.295	0.041	0.001	0.114	—	0.008	0.148	0.171
Percepción de afectación a su economía	0.729	0.150	0.013	0.207	0.008	—	0.148	0.329
Control de UC por UCT	0.677	0.819	0.094	0.639	0.148	0.148	—	0.577
Afectación de calidad de vida	0.944	0.629	0.017	0.254	0.171	0.329	0.577	—

IMC = Índice de masa corporal, UC = Urticaria crónica, UCT = Urticaria Control Test

nificativa en la comparación con el ingreso mensual del hogar, obteniendo chi cuadrado de $p = 0.017$. Su relación con el control de la urticaria crónica obtuvo una $p = 0.577$.

Se registró que 33.3 % de los pacientes consideraba afectada significativamente su calidad de vida, obteniendo una $p = 0.017$ en relación con el ingreso mensual.

La comparación de las variables estudiadas y su valor de p se especifican en el Cuadro 1.

En el Cuadro 2 se describen los porcentajes al comparar la calidad de vida con el ingreso mensual.

Respecto a los ingresos económicos, 38.9 % de los pacientes con urticaria crónica reportó una remuneración económica mensual menor a \$5000 pesos, 30.6 % de \$5001 a \$10 000, 11.1 % de \$10 001 a \$15 000, 2.7 % de \$15 001 a \$20 000 y 16.7 % más de \$20 000. Se obtuvo diferencia significativa en las comparaciones con el monto gastado mensualmente, el impedimento para comprar medicamentos y la percepción de afectación a su economía, con chi cuadrado de $p = 0.015$, $p = 0.001$, $p = 0.013$, respectivamente. En las Figuras 1 y 2 se observan los porcentajes al comparar ingreso económico mensual en el hogar con el impedimento para comprar medicamentos para tratar la urticaria crónica en los últimos seis meses y con la percepción de afectación a la economía, respectivamente.

Respecto al monto gastado mensualmente para comprar medicamentos para la urticaria crónica se encontró que 19.4 % de los pacientes refirió gastar menos de \$100 pesos, 16.7 % de \$101 a \$200, 8.3 %

de \$201 a \$300, 19.4 % entre \$301 y \$400, 8.3 % de \$401 a \$500 y 27.9 % más de \$500.

Al preguntar a los pacientes si en los últimos seis meses sus recursos económicos habían sido tan bajos que no les habían permitido adquirir los medicamentos, 30.6 % de estos contestaron que sí. Al comparar esta variable con las restantes se obtuvo una diferencia significativa ($p = 0.008$) en relación con la percepción de afectación a la economía.

30.6 % de los pacientes encuestados indicó que el comprar los medicamentos para el tratamiento de la urticaria crónica afectaba demasiado a su economía, al grado de impedirle comprar alimentos, artículos de higiene personal y pagar servicios básicos de la casa.

Respecto al control de la urticaria crónica se observó que solamente 16.7 % se encontraba controlado; al compararlo con la calidad de vida se obtuvo una $p = 0.577$. Se comparó individualmente con cada pregunta del CU-Q2oL, donde se obtuvo chi cuadrado de $p = 0.008$ para la pregunta 1, $p = 0.031$ para la pregunta 2 (ambas referentes a prurito) y $p = 0.040$ para la pregunta 15 (referente a problemas de sueño). En los Cuadros 3 y 4 se describen los porcentajes para las preguntas referentes a prurito.

Al comparar cada pregunta individual del UCT con la calidad de vida de los pacientes se obtuvo diferencia significativa con la segunda pregunta (relativa a la calidad de vida), con una $p = 0.001$.

Discusión

En nuestro estudio se encontró que la mayoría de los pacientes incluidos fue del sexo femenino (58.3 %),

Cuadro 2. Calidad de vida *versus* ingreso mensual en pesos mexicanos

	< \$5000	\$5001- \$10 000	\$10 001- \$15 000	\$15 001- \$20 000	> \$20 000	Total
	%	%	%	%	%	%
Un poco	71.4	81.8	0	0	83.3	100
	41.7	37.5	0	0	20.8	
Bastante	14.3	9.1	100	100	16.7	100
	22.3	11.1	44.4	11.1	11.1	
Mucho	14.3	9.1	0	0	0	100
	66.7	33.3	0	0	0	
Total	100	100	100	100	100	

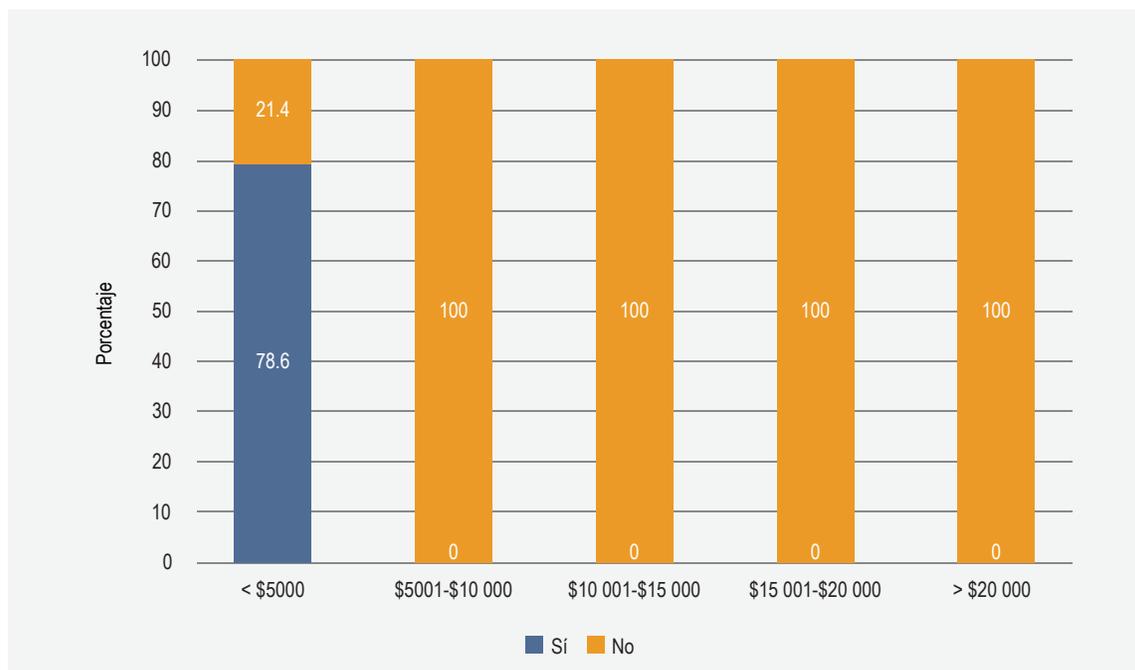


Figura 1. Ingreso mensual *versus* impedimento para comprar medicamentos para urticaria crónica

con una razón de 1.4:1 respecto al masculino. En el estudio de Hernández-Ochoa *et al.*, que se realizó también en nuestro centro, se encontró que la proporción de mujeres fue de 66.4 %, mayor a la que encontramos nosotros, aunque se debe considerar que este estudio fue llevado a cabo en el periodo de 12 meses.¹³ Valero *et al.* observaron una proporción de mujeres de 62.1 %, ¹⁴ mientras que Dias registró 85.7 %.¹⁶ Se acepta que la razón mujer:hombre es de 2:1, ligeramente mayor a la encontrada en nuestro estudio.¹⁷

La media de la edad en nuestro estudio fue de 39.9 años \pm 15.6, similar a los 33.9 años \pm 16.8 en el estudio de Hernández Ochoa y a 35.8 años \pm 18.9 informada por Ferrer.¹⁸ En otros estudios mexicanos se observó un promedio de 37 y 41 años.^{6,19} Se sugiere que la edad promedio de los pacientes es entre la tercera y quinta década de la vida.^{7,14,20}

Respecto a las comorbilidades se ha encontrado que la más frecuentemente asociada es la rinitis alérgica, con 27 %, ¹⁴ lo cual difiere a lo que encontramos: esta patología estuvo presente en 13.9 % de los pacientes, siendo la segunda más frecuente, solo después de la hipertensión arterial (16.7 %), aunque Hernández Ochoa encontró una prevalencia de

15.8 %, ¹³ similar a la proporción que identificamos.

El promedio de la puntuación del CU-Qo2L en el estudio de Valero fue de 22.2¹⁴ en la escala de 0 a 100, similar a 21.9 que registramos. Este promedio corresponde a “un poco” de afectación en la calidad de vida, que se observó en 66.7 % de los pacientes de nuestro estudio. Se ha identificado que los pacientes refieren mayor afectación en los parámetros referentes a prurito y problemas de sueño por sobre el edema, actividades, limitaciones y aspecto/imagen,^{14,16} con porcentajes similares a los reportados por nuestro equipo: 46.5 y 26.2% para prurito y problemas de sueño, respectivamente.

Aguilar Hinojosa *et al.* encontraron una media de 34.9 para la puntuación del CU-Q2oL,¹⁹ mientras que en el estudio de Dias fue de 36,¹⁶ estando estas dos medias en la categoría de “bastante”.

Al comparar la calidad de vida con el ingreso mensual del hogar se encontró una diferencia significativa con una $p = 0.017$, donde se observa que mientras menor sea el ingreso mensual familiar mayor afectación a la calidad de vida: de los pacientes que tuvieron mucha afectación a su calidad de vida, 66.7 % tuvo un ingreso mensual menor a \$5000 y los

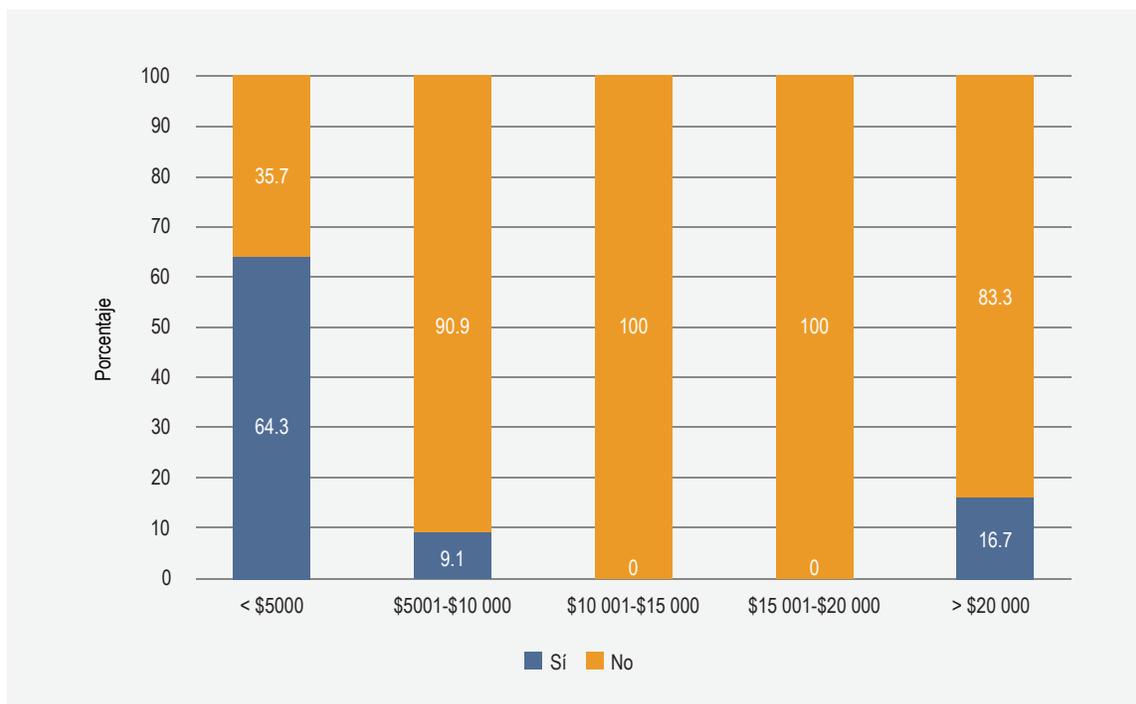


Figura 2. Ingreso mensual versus percepción de afectación a la economía

que tuvieron un ingreso mayor a \$10000 no estuvieron dentro de este rango de afectación en su calidad de vida. Lo anterior se puede explicar porque a menor ingreso mensual en el hogar, menor capacidad para comprar los medicamentos necesarios para la urticaria crónica, como se puede observar en la Figura 1, donde se aprecia que al comparar dicho ingreso con la capacidad para comprar los medicamentos para urticaria crónica, 78.6 % de los pacientes con ingresos

menores a \$5000 refirió haber tenido impedimento al menos una vez para comprarlos en los últimos seis meses, mientras que en los demás rangos de ingresos no se refirió este problema (p = 0.001).

También los pacientes con menores ingresos indicaron tener percepción de afectación a su economía mayor, pues 64.3 % de los encuestados con ingresos menores a \$5000 señaló tener dicha afectación, contra 16.7 y 0 % de los pacientes con ingresos

	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo	Total
	%	%	%	%	%	%
Controlado	66.7	7.7	16.7	0	0	100
No controlado	33.3	92.3	83.3	100	100	100
Total	100	100	100	100	100	

CU-Q2oL = Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire

Cuadro 4. Control de urticaria crónica versus segunda pregunta del CU-Q2oL referente a prurito

	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo	Total
	%	%	%	%	%	
Controlado	66.7	28.6	0	0	0	100
No controlado	33.3	71.4	100	100	100	100
Total	33.3	33.3	23.3	16.7	23.4	100
	100	100	100	100	100	

CU-Q2oL = Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire

mayores a \$20 000 y de \$10 000 a \$20 000 pesos, respectivamente ($p = 0.013$).

Referente al monto gastado por mes en medicamentos para urticaria crónica se observó que la mayoría de los pacientes invertía más de 500 pesos mexicanos (más de \$6000 al año), ligeramente similar a los 500 dólares anuales observados por Zazzali *et al.*¹²

Se ha observado que hay una relación entre la severidad de la urticaria crónica y los reactivos del CU-Q2oL relativos a prurito, sueño y función.¹⁹ En nuestro estudio, al evaluar la calidad de vida con el control de la urticaria no se obtuvo una diferencia significativa entre los pacientes controlados y los no controlados, pero sí que hay relación entre los reactivos de prurito y uno de los cinco referentes a problemas de sueño ($p = 0.008$, $p = 0.031$ y $p = 0.04$, respectivamente). Esto se traduce a que a mayor control de la enfermedad, menor afectación

en la calidad de vida debido al prurito y al sueño (Cuadros 3 y 4).

Se concluye que existe asociación entre la calidad de vida de los pacientes con urticaria crónica y el ingreso familiar mensual que perciben: mientras menor sea el ingreso, más se verá afectada la calidad de vida. Aunque no se obtuvo diferencia significativa respecto a la calidad de vida y el control de la urticaria crónica, comparando individualmente las preguntas del CU-Q2oL, sí se obtuvo asociación entre el prurito y el control de la enfermedad: a mayor control de la urticaria crónica, menor afectación en la calidad de vida debido al prurito.

Agradecimientos

Los costos generados para la conducción de este estudio fueron cubiertos con recursos de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Referencias

- Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana AM, Rojo I, Morales-Sánchez MA, *et al.* Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Rev Alerg Mex.* 2014;61 Supl 2:S117-S193.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3):465-474. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.02.049
- Bernstein, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1270-1277. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.036
- Weldon DR. Quality of life in patients with urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(2):96-99.
- Fine LM, Bernstein JA. Guideline of chronic urticaria beyond. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(5):396-403. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.5.396
- Cariño-Cartagena D, Velasco-Medina A, Fernández de Córdova-Aguirre J, Arroyo-Cruz M, Velázquez-Samano G. Descriptive study of urticaria and angioedema in Allergy and Immunology Department of Hospital General de Mexico Dr. Eduardo Liceaga. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:349.

7. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):33-52. DOI: 10.1016/j.iac.2013.09.012
8. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):125-147. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182758d6c
9. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticarial on US patients: analysis of the National Health and Wellnes Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(4):306-311. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.030
10. Sanclemente G, Burgos C, Nova J, Hernández F, González C, Reyes MI, et al. The impact of skin diseases on quality of life: a multicenter study. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(3):244-252. DOI: 10.1016/j.ad.2016.11.008
11. Gallardo-Martínez G, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Galindo-Rodríguez G. Costos derivados de la atención médica del asma en un grupo de niños del Noreste de México. *Rev Alerg Mex.* 2007;54(3):82-85.
12. Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(2):98-102. DOI: 10.1016/j.anai.2011.10.018
13. Hernández-Ochoa C, Gómez-Gómez C, Rodríguez-Rodríguez I, Riquelme-Heras HM, De-La-Garza-Navarro RE, González-Díaz SN, et al. Prevalencia de urticaria crónica y patologías asociadas en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad de Nuevo León. *Medicina Universitaria.* 2013;15(60):114-117. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-prevalencia-urticaria-cronica-patologias-asociadas-X1665579613496113>
14. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jáuregui I, Dávila I, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q₂oL). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(6):426-432.
15. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1365-1372. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1076
16. Dias-Coelho GA, Pires GV, Rodrigues-Do-Valle SO, Duarte-Dortas S, Levy S, Baiardini I, et al. Impact of chronic urticarial on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol.* 2016;91(6):754-759. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20165071
17. Tincopa-Wong OW. Urticaria y angioedema: una visión general. *Acta Med Per.* 2014;31(2):111-124. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v31n2/a08v31n2.pdf>
18. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica* 2005. *J Investg Allergol Clin Immunol.* 2009;19(Suppl 2):21-26.
19. Aguilar-Hinojosa NK, Segura-Méndez NH, Lugo-Reyes SO. Correlación de la gravedad de la urticaria crónica y calidad de vida. *Rev Alerg Mex.* 2012;59(4):180-186.
20. Gaig P, Olona M, Muñoz-Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(3):214-220.

The pragmatic role of nasal cytology: a point-of-care testing to implement precision medicine in clinical practice

El papel pragmático de la citología nasal: una prueba en el punto de atención para implementar la medicina de precisión en la práctica clínica

Matteo Gelardi,¹ Massimo Landi,² Giorgio Ciprandi³

Abstract

Background: Precision medicine is an up-to-date strategy aimed at individualizing precise pathophysiological mechanisms. Thus, precision medicine is the basis for personalized medicine, inasmuch as it seeks to define the most appropriate treatment for each patient. Nasal cytology requires only an optical microscope, stains, glasses, and nasal cytology curettes. The procedure may last very few minutes using quick staining and, therefore, it can be considered a reliable point-of-care test in the office setting.

Methods: Cross-sectional study that included 5030 outpatients with nasal disorders: 2612 males and 2418 females, with a mean age of 36.8 ± 17.1 years, who were attended to within a 5-year period. The patients were subdivided according to skin prick-test and nasal cytology results into subjects with allergic rhinitis or non-allergic rhinitis. Cellular forms were further subdivided based on their cytotype: NARNE (> 50% of neutrophils with absence of spores and bacteria); NARES (> 20% of eosinophils); NARMA (> 10% of mast cells); and NARESMA (> 20% of eosinophils and > 10% of mast cells).

Results: 453 subjects (9%) had negative nasal cytology, 1056 (21%) had allergic rhinitis, 538 (10.7%) had NARES, 493 (9.8%) had nasal polyposis, 251 (5%) had rhinosinusitis, 221 (4.4%) had NARESMA, 201 (4%) had infectious rhinitis, 131 (2.6%) had NARMA, 89 (1.8%) had NARNE, with the remaining subjects having a miscellaneous inflammatory/infectious profile.

Conclusions: Nasal cytology provides quick information about phenotype and endotype and can be repeated during follow-up to assess post-treatment changes.

Keywords: Rhinitis; Allergy; Nasal cytology; Precision medicine

How to cite this article: The pragmatic role of nasal cytology: a point-of-care testing to implement precision medicine in clinical practice. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3):259-263

ORCID

Matteo Gelardi, 0000-0003-4406-0008; Massimo Landi, 0000-0001-7587-4800;
Giorgio Ciprandi, 0000-0001-7016-8421

¹University of Bari, Department of Basic Medical Science, Neuroscience and Sensory Organs, Bari, Italy

²Azienda Sanitaria Locale Città di Torino, Turin, Italy

³Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

Correspondence: Giorgio Ciprandi. gjo.cip@libero.it

Received: 2018-03-21

Accepted: 2018-05-05

DOI: 10.29262/ram.v65i3.373



Resumen

Antecedentes: La medicina de precisión es una estrategia actualizada que apunta a individualizar los mecanismos fisiopatológicos precisos. Entonces, la medicina de precisión es la base de la medicina personalizada, como definir el tratamiento apropiado en cada paciente. La citología nasal solo necesita un microscopio óptico, tinturas, gafas y curetas. El procedimiento puede durar muy pocos minutos usando tinción rápida, por lo tanto, se puede considerar una prueba confiable en el punto de atención en el consultorio.

Métodos: Estudio transversal que incluyó 5030 pacientes ambulatorios con trastornos nasales: 2612 hombres y 2418 mujeres, edad promedio de 36.8 ± 17.1 años, quienes fueron atendidos en un periodo de cinco años. Los pacientes se subdividieron conforme a la prueba cutánea y la citología nasal en sujetos con rinitis alérgica y con rinitis no alérgica. Las formas celulares se subdividieron en función del citotipo: rinitis no alérgica con predominio de infiltración eosinofílica (NARNE, neutrófilos > 50 % con esporas y bacterias ausentes); rinitis no alérgica con eosinófilos (NARES, eosinófilos > 20%); rinitis no alérgica con predominio de infiltrado de mastocitos (NARMA, mastocitos > 10 %) y rinitis no alérgica con eosinófilos y mastocitos (NARESMA, eosinófilos > 20 % y mastocitos > 10 %).

Resultados: 453 (9 %) sujetos tuvieron citología negativa a nasal, 1056 (21 %) rinitis alérgica, 538 (10.7%) NARES, 493 (9.8%) poliposis nasal, 251 (5%) rinosinusitis, 221 (4.4%) NARESMA, 201 (4%) rinitis infecciosa; 131 (2.6%) NARMA y 89 (1.8%) NARNE; los sujetos restantes tenían un perfil inflamatorio-infeccioso misceláneo.

Conclusiones: La citología nasal proporciona información rápida sobre el fenotipo y endotipo y puede repetirse en el seguimiento para evaluar los cambios posteriores al tratamiento.

Palabras clave: Rinitis; Alergia; Citología nasal; Medicina de precisión

Abreviaturas y siglas

AR, allergic rhinitis

MGG, May-Grunwald Giemsa

NAR, non-allergic rhinitis

NARES, non-allergic rhinitis with eosinophils

NARESMA, non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells

NARMA, non-allergic rhinitis with predominant mast cell infiltrate

NARNE, non-allergic rhinitis with predominant neutrophilic infiltrate

NC, nasal cytology

PM, precision medicine

POCT, point-of-care testing

Background

Rhinitis is an “umbrella” term that encompasses several types of rhinitis that are very different between each other. However, the word rhinitis implies the concept of inflammation. According to the definition provided by the Oxford Dictionary, inflammation is a localized physical condition in which part of the body becomes reddened, swollen, hot, and often painful, especially as a reaction to injury or infection.

Generally speaking, an inflammatory reaction can be caused by physical, chemical, and biological agents, including mechanical trauma, exposure

to excessive amounts of sunlight, X-rays and radioactive materials, corrosive chemicals, extreme heat and cold, or infectious agents such as bacteria, viruses, and other pathogenic microorganisms. Although these infectious agents can produce inflammation, the terms infection and inflammation are not synonymous. Of note, all these agents can be causal factors for rhinitis.

Inflammation classic signs are heat, redness, swelling, pain, and loss of function. All these signs are well represented in rhinitis, mainly as regards nasal obstruction, which is the sign that is more significantly associated with inflammatory events.

From the pathophysiological point of view, the three major components of inflammatory process are:

- Changes in the caliber of blood vessels and the rate of blood flow circulating within (hemodynamic changes).
- Increased capillary permeability.
- Leukocyte exudation.

Thus, the presence of inflammatory cells in the nose allows to identify inflammatory reaction and characterizes its nature. There are three main types of inflammatory rhinitis: infectious, allergic, and non-allergic. Inflammatory rhinitis accounts for a rather impressive epidemiological impact: up to 50% of patients that report chronic nasal symptoms, including itching, sneezing, watery rhinorrhea, and/or congestion, may have this disorder.¹ However, there are different subgroups of inflammatory rhinitis: they are classified based on documented sensitization (allergic rhinitis, AR) or on the predominant infiltrating inflammatory type of cell if IgE testing is negative (non-allergic rhinitis, NAR). Non-allergic rhinitis with eosinophils (NARES) is the best known type of inflammatory NAR. NARES was first described more than 30 years ago.² The diagnosis is based on typical symptoms, negative allergy assessment and documented eosinophil infiltrate > 10% of total cells.² Subsequently, a NARES variant was reported, characterized by the concomitant presence of eosinophil and mast cell infiltrate, the so-called NARESMA (Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells), characterized by more severe symptoms than NARES.³ Other phenotypes of inflammatory NAR are the NARNE type (with predominant neutrophilic infiltrate) and the NARMA type (with predominant mast cell infiltrate).⁴ Needless to say, these well-characterized NAR phenotypes can be diagnosed only by documenting the presence of specific inflammatory cells that infiltrate the nasal mucosa. Without the performance of nasal cytology, it is not possible to diagnose them.

Very recently, precision medicine (PM) has been proposed as a strategy aimed at defining the best therapeutic option for each individual patient, the so-called Personalized Medicine.⁵ Of course, the concept of PM implies the definition of specific phenotypes and endotypes that characterize particular pathophysiological mechanisms. This diagnos-

tic work-up needs for appropriate biomarkers to be available.

In addition, practical medicine requires simple, quick, and inexpensive tools. In this regard, point-of-care testing (POCT) are simple medical tests that can be performed at the bedside or within the clinical setting in several disorders.^{6,7,8,9}

Based on the above considerations, it seems to be clear that nasal cytology (NC) can be an effective and easy-to-apply diagnostic and prognostic tool in the management of rhinitis, as it allows to detect and measure the cell population at the nasal level.^{10,11} Moreover, NC is helpful to discriminate different nasal disorders, to evaluate the impact of different stimuli on the nose, including allergens, microbes, physical and chemical agents, and pharmacological molecules, as well as to document the effect of treatments. The methodology is easy and well standardized, and it mainly involves sampling, staining, and interpretation. In addition, NC is not invasive, and is repeatable and inexpensive. In particular, NC represents the only test able to define rhinitis phenotype and endotype within the clinical setting. Overall, NC is an indispensable tool to diagnose allergic inflammation and inflammatory non-allergic rhinitis (NAR). Actually, rhinitis phenotypes can only be documented by the presence of specific inflammatory cells that infiltrate the nasal mucosa. Without nasal cytology being performed, it is impossible to diagnose them.

Method

We report our experience concerning 5030 outpatients (2612 males, 2418 females, mean age 36.8 ± 17.1 years) attended to due to rhinitis over the previous 5 years. The review board of the Policlinic of Bari approved the procedure and every subject gave written informed consent.

The NC procedure is performed by anterior rhinoscopy, using a nasal speculum and good lighting. Scrapings of nasal mucosa were collected from the middle portion of the inferior turbinate, using Rhinoprobe® (VWR International, Milan, Italy). Samples were placed on a glass slide, fixed by air drying, and then stained by the May-Grunwald Giemsa (MGG) quick stain method (Bio Optica, Milan, Italy). MGG staining is the most widely used method in diagnostic nasal cytology, because all cellular components of the nasal mucosa, from inflammatory cells (neutrophils, eosinophils, mast

cells, and lymphocytes) to bacteria, spores, fungal hyphae, and mucous secretions are easily stained. The slide was observed under a Nikon E600 light microscope (Nikon, Canada) equipped with a digital camera (Nikon Coolpix 3:34) for the acquisition of microscopic images. For the rhino-cytogram analysis, 50 microscopic fields were read at a magnification of $\times 1000$ to assess for the presence of normal and abnormal cellular elements, along with any microscopic features (spots, special inclusions, etc.) important for diagnosis. Cell counts, bacterial analysis, and fungal analysis were carried out by semiquantitative grading, as proposed by Meltzer and Jalowayski.¹² In particular, bacteria, and fungal spore assessment was determined as follows:

- Grade 0 (not visible).
- Grade 1 + (occasional groups).
- Grade 2 + (moderate number).
- Grade 3 + (easily visible).
- Grade 4 + (large numbers, covering the entire field of view).

Patients with nasal disorders were subdivided based on skin-prick test and nasal cytology results in subjects with allergic rhinitis or non-allergic rhinitis. Cellular forms were further subdivided based on their cytotype: NARNE ($> 50\%$ of neutrophils with absent spores and bacteria); NARES ($> 20\%$

of eosinophils); NARMA ($> 10\%$ of mast cells); and NARESMA ($> 20\%$ of eosinophils and $> 10\%$ of mast cells).

Results

Overall, 453 (9%) subjects had negative NC, 1056 (21%) had allergic rhinitis, 538 (10.7%) had NARES, 493 (9.8%) had nasal polyposis, 251 (5%) had rhinosinusitis, 221 (4.4%) had NARESMA, 201 (4%) had infectious rhinitis, 131 (2.6%) had NARMA; 89 (1.8%) had NARNE, with the remaining subjects having a miscellaneous inflammatory/infectious profile. Figure 1 shows the most common features found in clinical practice.

Discussion

Precision Medicine (PM) is an up-to-date strategy aiming at individualizing precise pathophysiological mechanisms. Thus, PM is the basis for Personalized Medicine, inasmuch as it seeks to define the most appropriate treatment for each patient. In this regard, nasal cytology is increasingly advisable and recommended. In this context, nasal cytology has been recently shown to allow a PM-based approach in the non-surgical management of nasal polyps.⁹ In other words, without NC, it is impossible to define the phenotype, and without a phenotype, it is impossible to prescribe Personalized Medicine. In this context, NC is well defined, standardized, and validated, as it

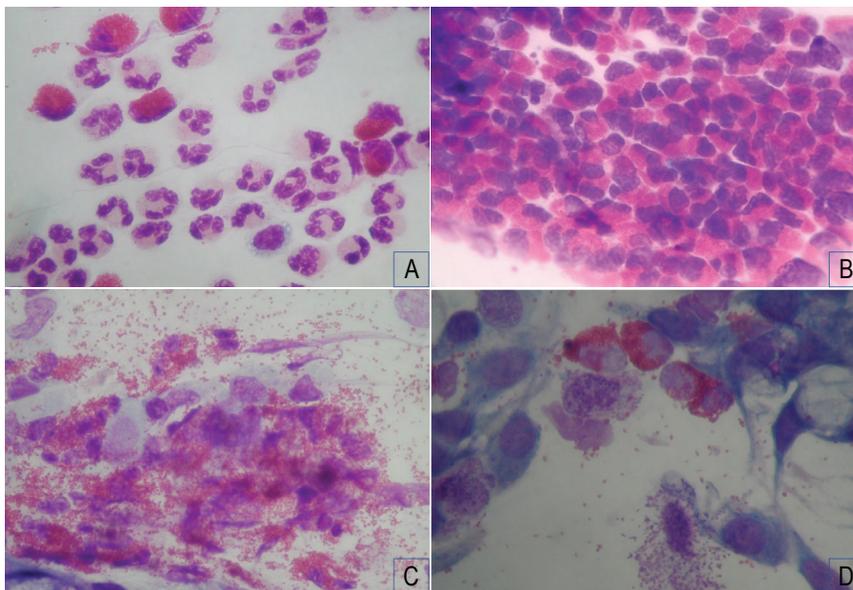


Figure 1. A) Allergic rhinitis typical features. B) NARES typical features. C) NARESMA typical features. D) Mast cell degranulation.

has been widely documented by several studies. Our experience confirms the pragmatic role of NC: without NC, it would be actually impossible to diagnose most outpatients.

In addition, NC only needs one optical microscope, stains, glasses, and Rhinoprobe® currettes. The procedure may last very few minutes using quick staining. Therefore, NC can be regarded as a reliable point-of-care test in the office setting. NC provides rapid information about inflammatory rhinitis phenotype and endotype and can be repeated during follow-up to assess post-treatment changes.

Conclusions

We believe that nasal cytology represents a relevant and reliable step in the diagnostic work-up and prognosis of patients with nasal disorders and that it deserves adequate consideration as a point-of-care testing tool in clinical practice. In fact, nasal cytology is a low-cost test that is of great utility in chronic rhinitis differential diagnosis. In addition, the pragmatic approach of phenotyping and endotyping is effective for precision medicine, as it enables personalized treatment in order to avoid anti-inflammatory medication abuse when not indicated.

References

1. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Bachert C, Bousquet J, et al. Non-allergic rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72:1657-1665. DOI: 10.1111/all.13200
2. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;67(4):253-262. Available at: [https://www.jacionline.org/article/0091-6749\(81\)90019-1/pdf](https://www.jacionline.org/article/0091-6749(81)90019-1/pdf)
3. Gelardi M, Maselli-Del-Giudice A, Fiorella ML, Fiorella R, Russo C, Soleti P, et al. Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitutes a new severe nasal disorder. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(2):325-331. DOI: 10.1177/039463200802100209
4. Gelardi M, Fiorella ML, Russo C, Fiorella R, Ciprandi G, et al. Role of nasal cytology. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(1 Suppl):45-49.
5. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis J, Bieber T, Agache I, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis-a EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017;72(9):1297-1305. DOI: 10.1111/all.13162
6. Duarte HA, Panpradist N, Beck IA, Lutz B, Lai J, Kanthula RM, et al. Current status of point-of-care testing for human immunodeficiency virus drug resistance. *J Infect Dis*. 2017;216(Suppl 9):S824-S828. DOI: 10.1093/infdis/jix413
7. Schols AMR, Stakenborg JPG, Dinant GJ, Willemsen RTA, Cals JWL. Point-of-care testing in primary care patients with acute cardiopulmonary symptoms: a systematic review. *Fam Pract*. 2018;35(1):4-12. DOI: 10.1093/fampra/cmz066
8. Wilkes MS, Day FC, Fanher TL, McDermott H, Lehman E, Bell RA, et al. Increasing confidence and changing behaviors in primary care providers engaged in genetic counselling. *BMC Med Educ*. 2017;17(1):163. DOI: 10.1186/s12909-017-0982-4
9. Gelardi M, Iannuzzi L, De-Giosa M, Taliente S, De-Candia N, Quaranta N, et al. Non-surgical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on clinical cytological grading: a precision medicine-based approach. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017;37(1):38-45. DOI: 10.14639/0392-100X-1417
10. Gelardi M, Quaranta N, Passalacqua G. When sneezing indicates the cell type. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:393-398. DOI: 10.1002/alr.21119
11. Gelardi M. Atlas of nasal cytology. Italy: Edi Ermes; 2012
12. Meltzer EO, Jalowayski AA. Nasal cytology in clinical practice. *Am J Rhinol*. 1988;2:47-54.

Human microbiota association with immunoglobulin A and its participation in immune response

La asociación de la microbiota humana con la inmunoglobulina A y su participación en la respuesta inmunológica

Erick Saúl Sánchez-Salguero,¹ Leopoldo Santos-Argumedo¹

Abstract

Human microbiota is the aggregate of microorganisms that reside in our body. Its phylogenetic composition is related to the risk for suffering from inflammatory diseases and allergic conditions. Humans interact with a large number and variety of these microorganisms via the skin and mucous membranes. An immune protection mechanism is the production of secretory IgA (SIgA), which recognizes resident pathogenic microorganisms and prevents their interaction with host epithelial cells by means of immune exclusion. Formerly, it was thought that SIgA only function in mucous membranes was to recognize and exclude pathogens, but thanks to the use of massive sequencing techniques for human microbiota phylogenetic characterization, now we know that it can be associated with pathogenic and non-pathogenic microorganisms, an association that is important for functions the microbiota carries out in epithelia, such as regulating the capability of certain microbial species to settle on the skin and mucous membranes, and stimulation and regulation of the immune response and of the risk for the development of inflammatory problems, allergic conditions, autoimmune diseases, and even cancer. Established microbiota determines the type of bacterial species (and probably viral and protozoan species) that reside on the skin and mucous membranes, promoting microbial diversity.

Keywords: Secretory Immunoglobulin A; Microbiota; Immunity; Allergy; Skin and mucosal membranes

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Salguero ES, Santos-Argumedo L. La asociación de la microbiota humana con la inmunoglobulina A y su participación en la respuesta inmunológica. Rev Alerg Mex. 2018;65(3): 264-278

ORCID

Erick Saúl Sánchez-Salguero, 0000-0002-4417-2993; Leopoldo Santos-Argumedo, 0000-0002-4772-0713

¹Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Departamento de Biomedicina Molecular, Ciudad de México, México

Correspondencia: Leopoldo Santos-Argumedo_
lesantos@cinvestav.mx

Recibido: 2018-07-05
Aceptado: 2018-07-06
DOI: 10.29262/ram.v65i3.519



Resumen

La microbiota humana es el conjunto de microorganismos que residen en nuestro cuerpo. Su composición filogenética está relacionada con el riesgo de padecer enfermedades inflamatorias y cuadros alérgicos. Los humanos interactuamos con una gran cantidad y variedad de estos microorganismos a través de la piel y las mucosas. Un mecanismo de protección inmunológica es la producción de la IgA secretora (IgAS), que reconoce los microorganismos patógenos residentes y evita su interacción con las células epiteliales del hospedero mediante la exclusión inmunológica. Se creía que la única función de la IgAS en las mucosas era reconocer y excluir a los patógenos, pero gracias a la secuenciación masiva para la caracterización filogenética de la microbiota humana ahora sabemos que puede estar asociada con microorganismos patógenos y no patógenos, asociación importante para las funciones que la microbiota lleva a cabo en los epitelios: regulación de la capacidad de ciertas especies microbianas para establecerse en la piel y en las mucosas, estimulación y regulación de la respuesta inmunológica, del riesgo de desarrollar problemas inflamatorios, cuadros alérgicos, enfermedades autoinmunes e, incluso, cáncer. La microbiota establecida determina las especies bacterianas (y probablemente también virales y de protozoarios) que residen en la piel y en las mucosas, promoviendo la diversidad microbiana.

Palabras clave: Secreción de inmunoglobulina A; Microbiota; Inmunidad; Alergia; Piel y mucosa

Abreviaturas y siglas

ADN, ácido desoxirribonucleico

ARNr, ácido ribonucleico ribosomal

Asn, asparagina

CJ, cadena J

Cys, cisteínas

Fc, fracción cristalizante

GPR43, receptor libre de los ácidos grasos 2

IgA, inmunoglobulina A

IgA1, inmunoglobulina A subtipo 1

IgA2, inmunoglobulina A subtipo 2

IgAd, IgA dimerica

IgAS, IgA secretora

IL, interleucina

Pb, pares de bases

pIgR, receptor de inmunoglobulinas poliméricas

Pro, prolina

SC, componente secretor

SCFA, ácidos grasos de cadena corta

Ser, serina

Tfh, linfocitos T cooperadores foliculares

TGF- β , factor de crecimiento transformante beta

Thr, treonina

Treg, linfocitos T reguladores

γ PGA, ácido poligamma glutámico

La inmunoglobulina A

Los humanos interactuamos constantemente con gran diversidad de microorganismos durante la vida. Los principales sitios de estas interacciones son las barreras epiteliales (piel y mucosas), las cuales presentan, en conjunto, una superficie de casi 400 m² de contacto directo con el exterior.¹ Los epitelios de las mucosas son tejidos que se caracterizan por una lámina propia formada por un tejido conectivo laxo subyacente. La lámina propia brinda sostén a la membrana basal, la cual a su vez se une con una

monocapa de células epiteliales polarizadas de tipo columnar estratificado no queratinizado. Estas células epiteliales se unen entre sí mediante uniones estrechas y representan la primera barrera física del cuerpo contra los microorganismos.

El cuerpo humano está formado, en promedio, por unas 10¹⁴ células propias. De acuerdo con estimaciones previas, la cantidad de células microbianas que residen en el cuerpo es 100 veces mayor que la proporción de células de origen humano.² Sin embargo, datos recientes, sugieren que en el cuerpo humano

hay tantos microorganismos como células humanas.³ Esta gran cantidad de microorganismos residentes requiere que el sistema inmunológico asociado con las barreras epiteliales, conocido como el tejido linfoide asociado con las mucosas sea capaz de proteger al cuerpo contra los patógenos potenciales y, al mismo tiempo, establecer los mecanismos de tolerancia necesarios frente a los microorganismos comensales.⁴

Uno de los factores más importantes en respuesta a los microorganismos residentes y el mantenimiento de la homeostasis en los epitelios es la inmunoglobulina A (IgA).⁵ La IgA es una glucoproteína descrita por primera vez en 1959 por Gugler y von Muralt,⁶ que pertenece a uno de los cinco isotipos de inmunoglobulina expresados en el humano. La IgA se encuentra principalmente en el suero y en las mucosas y se considera el primer mediador de la respuesta humoral en los epitelios de barrera.

A nivel sistémico, 97 % del total de la IgA se encuentra como IgA monomérica. La IgA pesa aproximadamente 160 kDa y está constituida por dos cadenas pesadas (H) de aproximadamente 55 kDa cada una, con cuatro dominios de inmunoglobulina (V_H , C_{H1} , C_{H2} y C_{H3}) y dos cadenas ligeras (L) de 25 kDa con dos dominios (V_L y C_L).⁷ En una molécula de IgA, las cadenas H y L son idénticas, confiriendo dos sitios idénticos de unión al antígeno. Al conjunto de los dominios V_L , C_L , C_H y C_{H1} se le conoce como la región de unión al antígeno y a la región compuesta por los dominios C_{H2} y los C_{H3} de las cadenas H se le conoce como la fracción cristalizante (Fc).⁷

En el humano existen dos genes de cadenas pesadas alfa ($\alpha 1$ y $\alpha 2$), que codifican para las dos subclases de IgA: la inmunoglobulina A subtipo 1 (IgA1) e inmunoglobulina A subtipo 2 (IgA2), respectivamente. La diferencia estructural más evidente entre los subtipos de IgA es la presencia de una secuencia de 13 a 16 aminoácidos en la región bisagra de la IgA1, rica en residuos de prolina (Pro), serina (Ser) y treonina (Thr),⁷ por lo cual esta región es blanco de O-glucosilaciones que le brindan rigidez conformacional para la asociación con su antígeno.⁸ La región bisagra de la IgA2 es más corta y no presenta residuos de Pro, Ser y Thr, por lo cual presenta una mayor flexibilidad conformacional.⁸ La IgA2 es rica en N-glucosilaciones en los residuos de asparagina distribuidos a lo largo de sus cadenas pesadas.⁹

El origen de la IgA se inicia con los linfocitos B maduros inexportos que salieron de la médula ósea e

ingresaron a las estructuras del tejido linfoide de las mucosas, a través de las vénulas endoteliales altas, y arriban a los sitios inductores para la interacción con su antígeno.¹⁰ Existen dos mecanismos para la activación de las células B y la inducción de su diferenciación hacia células plasmáticas productoras de IgA, según el tipo de antígeno. Así, podemos hablar de una respuesta T independiente y una dependiente.^{11,12}

La respuesta T independiente se lleva a cabo en los folículos linfoides aislados y en la lámina propia de los tractos epiteliales.¹² La diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de IgA se induce por el reconocimiento de los antígenos y la señalización de las IL-6, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la IL-5, la IL-10 y el ácido retinoico. Este ambiente de citocinas aumenta la expresión de la IL-10 y el TGF- β por las células dendríticas y los linfocitos T reguladores (Treg) residentes,¹³ promoviendo el cambio de isotipo a IgA. Este tipo de respuesta T independiente está más asociado con una respuesta contra las bacterias comensales residentes y generalmente la IgA que se produce es de baja afinidad.¹⁴

La respuesta T dependiente se origina preferentemente contra microorganismos patógenos y da como resultado una IgA de alta afinidad.¹⁴ La respuesta se inicia cuando las células con micropliegues (células M) transportan antígenos a la lámina propia, donde las células dendríticas captan y procesan los antígenos, para llevarlos a los nódulos linfoides donde activan las células T residentes. Estas células T CD4+ activadas expresan el receptor de quimiocina CXCR5 para migrar a la zona extrafolicular e interactuar con los linfocitos B que ya se han activado por antígeno. Esto permite la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas de vida corta.^{12,13} Una porción de las células B migran al centro germinal, para iniciar el proceso de proliferación e interacción con los linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh) y las células dendríticas foliculares. Estas interacciones generan la estructura histológica conocida como la reacción de centro germinal, sitio donde ocurre la hipermutación somática y la reacción de cambio de isotipo en los linfocitos B. Estos últimos pueden diferenciarse a células B de memoria¹⁵ o células plasmáticas productoras de IgA de vida larga.

La mayor parte de la IgA que se produce en las mucosas se encuentra en forma dimerica (IgAd). La IgAd consta de dos monómeros de IgA unidos en

sus fracciones Fc por la cadena J (CJ). La CJ es una proteína de 15 kDa que participa en la asociación de la IgAd con el receptor de inmunoglobulinas poliméricas (pIgR).¹⁶ Este receptor se expresa en la cara basolateral de las células epiteliales y se une en una proporción estequiométrica 1:1 con la IgAd. La IgAd unida al pIgR se endocita y se transporta a la cara apical del endotelio, por un proceso conocido como transcitosis.¹⁷ En la luz de la mucosa se lleva a cabo la escisión del pIgR, formando al producto de escisión conocido como el componente secretor (SC).¹⁸ Al complejo de la IgAd, unida covalentemente con el SC, se le conoce como IgA secretora (IgAS). La liberación del complejo de IgAS en la porción apical asegura que el transporte sea unidireccional (Figura 1).

La función efectora más conocida de la IgAS es la exclusión inmunológica.¹⁹ La IgA interactúa a través de la red epítipo/parátipo o por los residuos glucosídicos, con las moléculas de la superficie de los microorganismos.²⁰ Estas interacciones resultan en impedimentos estéricos que no permiten la unión de los microorganismos con los receptores expresados en la superficie de las células epiteliales y su posterior invasión a la mucosa. Estos microorganismos asociados con la IgAS son arrastrados hacia el exterior del cuerpo por el movimiento peristáltico y el moco. De esta manera, la IgA limita el crecimiento de bacterias patógenas para mantener una diversidad microbiana elevada.

Composición de la microbiota en el cuerpo humano

La microbiota es el conjunto de especies microbianas que se localizan en diferentes partes del cuerpo y cuya composición debe mantenerse constante durante un lapso determinado. La composición microbiana en cada sitio anatómico se calcula por la diversidad alfa y se define como la riqueza biológica o el número de especies presentes en un determinado hábitat.²¹

El inicio de las interacciones entre el humano con los microorganismos aún es tema de discusión, algunos autores sugieren que las relaciones humano-microbiota se inician durante el desarrollo intrauterino. Estudios recientes han reportado la presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano en el líquido amniótico de mujeres clínicamente sanas y con embarazo a término.²² Una de las posibles hipótesis sugiere que, bajo la regulación hormonal

del embarazo, las uniones estrechas entre las células epiteliales intestinales son más laxas^{23,24} y los microorganismos en el tracto gastrointestinal de la madre podrían ser captados más fácilmente por las células presentadoras de antígeno. Estas células pueden migrar de la lámina propia a los sitios efectores distales, como la placenta, promoviendo la estimulación regulada del sistema inmunológico fetal^{25,26} a través de la interacción antigénica con las células del sincitiotrofoblasto y las células presentadoras de antígeno fetales.²⁷

La interacción temprana con los microorganismos tiene una función importante en el desarrollo del sistema inmunológico del producto.²⁸ Gómez de Agüero *et al.*²⁹ utilizaron ratones hembra libres de patógenos infectados con una cepa de *Escherichia coli* HA107E durante su embarazo. Los autores determinaron que la presencia de esta infección estaba relacionada con un aumento en el número de las células de tipo innato, una mayor producción del moco por las células caliciformes, una mayor expresión del pIgR por las células epiteliales y una mayor secreción de la IgA.

Sin embargo, es hasta el momento del nacimiento que el neonato comienza a interactuar de forma activa con una importante cantidad de microorganismos del medio exterior. Estos microorganismos son capaces de establecerse en las barreras epiteliales del neonato dentro de los primeros cinco minutos de vida.³⁰ Al conjunto de estos microorganismos se le conoce como la primera microbiota neonatal y su composición filogenética depende de la vía del nacimiento.^{31,32}

A través del parto natural, las bacterias que se establecen en las vías respiratorias altas, en el tracto gastrointestinal y en la piel del bebé, provienen del canal vaginal materno. Esta composición comprende a las bacterias grampositivas anaerobias, aerotolerantes, fermentadoras de lactato, del género *Lactobacillus*; y las bacterias gramnegativas anaerobias facultativas, no esporuladas, sacarolíticas y probióticas de los géneros *Prevotella*, *Serratia*, *Bifidobacterium*; y el filo *Proteobacteria*, que incluye a la familia de las *Enterobacterias* y algunas especies del grupo *Bacteroidetes*.³²

Mediante el parto por vía cesárea en los epitelios del recién nacido se establecen las bacterias propias de la piel y la mucosa oral de la madre. Estas bacterias son grampositivas, en forma de cocos o bacilos, anaerobias.

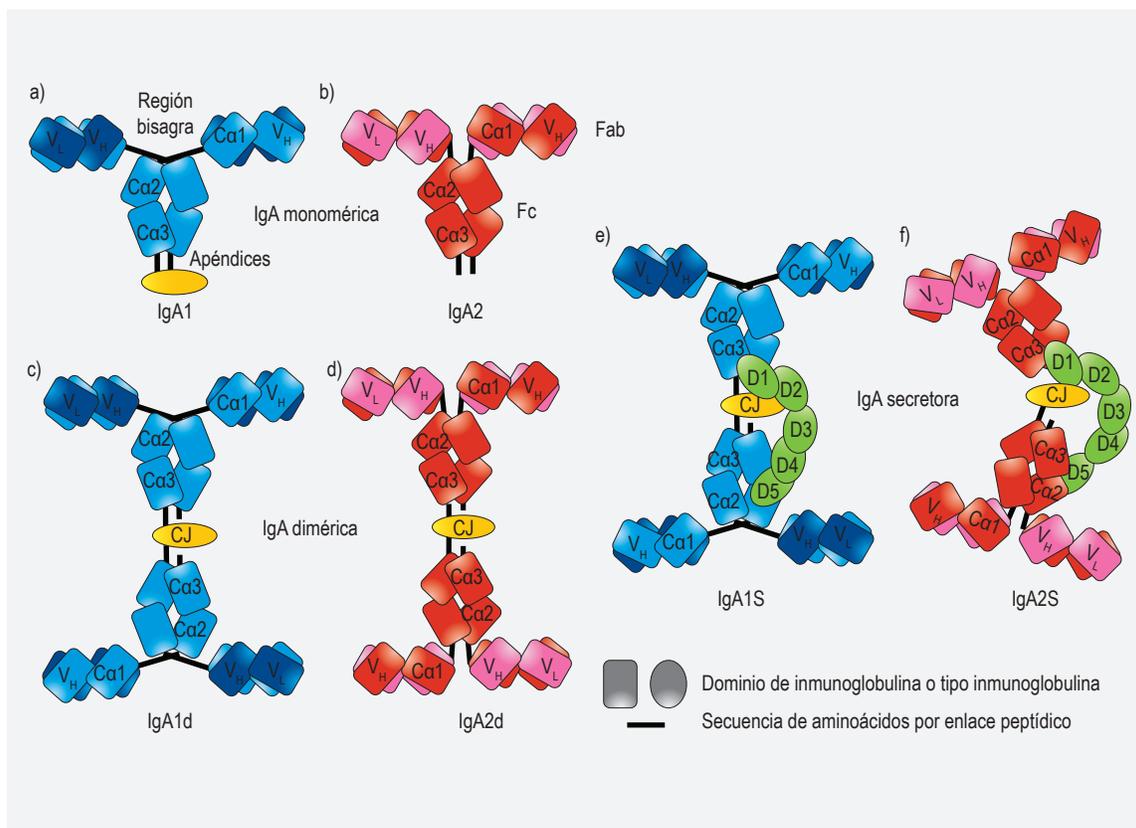


Figura 1. Estructura de la IgA monomérica, dimérica y de secreción. La IgA1 monomérica (azul, en sección a) presenta una conformación en forma de T por una región bisagra en la IgA2. La IgA mantiene la unión entre sus cadenas pesadas y ligeras mediante enlaces disulfuro entre residuos de cisteínas (Cys). Esta distribución varía entre subtipos: en la IgA1, los residuos Cys133 de cada dominio de Ca α 1 se unen con las cadenas ligeras, mientras que en la IgA2 se presentan dos residuos en Cys220 y Cys241 para la unión de las cadenas H y L, más un enlace disulfuro entre las cadenas pesadas por las Cys242. Ambas subclases de IgA presentan sitios de N-glicosilación: en la IgA1 están localizados en asparagina (Asn) 263, en el dominio Ca2 y en la Asn459, en el apéndice. La IgA2 tiene dos sitios de glucosilación: en la Asn166 en el dominio Ca α 1 y en la Asn 337 en el dominio Ca2. En la IgA2 tiene un dominio de unión en la Asn211 en el dominio Ca1. La región bisagra de la IgA1 es rica en carbohidratos unidos por enlaces O-glucosídicos. La capacidad de polimerización y formación de las IgA diméricas (secciones c y d) y la IgA secretora (secciones e y f) es posible gracias a que la IgA tiene un apéndice de 18 aminoácidos en el extremo C terminal con una cisteína en la posición 471 (Cys471), importante para su asociación con la CJ (amarillo). La CJ promueve el proceso de polimerización de la IgA por la unión de sus residuos Cys14 y Cys68 a las cisteínas de cada apéndice que solo se encuentran en las formas secretadas de las cadenas pesadas de IgA. Presenta un único sitio de N-glicosilación en la posición asparagina 48 (Asn48) que contribuye a la dimerización del complejo, pues participa en la correcta orientación espacial de la CJ con los extremos C de cada IgA. El componente secretor (verde) es el producto de escisión del receptor de inmunoglobulinas poliméricas. Este receptor es una molécula de 100 kDa con cinco dominios tipo inmunoglobulina numerados desde D1 a D5. El inicio de la interacción IgA-plgR requiere los primeros tres dominios del plgR (D1 a D3), mientras que los D4 y D5 contribuyen indirectamente a la afinidad. D1 es crítico para establecer uniones no covalentes entre los residuos Thr27 a Thr33 y ácido glutámico (Glu) 53 a Glu54 con el dominio Ca3 y la cadena J. Estas interacciones no covalentes entre el D1 del plgR y la región Fc de la IgA inician la asociación y la subsecuente formación de la unión covalente que se da entre la Cys311 del dominio Ca2 y la Cys467 del D5.

robias facultativas o anaerobias estrictas, que pertenecen a los géneros *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*.³² Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que los niños nacidos por cesárea presentan mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades inflamatorias en el intestino y en el tracto respiratorio durante su vida futura.³³

Hasta hace algunos años se consideraba que el recién nacido se encontraba en un estado de inmadurez inmunológica propia de la edad. Actualmente sabemos que el sistema inmunológico neonatal se encuentra en un proceso de adaptación a las nuevas condiciones del medio ambiente,³⁴ generando una ventana de susceptibilidad a los patógenos. Durante esta etapa de la vida, la madre resulta ser el origen principal de esta carga antigénica,³⁵ por esta razón, el recién nacido requiere que su madre lo provea de una fuente de factores que le brinden protección y regulen el desarrollo de su sistema inmunológico. Esto se logra a través de la transferencia materna durante la lactancia.^{35,36}

Mientras el recién nacido crece comienza a interactuar más activamente con el ambiente exterior y con otras personas ajenas a la madre.³⁷ Esto permite que la diversidad y la cantidad microbianas aumenten de forma gradual, fomentando un desarrollo adecuado de la respuesta inmunológica y de la homeostasis en los epitelios del neonato. Estos cambios en la diversidad y cantidad de los microorganismos se mantienen durante los dos primeros años de vida, se modifica durante la edad escolar y se incrementa nuevamente a partir de la pubertad hasta la edad adulta.³⁷

Aunque la microbiota humana está conformada por organismos de todos los reinos taxonómicos,^{38,39} la microbiota bacteriana ha sido la más estudiada por proporción e importancia clínica. Las bacterias son microorganismos unicelulares, quimioheterótrofos en su mayoría y pueden ser aerobios o anaerobios, de entre 0.5 y 5 μm de longitud en forma de filamentos, cocos, bacilos, vibrios o espirilos, que pertenecen al reino Procarionte. Los principales filos bacterianos se pueden organizar en tres conjuntos: termófilos (bacterias extremófilas y de vida libre), grampositivos (que comprende los filos *Firmicutes* y *Actinobacteria*) y los *gracilicutes* (que contiene los filos gramnegativos *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Fusobacteria*).⁴⁰

La composición filogenética de la microbiota se modifica a lo largo de toda la vida. Esta variación

depende de características propias del hospedero como la edad, el sexo, el peso corporal, la raza, la dieta, el uso de cierto tipo de medicamentos, la actividad física, la ocupación laboral, la interacción con animales o mascotas, por estados fisiológicos específicos como el embarazo y la presencia de enfermedades infecciosas, entre otras.⁴⁰

Sin embargo, una porción de la microbiota puede mantenerse constante a lo largo del tiempo, debido a su gran capacidad de adaptación a las diferentes condiciones fisiológicas y fisicoquímicas de cada sitio anatómico. Estos géneros conforman el llamado núcleo del nicho ecológico y su composición filogenética es característica de cada barrera epitelial.⁴¹ Por otro lado, los géneros bacterianos secundarios son aquellos que pueden formar parte del núcleo del nicho ecológico, pero cuya composición filogenética es más variable a lo largo del tiempo ya que no poseen una capacidad de adaptación tan eficiente. Estos géneros bacterianos pueden aprovechar la actividad metabólica de las bacterias del nicho ecológico o adquirir genes relacionados con cierta capacidad adaptativa, a través de los mecanismos de transferencia horizontal como la transformación, la transducción y la conjugación.⁴²

Los mecanismos de transferencia horizontal permiten la generación de un nicho ecológico compuesto por microorganismos con la misma capacidad metabólica. A este fenómeno se le conoce en ecología como la “hipótesis evolutiva de la Reina Roja”.^{42,43} Este modelo consiste en la presión evolutiva de una bacteria por adquirir una capacidad adaptativa nueva, la cual solo se comparte por el resto de los microorganismos presentes en el ecosistema para mantener el *status quo* con su entorno.

La alteración en la homeostasis intestinal por cambios en la composición bacteriana se le conoce como disbiosis. El proceso de disbiosis está relacionado con diferentes tipos de enfermedades en el hospedero como infecciones crónicas, asma, alergia, rinitis, eccema, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del colon irritable, enfermedad de Crohn, infecciones intestinales crónicas y diferentes formas de alergias a diferentes sustancias y alimentos.⁴⁴

El uso excesivo de antibióticos para el tratamiento contra las infecciones gastrointestinales puede afectar la composición normal de la microbiota y permitir un aumento en la proporción de las bacterias resistentes como *Clostridium difficile*, generando

un proceso inflamatorio en el intestino.⁴⁵ La infección intestinal por cepas de *Clostridium difficile* resistentes a múltiples fármacos ha tenido resultados poco favorables con el tratamiento por antibióticos. Una alternativa desarrollada en los últimos años ha sido el tratamiento por trasplante fecal.

El trasplante fecal consiste en el aislamiento de la microbiota de heces de sujetos clínicamente sanos, los cuales son transferidos a los pacientes con problemas inflamatorios crónicos en el intestino. Entre las bacterias más importantes en estos trasplantes están las especies productoras de butirato del género *Clostridia* de los grupos IV y XVIa, las cuales están muy relacionadas con la acumulación de Treg en el intestino. Los pacientes tratados con el trasplante fecal han tenido una evolución muy favorable,⁴⁶ respaldando el papel de la microbiota en la regulación de la respuesta inmunológica y en el mantenimiento de la homeostasis.

El estudio de la microbiota ha permitido entender mejor la relación, composición, estructura, función e interacciones de los géneros bacterianos con el hospedero. Sin embargo, este estudio se vio limitado por muchos años debido a la necesidad de usar técnicas dependientes de cultivo bacteriano.⁴⁷

Relación de la microbiota humana con la IgA

La secuenciación del ADN es el conjunto de técnicas para la determinación del orden de los nucleótidos adenina, citosina, guanina y timina en un oligonucleótido de ADN. El uso de la secuenciación masiva para estudios filogenéticos en microbiomas ha permitido caracterizar las especies bacterianas, sin requerir del uso de medios de cultivo.⁴⁷ El microbioma es el conjunto de los genes bacterianos que componen la microbiota.

La caracterización filogenética bacteriana por secuenciación masiva requiere una región del genoma bacteriano de entre 50 y 1000 pares de bases (pb), que contenga regiones de ADN bien conservadas en todas las bacterias, para el uso de cebadores universales; y al mismo tiempo, de regiones hipervariables entre las especies bacterianas, para hacer una caracterización adecuada.⁴⁸

El gen más utilizado para la caracterización es el que codifica para la subunidad 16s del ácido ribonucleico ribosomal (ARNr).^{49,50} El gen del ARNr 16s tiene una longitud de 1500 pb y su expresión

está bajo la regulación del promotor de ARNr.⁵¹ El 16s ARNr está constituido por secuencias bien conservadas, intercaladas entre nueve regiones hipervariables conocidas como V1 a V9. La región V1 tiene una longitud de 30 pb (69 a 99), la V2 presenta 105 pb (137-242), la V3, 195 pb (338-533), la región V4 tiene 106 pb (576-682), la V5 presenta 57 pb (822-879), la V6, 79 pb (967-1046), la V7 tiene 56 pb (1117-1173), la V8 presenta 51 pb (1243-1294) y la V9 tiene 30 pb (1435-1465).⁵² De las nueve regiones hipervariables, la V3 y la V4 son las más utilizadas porque presentan mayor variabilidad entre las especies bacterianas.⁵³

En años recientes, la elevada demanda de la secuenciación ha dado lugar a distintas tecnologías de secuenciación de alto rendimiento llamadas secuenciaciones de nueva generación. Entre estas tecnologías se encuentran la pirosecuenciación, Illumina® y la tecnología Ion Torrent®.^{54,55}

Al momento de realizar el estudio de la caracterización de los géneros y las especies bacterianas en cualquier muestra debe tenerse en cuenta dos conceptos: la profundidad y la cobertura.⁵⁶ Se entiende como profundidad al número de lecturas que se incluyen a un nucleótido determinado, presente en un segmento genético definido. Al momento de la comparación de las secuencias hay que tener en cuenta un valor de base de calidad de 50, para 99 % de significación estadística, con el fin de considerar que las amplificaciones se debieron a un nucleótido presente en la secuencia y no a un error de lectura durante la amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa.

La cobertura es el promedio de las lecturas de cada nucleótido, que se espera sea secuenciado. Para estudios filogenéticos se considera adecuado un número de copias entre 20 000 y 40 000 ampliaciones del fragmento del ADN. Por lo tanto, se debe tener una muestra de buena calidad y suficiente cantidad de ADN para amplificar. Para una clasificación taxonómica adecuada se requiere un umbral de similitud en la secuencia del 16s ARNr mayor a 95 % para el género y cercano a 98.7 % para la especie.⁵⁶

La cantidad de datos obtenidos por la secuenciación masiva excede la capacidad de la mayoría de los procesadores informáticos actuales. Por lo cual, el uso de herramientas bioinformáticas permite una forma más rápida y segura de analizar los datos. Para lle-

var a cabo un adecuado metaanálisis,⁵⁷ las secuencias obtenidas experimentalmente deben ser comparadas con bases de datos disponibles en línea, en formato FASTA, como la base de datos de secuencias genéticas de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (GeneBank) y del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/16S/help.html>)

El estudio de la microbiota por secuenciación masiva ha permitido caracterizar filogenéticamente géneros y especies bacterianos presentes en diferentes tipos de muestras con mayor certeza. Algunos de estos géneros bacterianos comensales y potencialmente patógenos⁵⁸ pueden estar asociados con moléculas de la respuesta inmunológica como la IgA. Se sabe que esta interacción bacteria-IgA regula el establecimiento de los géneros bacterianos⁵⁹ y su función⁶⁰ en los epitelios de barrera.

En pacientes con inmunodeficiencia selectiva de IgA, Fadlallah J *et al.*⁶¹ determinaron que esta inmunoglobulina tiene un papel importante en la regulación de la presencia de cierto tipo de microorganismos comensales en el intestino. En estos estudios se demostró que las bacterias de los géneros *Bifidobacterium*, *Lactospiracea*, *Clostridia* y *Ruminococcus* y las clases *Eubacteria* y *Firmicutes*, se encontraban disminuidas en la ausencia de IgA.⁶² Los autores concluyeron que la asociación de la IgA con estas bacterias permite que estos géneros bacterianos puedan mantenerse por más tiempo en el intestino y lleven a cabo su función en la regulación de la homeostasis.

Las especies del género *Bifidobacterium*, *lactis* y *longum*, a partir del metabolismo de fermentación de polisacáridos complejos presentes en la dieta producen los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) como el butirato, el acetato y el propionato, a lo largo de todo el tracto intestinal.^{63,64} Estos metabolitos pueden interactuar con el receptor de niacina acoplado a la proteína G 109a, expresado en la superficie de las células epiteliales.⁶⁵ Esto promueve la síntesis de IL-18 y la producción de algunos péptidos antimicrobianos como la proteína 3 gamma derivada de la regeneración por las células de Paneth de intestino delgado, la proteína 3 beta derivada de la regeneración por las células del intestino grueso y la producción de moco por aumento en la síntesis de la mucina 2 por las células caliciformes.

Los SCFA que fueron transportados a la lámina propia en el intestino durante el proceso fisiológico

de absorción de nutrientes⁶⁵ pueden interactuar con el receptor libre de los ácidos grasos 2 (GPR43), expresado en los linfocitos T vírgenes. Esto promueve la diferenciación de los linfocitos a un fenotipo de Treg en los tejidos epiteliales. La activación de la vía de señalización río abajo de GPR43, incrementa la expresión de la proteína caja *forkhead 3*, factor de transcripción que regula la expresión de los genes relacionados con la diferenciación al fenotipo Treg.^{14,65}

El género *Bifidobacterium* también participa en el aumento de la expresión de moléculas en las uniones estrechas como la proteína 1 de la zona *occludens* y la cadherina de las células epiteliales mediante dos mecanismos. El primero consiste en la síntesis bacteriana del triptófano a partir del indol. El triptófano estimula el aumento en la expresión del receptor nuclear X del pregnano.⁶⁶ El pregnano es un factor de transcripción relacionado con la regulación del factor nuclear NFκB. En el segundo mecanismo, el metabolismo del butirato afecta el consumo de oxígeno epitelial, induciendo un medio hipóxico ($PO_2 < 10$ mm Hg) y estabilizando al factor inducible por hipoxia 1.⁶⁷

Por los estudios de Fadlallah *et al.*⁶¹ se demostró que la IgA también regula la presencia de cierto tipo de microorganismos potencialmente patógenos como *Erythromicrobium ramosum*, *Acinetobacter*, *Haemophilus parainfluenza*, *Escherichia coli*, *Streptococcus sanguinis*, *Clostridia*, *Prevotella*, *Bacteroidetes* y *Eubacteria*. Estas bacterias aumentaban su crecimiento en ausencia de la IgA del intestino de pacientes con inmunodeficiencia selectiva de IgA.⁶¹ La cantidad de estos géneros bacterianos presentes en el intestino, regulada por la IgA, mantienen estimulado el sistema inmunológico de las mucosas para una adecuada homeostasis.

La presencia de los géneros bacterianos *Clostridia*, *Bacteroidetes*, *Prevotella* y *Firmicutes* estimula la respuesta adaptativa en los tractos epiteliales⁶⁸ mediante la activación de las células dendríticas. Las células dendríticas activadas producen IL-12 para la diferenciación de los linfocitos T CD4+ cooperadores tipo 1, IL-23 y la IL-1β para estimular a las células ILC-3.⁶⁸ Las células ILC-3 secretan IL-17 para la diferenciación de los linfocitos T CD4+ cooperadores tipo 17 (Th17). Los Th17 producen a IL-17A e IL-22, que estimulan la producción de péptidos antimicrobianos por las células epiteliales.⁶⁹

El polisacárido A de *Bacteroides fragilis* interacciona con el receptor tipo Toll 2 en la superficie de las células dendríticas. La célula dendrítica aumenta la producción de IL-10 y TGF- β para la diferenciación de las células Treg y de las células plasmáticas productoras de IgA.⁶⁹

Algunas especies de *Clostridium* actúan importantemente en las fases finales del metabolismo de los ácidos biliares como la taurina.⁷⁰ Estos metabolitos presentan actividad antimicrobiana haciendo a la membrana celular de las bacterias más lábil a los factores externos. La taurina también puede unirse al receptor de los farnesoides, expresado en células epiteliales, para regular la actividad del componente del inflamósoma NLRP6 y la producción de la IL-18. Lo anterior resulta en aumento en la síntesis de los péptidos antimicrobianos por las células epiteliales.⁷¹

El género *Lactobacillus* estimula la producción de IL-22 mediante la señalización del receptor de los arilhidrocarburos expresado en las células dendríticas. La presencia de esta interleucina en la lámina propia promueve la diferenciación de los linfocitos B a las células plasmáticas productoras de IgA.⁷² La presencia de las bacterias filamentosas segmentadas en el intestino induce la formación de los tejidos linfoides terciarios y la respuesta inmunológica contra las bacterias patógenas mediante la producción local de IgA y la diferenciación de los linfocitos Th17 residentes de la lámina propia.⁷³

Donaldson *et al.* demostraron que la asociación de las bacterias con la IgA también puede ser inducida por los propios microorganismos. Por ejemplo, *Bacteroides fragilis* es capaz de modificar las moléculas que expresa en su superficie para asociarse con una mayor avidéz con la IgA presente en intestino. Esto permite que la bacteria pueda colonizar el intestino de forma más eficiente y por un tiempo más prolongado.⁷⁴

El papel de la IgA como reguladora de la microbiota, por su asociación con las bacterias, inicia desde etapas muy tempranas en nuestra vida. Obermajer *et al.*⁷⁵ determinaron en un estudio epidemiológico en Eslovenia, realizado en mujeres sanas lactantes, que buena parte de las bacterias presentes en la leche, de los géneros *Enterobacteria*, *Clostridia*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Bifidobacterium* y *Staphylococcus epidermidis* se encontraban asociadas con anticuerpos, principalmente, al isotipo IgA.

Recientemente se han descrito ciertos antígenos bacterianos inmunodominantes en el reconocimiento por parte de la IgA. Obermajer *et al.*⁷⁵ también demostraron que la asociación de la IgA con *Staphylococcus aureus* fibronectina⁺ se presentó en 94 % de las muestras de leche de mujeres eslovenas; en 40 % de las muestras encontraron que las cepas bacterianas intima⁺ (*Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enteritidis* y *Escherichia coli*) se encontraban libres. Por su parte, Okai *et al.*⁷⁶ determinaron que en el intestino de ratones, las bacterias que expresaban la enzima serina hidroximetil transferasa estaban más asociadas con la IgA y esta interacción inhibía el crecimiento de estos géneros bacterianos.

La IgA tiene una función reguladora contra géneros bacterianos que estimulan la respuesta inmunológica en condiciones inflamatorias. Palm *et al.*⁷⁷ demostraron que en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino, las bacterias colitogénicas estaban recubiertas con una mayor cantidad de IgAS que aquellas bacterias que regulan la homeostasis intestinal (Figura 2).

IgA, microbiota y alergia

Las alergias son parte de los problemas inflamatorios más comunes en la población abierta. A este tipo de enfermedades se les ha descrito una relación importante con la composición de la microbiota:⁷⁸ en pacientes con alergias, la microbiota intestinal presenta menor número de bacterias del género *Ruminococcaceae* (*Firmicutes* y *Clostridia*), comparados con individuos sanos.⁷⁹

En pacientes con dermatitis atópica se ha descrito una menor presencia de *Staphylococcus epidermidis* en la piel. Esta bacteria produce, mediante el metabolismo de los SCFA, al ácido poligamma glutámico (γ PGA). El γ PGA controla el desarrollo de *Staphylococcus aureus*, que se encuentra incrementado en la piel de pacientes con cuadros alérgicos. A nivel del intestino, el género *Bacillus* produce γ PGA estimulando el desarrollo de *Lactobacillus* en el intestino.⁸⁰ El género *Lactobacillus* está relacionado con la homeostasis intestinal.

La IgA también parece tener una asociación importante en el desarrollo de cuadros alérgicos. Diversos estudios han demostrado que al disminuir la expresión de la IgA y el pIgR, aumenta la severidad del cuadro alérgico. Kukkonen *et al.*⁸¹ de-

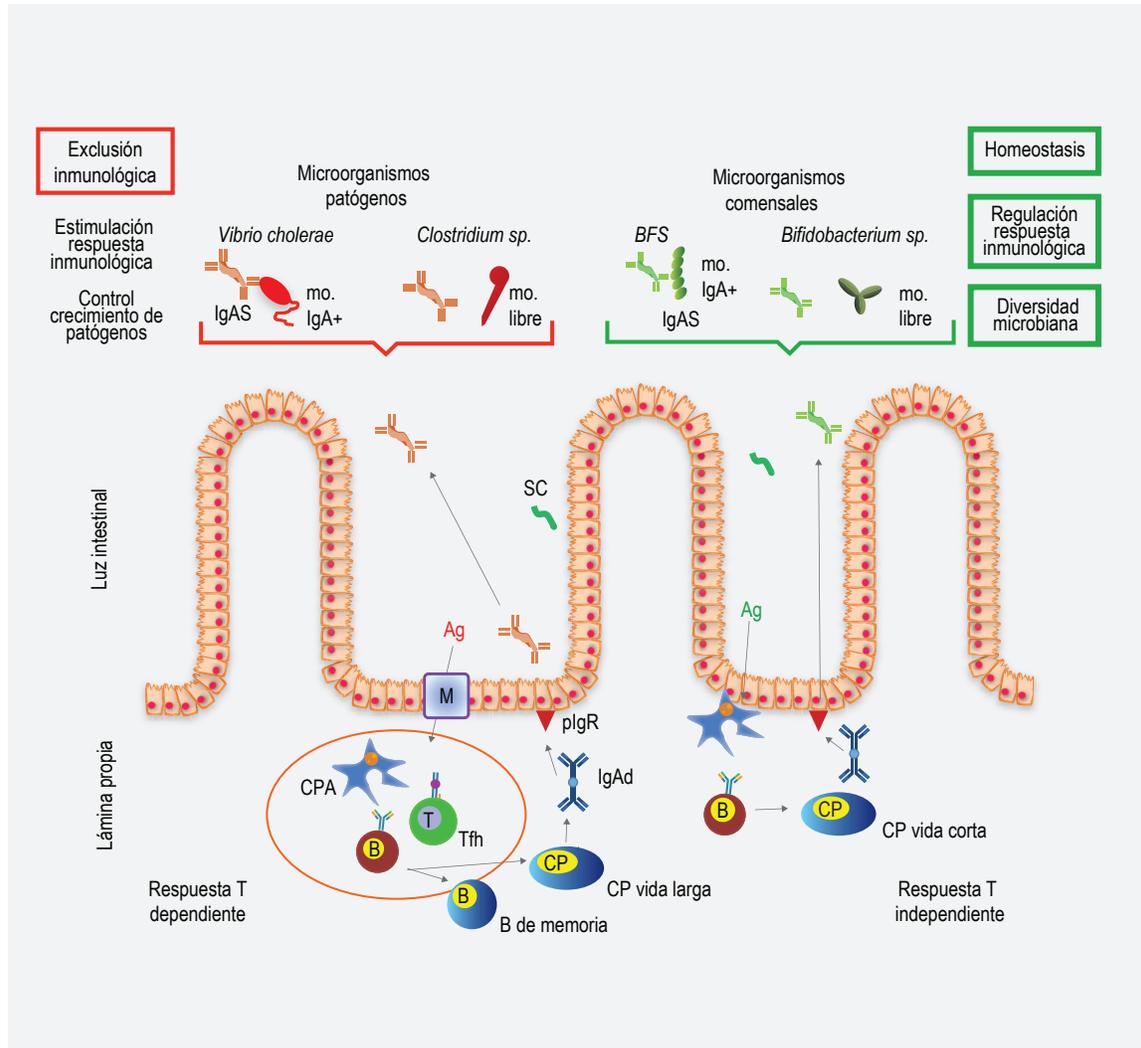


Figura 2. IgA en la regulación de las funciones de la microbiota intestinal. Los microorganismos comensales presentes en el intestino (*Bifidobacterium*) establecen una relación de homeostasis con el hospedero, estas bacterias pueden mantenerse controladas mediante los mecanismos de la respuesta innata como la barrera de células epiteliales, la producción de moco y de péptidos antimicrobianos. Dependiendo del tipo y especie de la bacteria, sus determinantes antigénicos pueden inducir la producción de una IgA de baja afinidad a partir de una respuesta T independiente. Sin embargo, por cambios en las condiciones específicas del epitelio, las bacterias potencialmente patógenas pueden incrementar su número e inducir un estado de disbiosis intestinal (*Clostridium*). Su incremento, en número, puede inducir una respuesta T dependiente para la producción de IgA de alta afinidad. Esta IgA regula el crecimiento de estas bacterias para mantener una diversidad microbiana adecuada y regular la disbiosis intestinal. El último tipo de relación de la IgA con la microbiota es la asociación con los microorganismos patógenos o sus factores de patogenicidad, como *Vibrio cholerae*, cuya presencia o establecimiento en el intestino induce una respuesta inmunológica de IgA de alta afinidad para neutralizar patógenos y eliminarlos por exclusión inmunológica. Ag = Antígeno, CG = Centro germinal, CP = Célula plasmática, CPA = Célula presentadora de antígeno, IgAS = Inmunoglobulina A secretora; mo. IgA+ = Microorganismo asociado con la IgA, mo. libre = Microorganismo no asociado con la IgA, pIgR = Receptor de inmunoglobulinas poliméricas, Tfh = linfocito T folicular cooperador.

terminaron que el uso de probióticos aumenta los niveles de IgA intestinal en niños de seis meses, lo cual mejora los síntomas de la alergia y los niveles de la IgE sistémica. Los autores concluyeron que la microbiota es un importante estímulo para la producción de la IgA y su papel en la regulación de cuadros alérgicos.

Dzidic *et al.* identificaron que los niños de 12 meses con problemas alérgicos tenían mayor proporción de microorganismos asociados con la IgA. Concluyeron que los niños con padecimientos alérgicos presentaban menor diversidad de su microbiota y menor número de bacterias asociadas con la IgA, como los géneros *Faecalibacterium* y *Bacteroidetes*, los cuales se encontraban libres de IgA en las muestras de estos pacientes. Así, una respuesta aberrante de IgA contra la microbiota intestinal parece influir importantemente en el desarrollo de la alergia y del asma.⁸²

Conclusiones

Aunque los conceptos de microbiota y de inmunoglobulina A no son nuevos, aún estamos empezando a entender los mecanismos que regulan su participación en la homeostasis de los tejidos epiteliales de barrera. El interés en el estudio de la microbiota y su asociación con la IgA se ha incrementado en los últimos años. La visión clásica de la IgA como una

molécula dedicada a la protección por su interacción con los microorganismos patógenos ha quedado rezagada.⁸³ Actualmente sabemos que la IgA tiene una participación más activa en la regulación de la homeostasis en las mucosas.

Diferentes estudios han demostrado la importancia de la IgA tanto en la protección de los tractos epiteliales como en la regulación de las funciones de la microbiota, debido a su asociación con determinados géneros bacterianos. La interacción IgA-microbiota regula la composición de los microorganismos, tanto de los géneros bacterianos patógenos como de los no patógenos residentes. Estos microorganismos están asociados con la estimulación del sistema inmunológico y con el mantenimiento de la homeostasis en los epitelios. Actualmente, gracias a las técnicas de secuenciación masiva estamos empezando a caracterizar y entender los mecanismos de la relación entre el cuerpo humano y la enorme cantidad y diversidad de microorganismos que lo habitan. Sin embargo, aún quedan muchas preguntas por responder.

Agradecimientos

Agradecemos el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) al proyecto 140442. Erick Saúl Sánchez Salguero es y ha sido becario del Conacyt (592631).

Referencias

1. Aguilera-Montilla N, Pérez-Blas M, López-Santalla M, Martín-Villa JM. Mucosal immune system: a brief review. *Immunology*. 2004;23(2):207-216.
2. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977 31:107-133. DOI: 10.1146/annurev.mi.31.100177.000543
3. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533
4. Dongarrá M, Rizzello V, Muccio L, Fries W, Cascio A, Bonaccorsi I, et al. Mucosal immunology and probiotics. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):19-26. DOI: 10.1007/s11882-012-0313-0
5. Strugnell R, Wjijburg O. The role of secretory antibodies in infection immunity. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(9):656-667. DOI: 10.1038/nrmicro2384
6. Gugler E, Von-Muralt G. About studies of immunoelectrophoresis in breast milk proteins. *Milt Schweiz Med Wochenschr*. 1959;89:925-929.
7. Woof JM, Russell MV. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal immunol*. 2011;4(6):590-597. DOI: 10.1038/mi.2011.39
8. Bonner A, Almogren A, Furtado PB, Kerr M, Perkins SJ. The nonplanar secretory IgA2 and near planar secretory IgA1 solution structures rationalize their different mucosal immune responses. *J Biol Chem*. 2009;284(8):5077-5087. DOI: 10.1074/jbc.M807529200

9. Mestecky J, Russell MW. Specific antibody activity, glycan heterogeneity and polyreactivity contribute to the protective activity of S-IgA at mucosal surfaces. *Immunol Lett.* 2009;124(2):57-62. DOI: 10.1016/j.imlet.2009.03.013
10. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B cells, antibodies, and more. *Clon J AM Soc Nephrol.* 2016;11(1):137-154. DOI: 10.2215/CJN.09430915
11. Heineke, M, Von-Egmond M. Immunoglobulin A: magic bullet or Trojan horse? *Eur J Clin Invest.* 2017;47(2):184-192. DOI: 10.1111/eci.12716
12. Tsuji M, Suzuki K, Kinoshita K, Fagarasan S. Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis. *Semin Immunol.* 2008;20(1):59-66. DOI: 10.1016/j.smim.2007.12.003
13. Hoespli RE, Wu D, Cook L, Levings MK. The environment of regulatory T cell biology: cytokines, metabolites, and the microbiome. *Front Immunol.* 2015;6(61):1-14. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00061
14. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(12):821-832. DOI: 10.1038/nri3322
15. Kurokasi T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol.* 15(3):149-159. DOI: 10.1038/nri3802
16. Kaetzel C. The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces. *Immunol Rev.* 2005;206:83-99. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00278.x
17. Zuo T, Feng X, Zhang N, Xue C, Tang Q. Establishment of a functional secretory IgA transcytosis model system in vitro. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(13):5535-5545. DOI: 10.1007/s00253-015-6501-9
18. Pilette C, Ouadrhiri Y, Dimanche F, Vaerman JP, Sibille Y. Secretory component is cleaved by neutrophil serine proteinases, but its epithelial production is increased by neutrophils through NFκB and p38 mitogen activated protein kinase-dependent mechanisms. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;28(4):485-498. DOI: 10.1165/rcmb.4913
19. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol.* 2008;1(1):11-22. DOI: 10.1038/mi.2007.6
20. Duerkop B, Vaishnava S, Hooper LV. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity.* 2009;31(3):368-376. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.009
21. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8:51. DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y
22. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5(1):48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4
23. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425-433. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
24. Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, Zheng D, Soffer E, Blacher E, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science.* 2018;359(6382):1376-1383. DOI: 10.1126/science.aar3318
25. Rogosch T, Kerzel S, Hoss K, Hoersch G, Zemlin C, Heckmann M, et al. IgA response in preterm neonates shows little evidence of antigen-driven selection. *J Immunol.* 2012;189(11):5449-5456. DOI: 10.4049/jimmunol.1103347
26. Bordon Y. Early life immunology: fetal DCs-born to be mild. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):465. DOI: 10.1038/nri.2017.79
27. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny. *Immunity.* 2017;21;46(3):350-363. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.03.009
28. Bordon Y. Microbiota: Baby bugs can't stop the thugs. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(18):467. DOI: 10.1038/nri.2017.83
29. Gómez-De-Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science.* 2016;351(6279):1296-1302. DOI: 10.1126/science.aad2571

30. Korpela K, Costea P, Coelho LP, Kandels-Lewis S, Willemssen G, Boomsma DI, et al. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome. *Genome Res.* 2018;28(4):561-568. DOI: 10.1101/gr.233940.117
31. Deweerdt S. How baby's first microbes could be crucial to future health? *Nature.* 2018;555:S18-S19. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-018-02480-6>
32. Von-Mutius E. The shape of the microbiome in early life. *Nat Med.* 2017;23(3):274-275. DOI: 10.1038/nm.4299
33. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):461-463. DOI: 10.1038/nri.2017.77
34. Demirjian A, Levy O. Safety and efficacy of neonatal vaccination. *Eur J Immunol.* 2009;39(1):36-46. DOI: 10.1002/eji.200838620
35. Marchant A, Sadarangani M, Garand M, Dauby N, Verhasselt V, Pereira L, et al. Maternal immunisation: collaborating with mother nature. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):e197-e208. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30229-3
36. Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. "Omics" in human colostrum and mature milk: looking to old data with new eyes. *Nutrients.* 2017;9(8):E843. DOI: 10.3390/nu9080843
37. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int.* 2017;66:515-522. DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.010
38. Jiang TT, Shao TY, Ang WXG, Kinder JM, Turner LH, Pham G, et al. Commensal fungi recapitulate the protective benefits of intestinal bacteria. *Cell Host Microbe.* 2017;22(6):809-816. DOI: 10.1016/j.chom.2017.10.013
39. Partida-Rodríguez O, Serrano-Vázquez A, Nieves-Ramírez M, Morán P, Rojas L, Portillo T, et al. Human intestinal microbiota: interaction between parasites and the host immune response. *Arch Med Res.* 2017;48(8):690-700. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.11.015
40. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392-400. DOI: 10.1038/nm.4517
41. Clavel T, Gomes-Neto JC, Lagkouravdos I, Ramer-Tait AE. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes. *Immunol Rev.* 2017;279(1):8-22. DOI: 10.1111/imr.12578
42. Salazar N, De-Los-Reyes-Gavilán CG. Insights into microbe–microbe interactions in human microbial ecosystems: strategies to be competitive. *Front Microbiol.* 2016;7:1508. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01508
43. Ferreira A, Crook N, Gasparrini AJ, Dantas G. Multiscale evolutionary dynamics of host-associated microbiomes. *Cell Press.* 2018;172(6):1216-1227. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.015
44. Van-Der-Lelle D, Taghavi S, Henry C, Gilbert JA. The microbiome as a source of new enterprises and job creation: considering clinical faecal and synthetic microbiome transplants and therapeutic regulation. *Microb Biotechnol.* 2017;10(1):4-5. DOI: 10.1111/1751-7915.12597
45. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev.* 2017;279(1):90-105. DOI: 10.1111/imr.12563
46. Relman DA. The human microbiome and the future practice of medicine. *JAMA.* 2015;314(11):1127-1128. DOI: 10.1001/jama.2015.10700
47. Cox M, Cookson W, Moffatt M. Sequencing the human microbiome in health and disease. *Hum Mol Genet.* 2013;22(R1):R88-R94. DOI: 10.1093/hmg/ddt398
48. Rintala A, Pietilä S, Munukka E, Eerola E, Pursiheimo J, Laiho A, et al. Gut microbiota analysis results are highly dependent on the 16S rRNA gene target region, whereas the impact of DNA extraction is minor. *J Biomol Tech.* 2017;28(1):19-30. DOI: 10.7171/jbt.17-2801-003
50. Brosius J, Palmer ML, Kennedy PJ, Noller HF. Complete nucleotide sequence of a 16S ribosomal RNA gene from *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75(10):4801-4805.
51. Roy-Chaudhuri R, Kirthi N, Culver GM. Appropriate maturation and folding of 16S rRNA during 30S subunit biogenesis are critical for translational fidelity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(10):4567-4572. DOI: 10.1073/pnas.0912305107

52. Maeda M, Shimada T, Ishihama A. Strength and regulation of seven rRNA promoters in *Escherichia coli*. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0144697. DOI: 10.1371/journal.pone.0144697
53. Bodilis J, Nsigue-Meilo S, Besaury L, Quillet L. Variable copy number, intra-genomic heterogeneities and lateral transfers of the 16S rRNA gene in *Pseudomonas*. *PLoS One*. 2012;7(4):e35647. DOI: 10.1371/journal.pone.0035647
54. Yang B, Wang Y, Qian PY. Sensitivity and correlation of hypervariable regions in 16S rRNA genes in phylogenetic analysis. *BMC Bioinformatics*. 2016;17:135. DOI: 10.1186/s12859-016-0992-y
55. Rusk N. Torrents of sequence. *Nature Methods*. 2011;8(44). DOI: 10.1038/nmeth.f.330
56. Pennisi E. Semiconductors inspire new sequencing technologies. *Science*. 2010;327(5970):1190. DOI: 10.1126/science.327.5970.1190
57. Sims D, Sudbery I, Ilott N, Heger A, Ponting CP. Sequencing depth and coverage: key considerations in genomic analyses. *Nat Rev Genet*. 2014;15(2):121-132. DOI: 10.1038/nrg3642
58. Duvallat C. Meta-analysis generates and prioritizes hypotheses for translational microbiome research. *Microbial Biotechnology*. 2018;11(2). DOI: 10.1111/1751-7915.13047
59. Bunker JJ, Flynn TM, Koval JC, Shaw DG, Meisel M, McDonald BD, et al. Innate and adaptive humoral responses coat distinct commensal bacteria with immunoglobulin A. *Immunity*. 2015;43(3):541-553. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.007
60. Pabst O, Cerovic V, Hornef M. Secretory IgA in the coordination of establishment and maintenance of the microbiota. *Trends Immunol*. 2016;37(5):287-296. DOI: 10.1016/j.it.2016.03.002
61. Pabst O. Correlation, consequence, and functionality in microbiome-immune interplay. *Immunol Rev*. 2017;279(1):4-7. DOI: 10.1111/imr.12584
62. Fadlallah J, El-Kafsi H, Sterlin D, Juste C, Parizot C, Dorgham K, et al. Microbial ecology perturbation in human IgA deficiency. *Sci Transl Med*. 2018;10(439):eaan1217. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan1217
63. Macpherson A, Yilmaz B. Antibodies that IgA ate our intestinal microbes. *Sci Immunol*. 2018;3(23):eaat4037. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat4037
64. Goverse G, Molenaar R, Macia L, Tan J, Erkelens M, Konijn T, et al. Diet-derived short chain fatty acids stimulate intestinal epithelial cells to induce mucosal tolerogenic dendritic cells. *J Immunol*. 2017;198(5):2172-2181. DOI: 10.4049/jimmunol.1600165
65. Agace WW, McCoy KD. Regionalized development and maintenance of the intestinal adaptive immune landscape. *Immunity*. 2017;46(4):532-548. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.004
66. Singh R, Kumar M, Mittal A, Mehta PK. Microbial metabolites in nutrition, healthcare and agriculture. *Biotech*. 2017;7(1):15. DOI: 10.1007/s13205-016-0586-4
67. Mohandas S, Vairappan B. Role of pregnane X-receptor in regulating bacterial translocation in chronic liver diseases. *World J Hepatol*. 2017;9(32):1210-1226. DOI: 10.4254/wjh.v9.i32.1210
68. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):662-671. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.005
69. McCoy K, Ronchi F, Geuking MB. Host-microbiota interactions and adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2017;279(1):63-69. DOI: 10.1111/imr.12575
70. Schmidt T, Raes J, Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation. *Cell*. 2018;172(6):1198-1215. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.044
71. Schubert K, Olde-Damink SWM, Von-Bergen M, Schaap F. Interactions between bile salts, gut microbiota, and hepatic innate immunity. *Immunol Rev*. 2017;279(1):23-35. DOI: 10.1111/imr.12579
72. Martinez K, Leone V, Chang E. Microbial metabolites in health and disease: navigating the unknown in search of function. *J Biol Chem*. 2017;292(21):8553-8559. DOI: 10.1074/jbc.R116.752899
73. Vaidyanathan B, Chaudhry A, William T, Angeletti D, Yen W, Wheatley A, et al. The aryl hydrocarbon receptor controls cell-fate decisions in B cells. *JEM*. 2016; Dec 3. DOI: 10.1084/jem.20160789

74. Lécuyer E, Rakotobe S, Lengliné-Garnier H, Lebreton C, Picard M, Juste C, et al. Segmented filamentous bacterium uses secondary and tertiary lymphoid tissues to induce gut IgA and specific T helper 17 cell responses. *Immunity*. 2014;40(4):608-620. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.009
75. Donaldson GP, Ladinsky MS, Yu KB, Sanders JG, Yoo BB, Chou WC, et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization. *Science*. 2018;360(6390):795-800. DOI: 10.1126/science.aag0926
76. Obermajer T, Lipoglavšek L, Tompa G, Treven P, Lorbeg PM, Rogelj I, et al. Colostrum of healthy Slovenian mothers: microbiota composition and bacteriocin gene prevalence. *PLoS One*. 2015;10(6):e0132201. DOI: 10.1371/journal.pone.0123324
77. Okai S, Usui F, Yokota S, Hori Y, Hasegawa M, Nakamura T, et al. High-affinity monoclonal IgA regulates gut microbiota and prevents colitis in mice. *Nat Microbiol*. 2016;1(9):16103. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.103
78. Palm NW, De-Zoete MR, Cullen T, Barry NA, Stefanowski J, Hao, L, et al. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2014;158(5):1000–1010. DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.006
79. Isolauri E, Kalliomäki M, Laitinen K, Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des*. 2008;14(14):1368-1375. DOI: 10.2174/138161208784480207
80. Diesner SC, Bermayr C, Pfizner B, Assmann V, Krishnamurthy D, Starkl P, et al. A distinct microbiota composition is associated with protection from food allergy in an oral mouse immunization model. *Clin Immunol*. 2016;173:10-18. DOI: 10.1016/j.clim.2016.10.009.
81. Park HJ, Lee SW, Hong S. Regulation of allergic immune responses by microbial metabolites. *Immune Netw*. 2018;18(1):e15. DOI: 10.4110/in.2018.18.e15
82. Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(1 Pt 1):67-73. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00907.x
83. Dzidic M, Abrahamsson TR, Artacho A, Björkstén B, Collado MC, Mira A, et al. Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1017-1025. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.047
84. Brandtzaeg, P. Secretory IgA: designed for anti-microbial defense. *Front Immunol*. 2013;4:222. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00222

UNAM: the importance of academic support for Allergy Clinic Immunology specialty

La importancia de la UNAM en el aval de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica

Germán Bazán-Miranda,¹ Víctor Olmedo,¹ Gerhard Heinze-Martin,¹ Aurora Sosa-Reyes,¹
Judith Torres-Carrillo,¹ Diana Aguirre²

Abstract

At the end of the 18th Century, the history of immunology began in Mexico, with Francisco Xavier Balmis, who initiated the process of vaccination against smallpox. By doing this, he established the bases for research and clinical practice in this field of medicine. Among the pioneers of immunology in Mexico stand out Eduardo Licega, Maximiliano Ruiz Castañeda and Mario Salazar Mallén. This last one founded the first allergy laboratory located in the Hospital General de Mexico, becoming the first one of its nature in the entire nation as well as being recognized by Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) as the first course of allergy. The Unique Plan of Medical Specializations (PUEM it's the acronym in Spanish) is a curricular plan organized in a functional conceptual construction, destined to conduct medical educational actions and designed by Faculty of Medicine UNAM, health institutes and the Mexican counsels of specialists; having as the main purpose that medical residents acquire knowledge, ability, skills, and ethical values to practice medicine with quality and efficiency. The specialty of Allergy and Clinic Immunology is part of PUEM since 1994 for adult patients and since 1998 in pediatrics. At the present it's being held in 8 different institutions of health conformed by six courses for adult patients and two for pediatric ones. The UNAM evaluates the quality of the specialty courses through diverse processes, all coordinated by the Postgraduate Department from the Faculty of Medicine, through the coordination of academic subcommittees who's also helped by the members of the Academic Subcommittees of Allergy and Clinic Immunology with the objective of guaranteeing quality in the formation of human resources.

Keywords: Allergy; Immunology; Unique Plan of Medical Specializations; Academic Subcommittee

Este artículo debe citarse como: Bazán-Miranda G, Olmedo V, Heinze-Martin G, Sosa-Reyes A, Torres-Carrillo J, Aguirre D. La importancia de la UNAM en el aval de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica. Rev. Alerg Mex. 2018;65(3):279-284

ORCID

Germán Bazán-Miranda, 0000-0002-6239-7459; Víctor Olmedo, 0000-0001-9201-2233;
Gerhard Heinze-Martin, 0000-0002-5448-8502; Aurora Sosa-Reyes, 0000-0003-1016-9136; Judith Torres-Carrillo, 0000-0001-8120-386X; Diana Aguirre, 0000-0001-9168-8426

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina,
División de Estudios de Posgrado, Ciudad de México, México
²Hospital Español de México, Ciudad de México, México

Correspondencia: Germán Bazán-Miranda. german10bazan@live.com.mx

Recibido: 2018-05-02
Aceptado: 2018-08-10
DOI: 10.29262/ram.v65i3.535



Resumen

A finales del siglo XVIII inició la historia de la inmunología en México, con Francisco Xavier Balmis, quien realizó el proceso de vacunación contra la viruela, con lo que sentó las bases para la investigación y la práctica clínica en este campo de la medicina. Entre los precursores de la inmunología en México destacan Eduardo Liceaga, Maximiliano Ruiz Castañeda y Mario Salazar Mallén. Este último fundó el primer laboratorio de alergia en México, en el Hospital General de México, y el primer curso de alergia con reconocimiento por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). El Programa Único de Especializaciones Médicas (PUEM) es un plan curricular organizado en una construcción conceptual funcional, destinado a encauzar las acciones educativas médicas, cuyo diseño estuvo a cargo de la Facultad de Medicina de la UNAM, las instituciones de salud y los consejos mexicanos de especialistas; su finalidad es que el médico residente adquiera los conocimientos, habilidades, destrezas y valores éticos para ejercer su práctica profesional con calidad y eficiencia. La especialidad de Alergia e Inmunología Clínica forma parte del PUEM desde 1994 en adultos y desde 1998 en pediatría. Actualmente, la especialidad se desarrolla en ocho instituciones de salud, con seis cursos para adultos y dos en pediatría. La UNAM evalúa la calidad de los cursos de especialización mediante diversos procesos, coordinados por la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, a través de la Coordinación de Subcomités Académicos y el apoyo de los integrantes del Subcomité Académico de Alergia e Inmunología Clínica, con el objetivo de garantizar la calidad de la formación de los recursos humanos.

Palabras clave: Alergia; Inmunología; Programa Único de Especializaciones Médicas; Subcomité académico

Abreviaturas y siglas

AEIC, Alergia e Inmunología Clínica

CIFRHS, Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud

ENARM, Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas

PNPC, Programa Nacional de Posgrados de Calidad

PUEM, Programa Único de Especializaciones Médicas

SNI, Sistema Nacional de Investigadores

UNAM, Universidad Nacional Autónoma de México

En México, el doctor Mario Salazar Mallén fundó en 1938 el primer laboratorio de Alergia en el Hospital General de México y el primer curso de Alergia e Inmunología Clínica (AEIC) con reconocimiento universitario, avalado por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).¹ Posteriormente, otros servicios de AEIC fueron creados como en el Hospital Infantil de México, el Instituto Nacional de Pediatría, el Hospital Juárez, el Centro Médico Nacional Siglo XXI, el Centro Médico Nacional La Raza, el Hospital López Mateos y el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, todos con el respectivo reconocimiento universitario.²

Los especialistas en alergia e inmunología clínica son expertos en el diagnóstico y tratamiento de

los trastornos del sistema inmunológico, tanto los causados por hipersensibilidad como por inmunodeficiencias o autoinmunidad. Para el ingreso a esta especialidad es necesario contar con una especialidad troncal como pediatría o al menos dos años de medicina interna.³

La Facultad de Medicina de la UNAM es la institución de mayor tradición e importancia de la enseñanza médica en México. De ella han egresado líderes de prestigio que la han convertido en un referente nacional y latinoamericano. Tiene más de 19 mil alumnos, 10 mil en cursos de especialidades médicas y es la única entidad de la UNAM que tiene mayor número de estudiantes de posgrado que de licenciatura.⁴

En México, los candidatos a especialidades médicas se seleccionan mediante el Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas (ENARM), regulado por la Norma oficial mexicana NOM-001-SSA3-2012. La sustentación de dicho examen se hace previo cumplimiento de las recomendaciones y propuestas de la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud (CIFRHS).

Una vez aprobado el examen, bajo criterios de selección de cada institución de salud se asigna una sede hospitalaria que cumpla con la infraestructura, equipamiento y plantilla de profesores necesarios, para que el médico residente pueda desarrollar la totalidad o la mayor parte de los programas operativos y académicos correspondientes.

La organización y el funcionamiento de las residencias médicas deben tener un convenio específico de colaboración entre la institución de salud y la educación superior que avale los conocimientos y en el que se especifiquen las obligaciones que ambas asumen; este convenio es vital porque todo el proceso se realiza fuera del campus universitario.

La Facultad de Medicina avala los estudios de 50 % de todos los residentes del país que cursan con alguna de las 78 especialidades y es una de las 10 universidades con más programas de especialización médica en el mundo; anualmente otorga 11 000 diplomas con dicho grado.⁵

El diseño curricular tiene como base el desarrollo de competencias profesionales, que deben considerar los avances en el aprendizaje, los cambios epidemiológicos, la atención del paciente y la globalización, entre otros.⁶

Nuestro reto es formar profesionales que tengan la capacidad presente y futura de realizar acciones de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los problemas de salud de la población, que se adapten a diversas circunstancias, avances de la investigación biomédica y cambios tecnológicos y tengan aprendizaje para la vida congruente con los valores de la profesión, siendo competentes para comunicarse con el paciente y actuar con ética y profesionalismo.

Los cursos de especialización están regidos desde 1994 por el Programa Único de Especialidades Médicas (PUEM), cuya fortaleza principal es su visión tridimensional del médico como clínico, investigador y docente.

Cuadro 1. Algunas funciones de la Subdivisión de Especialidades Médicas, División de Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM

Difundir los lineamientos, estrategias, normas y procedimientos establecidos por la Subdivisión a las instancias del Sector Salud, profesores y a alumnos y vigilar su cumplimiento.

Controlar y supervisar la elaboración de las plantillas de profesores que imparten cursos de especialización.

Impulsar la coordinación entre la autoridades de la Facultad de Medicina, docentes y alumnos para la instrumentación de estrategias que eleven la calidad de enseñanza-aprendizaje de los programas de especialización.

Convocar y coordinar las reuniones anuales de evaluación y planeación de los subcomités académicos y reuniones plenarias que se requieran.

Revisar y actualizar el documento normativo para la aceptación de nuevas sedes o cursos, así como supervisar las ya establecidas, ratificando su idoneidad.

Notificar al Consejo Interno de la incorporación o desincorporación de las sedes, de acuerdo con los dictámenes de los subcomités académicos de las especialidades.

Supervisar o aprobar la conformación e integración de los jurados para los exámenes finales de obtención de grado.

Vigilar y verificar el cumplimiento del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UNAM, el PUEM y de sus normas operativas, así como de los lineamientos que emitan los subcomités académicos.

Analizar y actualizar los criterios que norman los perfiles de las sedes, profesores y alumnos para el desarrollo de los programas.

Proponer ante el Consejo Técnico de la Facultad de Medicina los nombramientos del personal académico.

Coordinar e implantar acciones para la aplicación del examen de competencia académica

Elaborar y actualizar los planes y programas de estudio de los cursos de especialidades médicas.

Coordinar los esfuerzos tendientes a instrumentar la evaluación de los programas de formación de especialistas, con instituciones, docentes y alumnos.

Su actualización es regulada por los subcomités académicos y evaluada mediante el examen departamental anual, que en conjunto permiten la estrecha colaboración entre sedes académicas hospitalarias y la Facultad de Medicina, además de visitas frecuentes de supervisión que garantizan su cumplimiento y vigilan las condiciones y ambientes en los cuales se desarrollan los cursos, la actualización de docentes y residentes, en ambientes de respeto académico y desarrollo profesional adecuado.³

El PUEM de Alergia e Inmunología Clínica, tanto para pediatras como internistas, tiene como objetivo formar médicos especialistas competentes en los diversos campos disciplinarios del saber y el quehacer de la medicina, capaces de desarrollar una práctica profesional de alta calidad científica, con un profundo sentido humanista y vocación social de servicio, que integren las actividades de investigación y de educación a su trabajo experto de atención médica.^{3,7,3}

El objetivo de las sedes hospitalarias es la atención médica asistencial y el de la Facultad de Medicina, formar médicos especialistas de calidad; no existe, al menos para la UNAM, el concepto de hospital universitario, sino que sus estudiantes se encuentran distribuidos en múltiples sedes hospitalarias.

Por lo tanto, la Facultad de Medicina deberá fortalecer la vinculación con las instancias del Sistema Nacional de Salud para tener una mayor injerencia y participación en el fortalecimiento de los modelos de atención a la salud y en la solución de problemas referentes exclusivamente a la formación académica de los residentes (Cuadro 1).

Se trabaja en la capacitación de profesores basada en competencias —es fundamental la actualización continua de estos, ya que sus puestos son ratificados de forma anual y nombrados por el Consejo Técnico de la Facultad de Medicina, no por la sede hospitalaria—, la evaluación por portafolios y contar con la plantilla de médicos especialistas adecuada que garantice una tutoría de calidad para cumplir con la formación clínica, de investigación y docencia de los alumnos.^{3,6,8}

La Subdivisión de Especialidades Médicas de Posgrado de la UNAM tiene como objetivo coordinar las acciones para dar cumplimiento al PUEM, además de normar y propiciar la idoneidad de los cursos universitarios para la formación de especialistas de alto nivel académico en las diferentes ramas

de la ciencia médica. En el Cuadro 2 se describen algunas de sus funciones.⁶

La Sección de Vinculación de la UNAM tiene como objetivo establecer los mecanismos de unión interinstitucional con el sistema de salud, instituciones de educación, dependencias y asociaciones académicas, a fin de promover su incorporación al Sistema de Educación Continua de la Facultad en el área de la salud. En la Figura 1 se describen algunas de sus funciones.^{3,6}

La investigación en salud es otro aspecto que ha distinguido a la Facultad de Medicina. Una gran fortaleza es el porcentaje de académicos que pertenece al Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Un total de 286 académicos realizan actividades de investigación de tiempo completo, 196 (68 %) pertenecen al SNI, de los cuales 112 son nivel I, 35 nivel II y 26 nivel III.

Un logro sustancial es el reconocimiento por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, de las especialidades médicas dentro del Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC). El PNPC valora el cumplimiento de los estándares de pertinencia y calidad para desarrollar los conocimientos, las competencias o habilidades de los recursos humanos de alto nivel que requiere nuestra sociedad.

Inicialmente la evaluación del PNPC fue desarrollada para programas de doctorado y maestría

Cuadro 2. Funciones de la Sección de Vinculación, División de Posgrado Facultad de Medicina, UNAM

Identificar instrumentos, medios y programas para la vinculación, registro y sinergia de las actividades de educación continua en el área de la salud.

Proponer lineamientos criterios y políticas para la vinculación interinstitucional de la educación continua

Instrumentar acciones de coordinación con las secretarías y departamentos de la Facultad de Medicina, para el desarrollo del programa de educación continua, así como con otras instituciones, dependencias, organismos y asociaciones.

Establecer medios y métodos de comunicación y vinculación interinstitucional.

Participar en la elaboración y difusión de publicaciones educativas impresas y electrónicas para la educación continua.

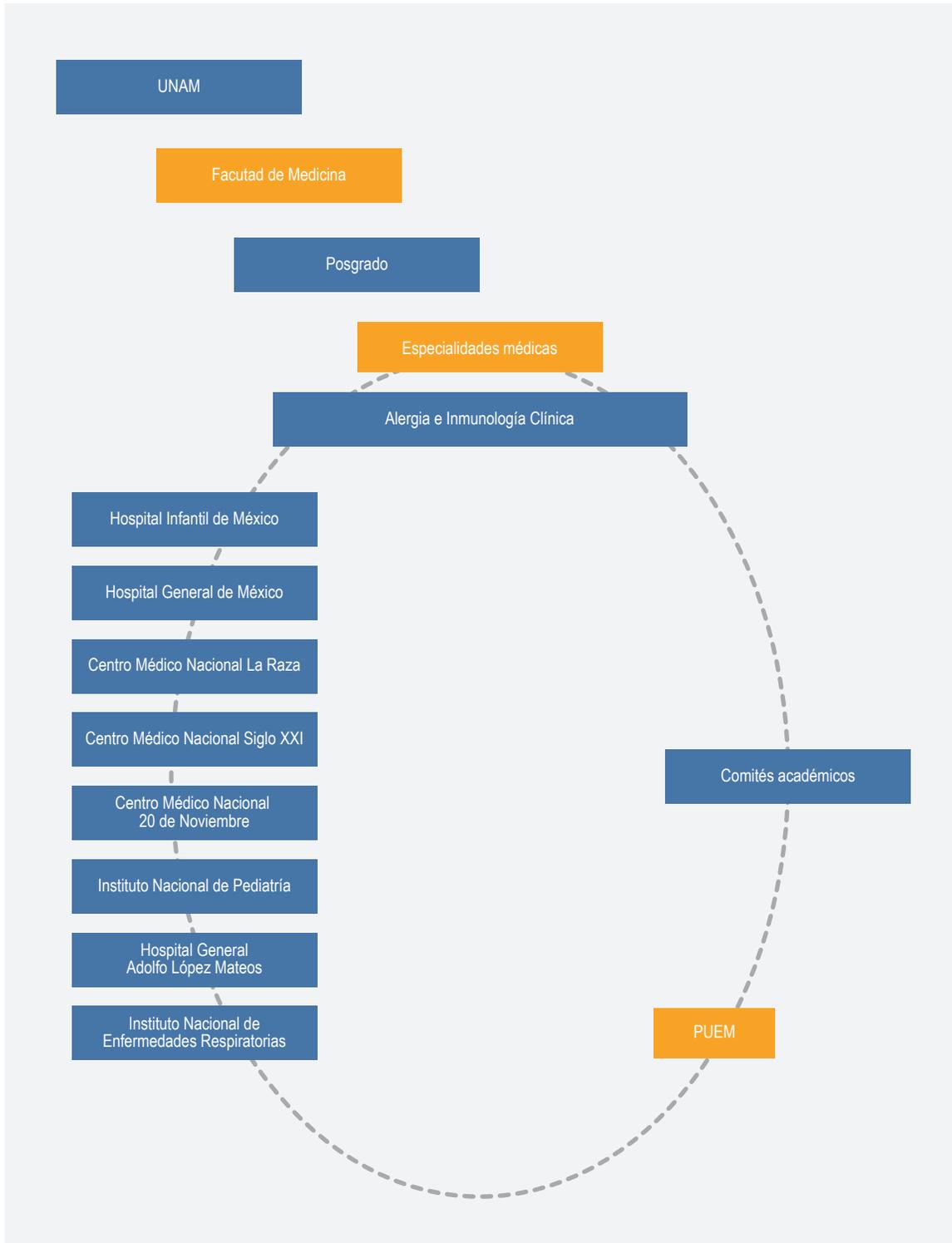


Figura 1. Esquema que representa la vinculación entre la UNAM y las sedes hospitalarias.

orientados a la investigación, enfoque que no es del todo aplicable a las especialidades médicas por su carácter académico, docente y asistencial, además de que las características propias de las especialidades médicas, los requisitos de ingreso, permanencia y egreso de los residentes son reglamentados por la Secretaría de Salud. Sin embargo, la inclusión de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica dentro de los cursos avalados por el PNPC es muy importante, pues favorecerá la movilidad nacional e internacional de sus alumnos y permitirá corroborar que los cursos estén alineados de acuerdo con las necesidades de atención médica en el país.

La UNAM ha demostrado su liderazgo en la educación médica del país y las unidades médicas sedes en las que se desarrollan los cursos de especialización de la Facultad de Medicina en el área de Alergia e Inmunología Clínica corresponden a

las instituciones de salud más importantes de México: el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, institutos nacionales de salud (como el de Enfermedades Respiratorias y el de Pediatría), el Hospital General de México y el Hospital Infantil de México. Las sedes son supervisadas por los subcomités académicos de posgrado a fin de constatar el cumplimiento cabal de los programas de estudios.

El grado de médico especialista que otorga la Facultad de Medicina es un requisito reconocido por la Secretaría de Educación Pública para obtener la cédula profesional que autoriza legalmente ejercer la especialidad en México y permite al egresado continuar su formación en nuevos estudios de especialización, maestría y doctorado, función con la que no cuentan las sedes hospitalarias.^{3,6,8}

Referencias

1. Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. [Sitio web]. ¿Qué es un alergólogo? [Consultado 2018 Feb 21]. Disponible en: <http://www.compedia.org.mx/alergologo.php>
2. Ramírez-Aragón DA. Historia del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia A. C. *Rev Alerg Mex.* 2015;62:1-7. Disponible en: <http://cmica.info/wp-content/uploads/2018/01/Alergia1small.compressed.pdf>
3. Universidad Nacional Autónoma de México. Programa Único de Especializaciones Médicas (PUEM) en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. México: Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado, Subdivisión de Especializaciones Médicas, Coordinación de Desarrollo Curricular; 2009.
4. División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. [Página web]. [Consultado 2017 Abr 07]. Disponible en: <http://www.fmposgrado.unam.mx/especialidades/que-est.html>
5. Base de datos de QS World UNIVERSITY Ranking 2019, Top Universities, [Consultado 2018 Abr 07]. Disponible en: <https://www.topuniversities.com/university-rankings/world-university-rankings/2019>
6. Base de datos de profesores, sedes, cursos y alumnos. Sistema Integral de la División de Estudios de Posgrado. Universidad Nacional Autónoma de México. [Consultado 2018 Abr 07]. Disponible en: <http://www.sidep.fmposgrado.unam.mx>
7. Universidad Nacional Autónoma de México. Programa Único de Especializaciones Médicas (PUEM) en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. México: Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado, Subdivisión de Especializaciones Médicas, Coordinación de Desarrollo Curricular; 2008.
8. Normas operativas del Plan Único de Especializaciones Médicas. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado; 2012.

Bayesian analysis. Basic and practical concepts for its interpretation and use

Análisis bayesiano. Conceptos básicos y prácticos para su interpretación y uso

Mario Enrique Rendón-Macías,¹ Alberto Riojas-Garza,² Daniela Contreras-Estrada,² José Darío Martínez-Ezquerro³

Abstract

Bayesian statistics is based on subjective probability. It works with evidence updating considering the knowledge acquired prior to an investigation, plus the evidence obtained thereof. Results' interpretation requires for the hypotheses to be tested to be specified and their *a priori* probability to be estimated before the study. Study evidence is measured with the Bayes factor (compatibility ratio of the data under the proposed hypotheses). The conjunction of hypotheses *a priori* probabilities with the Bayes factor allows calculating the *a posteriori* probability of each one of them. The hypothesis with the highest degree of certainty at its update is the one that is accepted for decision making. In this review, three examples of hypothesis to be tested are shown: difference of means, correlation and association.

Keywords: Bayes statistics; Bayesian analysis; Subjective probability

Este artículo debe citarse como: Rendón-Macías ME, Riojas-Garza A, Contreras-Estrada D, Martínez-Ezquerro JD. Análisis bayesiano. Conceptos básicos y prácticos para su interpretación y uso. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):285-298

ORCID

Mario Enrique Rendón-Macías, 0000-0001-7310-6656; Alberto Riojas-Garza, 0000-0002-8880-6484; Daniela Contreras-Estrada, 0000-0001-7907-5870; José Darío Martínez-Ezquerro, 0000-0002-2609-4207

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Ciudad de México, México

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

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Unidad de investigación en Genética Humana, Ciudad de México, México

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

Recibido: 2018-06-24

Aceptado: 2018-07-05

DOI: 10.29262/ram.v65i3.512



Resumen

La estadística bayesiana se basa en la probabilidad subjetiva, trabaja con la actualización de la evidencia considerando los conocimientos adquiridos previos a una investigación, más la evidencia obtenida con esta. La interpretación de los resultados requiere la especificación de las hipótesis por contrastar y su probabilidad *a priori* antes del estudio. La evidencia del estudio se mide con el factor Bayes (razón de la compatibilidad de los datos bajo las hipótesis propuestas). La conjunción de las probabilidades *a priori* de las hipótesis con el factor Bayes permite calcular la probabilidad *a posteriori* de cada una. La hipótesis con mayor grado de certidumbre en su actualización es la aceptada para la toma de la decisión. En esta revisión se muestran tres ejemplos de hipótesis por contrastar: diferencia de promedios, correlación y asociación.

Palabras clave: Estadística de Bayes; Análisis bayesiano; Probabilidad subjetiva

Abreviaturas y siglas

FB, factor Bayes

PSEHN, prueba significación estadística de la hipótesis nula

RM, razón de momios

Antecedentes

Aunque la estadística bayesiana surgió antes que la frecuentista (o clásica), hasta años recientes ha sido retomada como una herramienta más intuitiva en la inferencia estadística para la toma de decisiones en la validez de los resultados de una investigación.^{1,2,3} En esta revisión mostramos cómo trabaja la prueba de hipótesis bayesiana para respaldar cuál hipótesis (nula o alterna) es más creíble con base en la evidencia obtenida en un estudio. Se incluyen tres ejemplos de estudios simulados sobre diferencias de medias, correlación y asociación. En los tres ejemplos se muestra cómo interpretar el factor Bayes (FB) y la probabilidad posterior o *a posteriori* de la veracidad de las hipótesis actualizadas con la información de los resultados, así como el efecto de las expectativas previas (probabilidad *a priori*) en esta probabilidad posterior.

Inferencia estadística

En la investigación médica como en otros campos científicos, el objetivo de un estudio es probar hipótesis de relaciones, causales o no, entre fenómenos

de interés del universo mediante estudios con muestras de este.⁴ La inferencia surge de la extrapolación de los resultados en dicha muestra hacia la población no participante. Un ejemplo frecuente consiste en establecer si un nuevo medicamento es más eficaz sobre el estándar aceptado en la resolución de una dolencia o enfermedad. La evidencia para apoyar esta hipótesis consiste en resumir la información (datos obtenidos empíricamente) de los participantes tratados con una de las dos opciones consideradas. Si la evidencia apoya la mayor eficacia de uno, el investigador sugerirá su uso en otros pacientes no participantes (inferencia). Como puede esperarse, ningún estudio puede controlar todos los factores involucrados en la predicción exacta de los fenómenos biológicos, en consecuencia, los resultados deben ser presentados como estimadores basados en probabilidades y su extrapolación dependerá del cumplimiento de supuestos de selección y medición durante el estudio. La estadística es la ciencia que apoya a la investigación en estos propósitos.⁵

Desde el origen de la estadística, dos perspectivas o posturas surgieron para establecer estas

inferencias: la frecuentista y la bayesiana. Aunque la primera ha dominado en las ciencias, en años recientes y a consecuencia del uso inadecuado e interpretación del valor de p y de la prueba de significación estadística de la hipótesis nula (PSEHN), aunado a varias ventajas de la estadística bayesiana, la Asociación Americana de Estadísticas y otros grupos académicos han considerado retomar la segunda.^{6,7,8,9}

Para entender cómo se genera la inferencia estadística en estos dos postulados es importante aclarar la forma de conceptualizar la probabilidad en cada uno. Para la frecuentista o clásica, la probabilidad se establece como una frecuencia de eventos esperados sobre un número de repeticiones de un procedimiento (por ejemplo, 0.5 o 50 % de las veces);⁵ mientras para la bayesiana, la probabilidad es un grado de creencia de la realidad, es decir, el nivel de certidumbre (0.5 o 50 % de certeza hacia algo).^{8,10,11} Estas dos visiones son importantes porque en las pruebas de hipótesis, en la primera se asume que la realidad desconocida tiene un comportamiento estable (parámetro), el cual puede ser determinado por la repetición de estudios con muestras iguales de esta. En la segunda, la probabilidad del parámetro desconocido se construye con los conocimientos adquiridos previos a un estudio, junto con la evidencia obtenida después de este. La nueva información modifica o no nuestra confianza o certeza sobre estos conocimientos *a priori*.^{2,12}

Pruebas de hipótesis

Una hipótesis es una conjetura sobre la realidad. En general se presenta como una predicción alcanzable con base en los argumentos teóricos disponibles antes de realizar una investigación, sin eliminar la posibilidad de la intuición.^{4,11} Cuando nos referimos a hipótesis estadísticas, estas son las que pueden ser probadas por métodos matemáticos, en particular los probabilísticos. Aunque en una investigación clínica se pueden contrastar más de dos hipótesis estadísticas, lo habitual es considerar solo dos: una hipótesis de nulidad y una alterna. La hipótesis de nulidad se refiere a una conjetura donde se predice que no hay diferencia o asociación entre las variables analizadas; por el contrario, la hipótesis alterna predice la existencia de una diferencia o asociación. La manera de contrastar estas hipótesis depende del tipo de estadística utilizada.

Contrastación por el método frecuentista

Para la estadística frecuentista únicamente se desafía la hipótesis nula, marcada como H_0 . Para ello, los frecuentistas desarrollaron modelos de distribución al azar bajo el supuesto de una hipótesis nula cierta. Esta distribución centraliza su mayor probabilidad hacia el valor nulo. Para determinar cuán compatible es un estimado observado en un estudio con este valor nulo, Fisher¹³ creó el valor de p . Este valor define la probabilidad de observar un dato resumido y sus valores más extremos en un modelo matemático especificado sobre la hipótesis nula. Entre más pequeña es esta probabilidad del dato, menos compatible será con el nulo y hará deducir que algo influye en este resultado tan extremo. Sin embargo, hasta las aportaciones de Neyman y Pearson no había manera de negar que este dato fuera una variación de la distribución del valor nulo.¹⁴ Por ello, ambos crearon la PSEHN. Propusieron que la hipótesis nula podría ser rechazada si el valor de p fuera menor al riesgo de cometer un error tipo I, fijado en 5 % o 0.05 (también expresado como $p < 0.05$). Este error implica rechazar la hipótesis nula (no asociación o no diferencia) y optar por la única alternativa de diferencia o asociación (señalada como H_A) cuando en realidad la nula es cierta.^{9,15} Como se puede inferir, la perspectiva frecuentista no pretende dar evidencia de la hipótesis nula (esta se asume como cierta) y mucho menos apoyar la alterna si se rechaza. Un error frecuente en la interpretación es asumir que el valor de p es la probabilidad del azar en los resultados, o bien, decir que es la probabilidad de certeza de la hipótesis nula.^{9,15} La prueba de hipótesis frecuentista solo indica la compatibilidad del estimado con la distribución de la hipótesis nula y asume que si el estudio se repitiera infinitas veces y mantuviera los valores extremos, pensaríamos que factores ajenos al modelo están causando esta rareza. Dichos factores pudieran ser los de interés al investigar.

Contrastación por el método bayesiano

Para contrastar hipótesis desde esta perspectiva, es importante que los investigadores especifiquen claramente estas antes de realizar sus estudios. En muchas ocasiones solo dos hipótesis son formuladas: una de no diferencia o no asociación, anotada como H_0 , y otra como el evento contrario, señalada como H_1 (para no confundirla con la alterna frecuentista). Sin embargo, una ventaja de este modelo es la posibilidad de con-

trastar más de una hipótesis.^{10,12,16,17} Una vez establecidas las hipótesis, asegurándose de ser mutuamente excluyentes y exhaustivas para las explicaciones plausibles, se determina su probabilidad bayesiana *a priori* (nivel de credibilidad). Esta probabilidad puede ser expresada como una razón (momios preresultados o momios *a priori*):

$$P(H_1)/P(H_0)$$

Donde:

$P(H_1)$ = Probabilidad de veracidad de la hipótesis de diferencia o asociación.

$P(H_0)$ = Probabilidad de no diferencia o no asociación.

Esta razón refleja los momios a favor o en contra de cada hipótesis antes de iniciar el estudio. Un momio de 1 equivale a igualdad de posibilidades, > 1 a favor de la H_1 y < 1 a favor de la H_0 . Con los datos colectados en la investigación, se establece la $p(H_1|\text{datos})$ o la compatibilidad de la hipótesis 1 con base en los datos obtenidos y la $p(H_0|\text{datos})$ o compatibilidad de la hipótesis 0 con estos mismos datos.^{8,12} La razón de estas dos probabilidades es la fuerza de la evidencia de un estudio y es conocida como FB,^{18,19} que puede ser informado como FB_{10} para referirse a la comparación entre H_1/H_0 o como FB_{01} para la relación inversa: H_0/H_1 . De esta forma, un $FB_{10} = 6$ se interpretaría como la existencia de seis veces más compatibilidad de los datos con la H_1 contra la H_0 , y una $FB_{01} = 5$ como cinco veces más compatibilidad de los datos con la H_0 en comparación con la H_1 . El FB, por tanto, es un valor por reportar en un estudio donde se utiliza la estadística bayesiana.^{2,12,16,20}

Otra ventaja de esta perspectiva es que la credibilidad final hacia una hipótesis depende también de nuestros conocimientos o expectativas antes de realizar un estudio, por ello, la necesidad de especificación previa.^{17,21} Es lógico pensar que si la evidencia *a priori* ha sido muy sólida en su teoría o secundaria a observaciones empíricas, los nuevos datos aportarán poco a la credibilidad final, pero si estas han sido muy pocas o mínimamente fundadas, aún con un FB tan grande (fuerza de la evidencia) como para aumentar o disminuir sustancialmente la credibilidad, es posible que no sea suficiente para cambiar la decisión en contra de la hipótesis

que inicialmente se consideró. En esta postura es fundamental calcular la probabilidad *a posteriori* como la credibilidad actualizada, es decir, la credibilidad que se obtiene tras la conjunción del nivel *a priori* más la evidencia obtenida del estudio.¹²

Análisis e interpretación

Para ejemplificar cómo se analizaría e informaría un análisis bayesiano contra uno frecuentista se presentan tres escenarios de investigación. Existen más posibilidades, por lo que lectores interesados en profundizar sobre el tema deberán revisar obras clásicas.^{1,3}

Escenario 1

En un estudio se desea conocer la eficacia de dos antihistamínicos (R o C) para controlar el grado de hinchazón cutánea (área) medida en milímetros cuadrados. Los autores determinaron el nivel la reducción al finalizar los tratamientos como el área final menos la inicial. Por el método frecuentista, la hipótesis nula a contrastar puede ser de dos tipos: los promedios de las diferencias en el tamaño de la hinchazón después de los tratamientos son iguales (hipótesis de dos colas) o esta es mayor o igual con el tratamiento R con respecto al C (una cola), de tal forma que tendremos la siguiente información:

- *Tratamiento R*: 40 participantes, promedio de la reducción -9.7 mm^2 , desviación típica de la reducción 1.8, error típico de la reducción 0.29.
- *Tratamiento C*: 40 participantes, promedio de la reducción -8.2 mm^2 , desviación típica de la reducción 2.3, error típico de la reducción 0.36.

Análisis frecuentista de un contraste de medias

Hubo una reducción 0.72 mm mayor con el tratamiento R en comparación con el C y esta diferencia equivale a 3.19 desviaciones del estadístico t (medida de resumen de la diferencia considerando las variancias conjuntas) (Cuadro 1). Como esta desviación es muy extrema al valor nulo de 0 (media del valor nulo), la probabilidad de encontrarla en este modelo teórico es de 0.2 % de las veces ($p = 0.002$). Si se considera el criterio de la PSEHN, el valor rebasa el umbral de rechazo de $p < 0.05$, por lo tanto, rechazamos la hipótesis nula y decidimos considerar la alterna de diferencia.⁵ Sin embargo, lo único que podemos concluir es lo raro de este resultado

bajo la hipótesis nula. Dado que el modelo frecuentista se basa en que la repetitividad de un resultado en muestras independientes se aproximará al valor real (paramétrico desconocido), una estrategia ha sido calcular los intervalos de confianza a 95 %, ^{22,23} Con este cálculo se podría concluir que en 95 % de intervalos calculados de forma independiente y con la misma cantidad de pacientes, la media de la diferencia estaría entre una reducción de 0.29 y 1.2 mm más con el tratamiento R comparado con el C. Como la diferencia siempre es a favor del tratamiento R, tenemos más confianza en decidir su uso. Sin embargo, el impacto del tratamiento (la diferencia esperada) puede tomar cualquier valor del intervalo referido, por eso se dice que entre más pequeño sea, habrá mayor precisión. Un problema es que rara vez se repiten estudios para comprobar estos supuestos.⁷

Análisis bayesiano de un contraste de medias

En el análisis bayesiano (Cuadro 2) lo que se contrasta es la credibilidad, también conocida como verosimilitud, de las hipótesis planteadas una vez actualizada la información con los resultados de un estudio.^{20,21} Como se comentó, aquí sí importa la estimación de nuestras creencias antes de un estudio y los resultados se analizarán con tres supuestos. El primero es con una probabilidad previa no informativa, es decir, los autores no tienen claro si la hipótesis de asociación o diferencia es más plausible que la de no asociación o no diferencia. El segundo es cuando los autores son optimistas a favor de la hipótesis de asociación o diferencia (probabilidad > 50 %) por evidencia previa o alguna teoría a favor. La tercera, cuando se tiene una expectativa pesimista donde se apuesta más a la no

asociación o no diferencia (> 50 %), también por evidencias previas o teorías contrarias.

Para cada ejemplo se considerará, igual que en la frecuentista, la posibilidad de una hipótesis nula (H_0) bilateral de no diferencia y otra donde la H_0 defiende un tratamiento como igual o mejor que el otro.

En un estudio real, los autores deben señalar las probabilidades *a priori* y sus hipótesis de análisis y reportar solo estas. Aquí realizamos todas para fines explicativos.

Para la primera opción de una probabilidad previa no informativa (Cuadro 2, A) o ambas igualmente plausibles (50 % cada una), la evidencia del estudio dio un FB_{10} de 17.8 (Cuadro 2, A.1). Es decir, los datos son 17.8 veces más compatibles con la hipótesis de diferencia (H_1) que con la de no diferencia (H_0). Si se utilizara el FB_{01} diríamos que los datos son 0.05 veces más compatibles con la H_0 que con la H_1 (misma conclusión). Aunque no existe un nivel de corte del FB_{10} para determinar alta evidencia, en general niveles arriba de 5 ya son muy informativos.^{18,19} Más importante, el análisis muestra que con la evidencia observada en el estudio y considerando creencias *a priori* neutras, la probabilidad actualizada es de 98.3 % a favor de un efecto diferencial entre los tratamientos contra 1.7 % a favor de ser iguales. También este análisis permite determinar el estimado más probable de la diferencia (0.64 mm menos) y su posible variación. Este intervalo se conoce como intervalo de credibilidad a 95 %, ^{11,24} el cual a diferencia del intervalo de confianza sí expresa un valor posible del parámetro. Por tanto, la inferencia es directa y no indirecta como intervalos posibles.^{6,7,20,25}

Por otro lado, si la hipótesis 1 hubiera sido unilateral a favor del tratamiento A (Cuadro 2, A.1), los datos muestran un FB_{10} más grande (35.5) que el

Cuadro 1. Contrastación de hipótesis de diferencia de medias por el método frecuentista			
Hipótesis estadística	Valor de t (grados de libertad)	p	Diferencia de reducción (intervalo de confianza a 95 %)
Bilateral			
$H_N: \bar{X}_R = \bar{X}_C$ (tratamiento R = C)	Prueba dos colas 3.219 (78 gl)	0.002	0.72 (0.26 a 1.2)
$H_A: \bar{X}_R \neq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≠ C)			
Unilateral			
$H_N: \bar{X}_R \geq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≥ C)		< 0.001	Tratamiento R reduce 0.27 (0.59 a ∞)
$H_A: \bar{X}_R < \bar{X}_C$ (tratamiento R < C)			
H_N = hipótesis nula, H_A = hipótesis alterna			

Cuadro 2. Contrastación de hipótesis de diferencia de medias por el método bayesiano

Hipótesis estadística	Factor Bayes	Probabilidad posterior (%)	Mediana de diferencia (IC a 95 %)
A. Probabilidad <i>a priori</i> no informativa			
Bilateral A.1			
$H_0: \bar{X}_R = \bar{X}_C$ (tratamiento R = C)	FB ₀₁ 0.05:1	1.7	0.64 (0.21 a 1.09)
$H_1: \bar{X}_R \neq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≠ C)	FB ₁₀ 17.8:1	98.3	
Unilateral A.2			
$H_0: \bar{X}_R \leq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≤ C)	FB ₀₁ 0.02:1	2.8	0.65 (0.23 a 1.1)
$H_1: \bar{X}_R > \bar{X}_C$ (tratamiento R > C)	FB ₁₀ 35.5:1	97.2	
Unilateral A.3			
$H_0: \bar{X}_R \geq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≥ C)	FB ₀₁ 16.6:1	94.4	-0.08 (-0.09 a -0.008)
$H_1: \bar{X}_R < \bar{X}_C$ (tratamiento R < C)	FB ₁₀ 0.06:1		
B. Probabilidad <i>a priori</i> informativa optimista (diferencia a favor tratamiento A de promedio 1 ± 0.2)			
Bilateral B.1			
$H_0: \bar{X}_R = \bar{X}_C$ (tratamiento R = C)	FB ₀₁ 0.01:1	1.5	0.88 (0.58 a 1.17)
$H_1: \bar{X}_R \neq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≠ C)	FB ₁₀ 66.7:1	98.5	
Unilateral B.2			
$H_0: \bar{X}_R \leq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≤ C)	FB ₀₁ 0.01:1	1.0	0.88 (0.59 a 1.16)
$H_1: \bar{X}_R > \bar{X}_C$ (tratamiento R > C)	BF ₁₀ 68:1	99.0	
Unilateral B.3			
$H_0: \bar{X}_R \geq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≥ C)	FB ₀₁ 1.53:1	60.7	-0.017 (-0.09 a -0.001)
$H_1: \bar{X}_R < \bar{X}_C$ (tratamiento R < C)	FB ₁₀ 0.65:1	39.3	
C. Probabilidad <i>a priori</i> informativa pesimista (diferencia a favor tratamiento B de promedio 1 ± 0.2)			
Bilateral C.1			
$H_0: \bar{X}_R = \bar{X}_C$ (tratamiento R = C)	FB ₀₁ 80052:1	99.99	-0.26 (0.56 a 0.03)
$H_1: \bar{X}_R \neq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≠ C)	FB ₁₀ 0.00:1	0.001	
Unilateral C.2			
$H_0: \bar{X}_R \leq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≤ C)	FB ₀₁ 0.54:1	35.1	0.04 (0.002 a 0.204)
$H_1: \bar{X}_R > \bar{X}_C$ (tratamiento R > C)	FB ₁₀ 1.83:1	64.9	
Unilateral C.3			
$H_0: \bar{X}_R \geq \bar{X}_C$ (tratamiento R ≥ C)	FB ₀₁ 83572:1	99.99	-0.27 (-0.56 a -0.033)
$H_1: \bar{X}_R < \bar{X}_C$ (tratamiento R < C)	FB ₁₀ 0.0001:1	0.001	

IC = Intervalo de credibilidad

bilateral. Esto traduce una mayor congruencia a la diferencia esperada. Como se observa, la mediana de la diferencia y la probabilidad posterior de apoyo a la H_1 no cambian sustancialmente. Contrariamente, si la hipótesis 1 hubiera apoyado el tratamiento C (Cuadro 2, A.3), la FB_{10} sería a favor de la hipótesis la nula (0.06, o FB_{01} de 16.6) y la credibilidad a favor de la hipótesis de mayor eficiencia con el tratamiento C bajaría de una inicial de 50 a 5.6 %.

Como revisamos, en ocasiones los investigadores tienen argumentos para apoyar una mayor eficacia del tratamiento R comparado con el C desde antes del estudio. Esta información optimista haría pensar en una reducción promedio mayor a 1 mm de este grupo sobre el otro e implicaría considerar una probabilidad *a priori* de esta hipótesis arriba de 50 %. Bajo esta premisa, la evidencia del estudio generará modificaciones en las conclusiones (Cuadro 2). En una hipótesis bilateral (Cuadro 2, B1), el FB_{10} fue de 66.7 o muy compatible con la H_1 (son diferentes) y no con la H_0 . Esta fuerte evidencia en conjunto con la información previa actualiza nuestra confianza en 98.5 % de certidumbre al afirmar que son diferentes. Si se hubiera formulado una hipótesis unilateral a favor del tratamiento R (Cuadro 2, B.2), nuevamente el FB_{10} indica datos más compatibles con la hipótesis de superioridad de R contra la de igual o menor a C. Asimismo, apoyaría más nuestra creencia, hasta 99 % de credibilidad a favor del tratamiento R.

Es de notar que el estimado de la diferencia se hace mayor (0.88 mm) al considerarse el margen propuesto *a priori*. Por otro lado, en el supuesto de que los autores aún con evidencia a favor de R hubieran apostado más a un efecto superior con el tratamiento C (Cuadro 2, B.3), el FB_{01} seguiría apoyando más la hipótesis de efecto igual o mayor de R (hipótesis 0, con FB_{01} de 1.53); su credibilidad dirigida a mayor eficiencia de C no subiría sino hasta 39.3 %. En este contraste, los datos actualizados apoyarían 60.7 % de credibilidad de que el tratamiento R es al menos igual si no es que superior al C.

En el mismo Cuadro 2 (C) se presentan el análisis en la situación donde se tiene baja confianza en la superioridad del tratamiento R (previo pesimista). En el contraste de una hipótesis bilateral, el BF_{01} es muy elevado apoyando la hipótesis de efectos no diferentes entre los tratamientos, con una certeza de esta hipótesis muy cercana a 100 %.

El estimado en la prueba bilateral (diferencia de medias) muestra una mediana negativa, pero con un intervalo de credibilidad de valores tanto a favor del tratamiento C como del tratamiento R, es decir, no son estadísticamente diferentes. En el análisis unilateral a favor del tratamiento R (Cuadro 2, C.2), el FB_{10} fue de 1.83, dada la existencia de evidencia de datos más compatibles con esta hipótesis de superioridad sobre la de igualdad o inferioridad a C. Aunque en este ejemplo los autores tenían una probabilidad *a priori* a favor de C, con los datos su probabilidad se actualizaría aumentando de una inicial menor a 50 % a una en favor de R de 64.9 % (probabilidad *a posteriori*).

En el contraste a favor del tratamiento C, con una probabilidad *a priori* de una mayor eficiencia de este sobre el R (Cuadro 2, C.3), observamos que los datos son prácticamente nada compatibles con esta hipótesis ($FB_{10} = 0.001$), sino altamente compatibles con la superioridad o al menos igualdad con el tratamiento R ($FB_{01} = 83572$). Aun con evidencia previa y con los datos del estudio, la probabilidad o creencia en que C sea más efectivo a R es de 0.001 %.

En conclusión, con la estadística bayesiana podemos aseverar en este estudio que, sin evidencia previa informativa, el tratamiento R tiene 98.3 % de credibilidad de ser diferente o 97.2 % de ser superior a C; mientras C solo tiene 5.6 % de superioridad en comparación con R. Con evidencia *a priori* de mayor eficiencia de R sobre C, una certeza de 98.5 % de no ser igual a C, 99 % de ser superior si apostáramos a R y 60.7 % de superioridad o igual a C (si apostáramos a este tratamiento). Finalmente, en una situación de alta creencia *a priori* de una eficacia superior con el tratamiento C, los resultados llevarían a dudar de ello, apoyando con 99.9 % de certeza la probabilidad de igualdad. En una hipótesis a favor del tratamiento R, su credibilidad subiría a 35.1 % y con una hipótesis a favor del tratamiento C tendría una credibilidad de 0.001 %.

Escenario 2

En un estudio se desea saber si existe correlación entre las semanas de edad gestacional de neonatos pretérmino con los valores de eosinófilos en su sangre periférica. Los resultados son los siguientes:

- *Semanas de edad gestacional*: 130 sujetos, promedio 33, desviación típica 1.9, error típico 0.21.

- *Eosinófilos*: 130 sujetos, promedio 2.28 %, desviación típica 2.3, error típico 0.19.

Análisis frecuentista de una correlación

Los resultados del Cuadro 3 muestran un estadístico de Pearson de $r = 0.10$, el cual se interpreta como una correlación baja, donde solo 3.16 % de la variabilidad de los eosinófilos puede estar relacionada con la edad gestacional. Nuevamente para la estadística frecuentista solo se analiza la hipótesis nula (H_N), donde se afirma ausencia de correlación o $r = 0$. Una gran repetición de estudios iguales en $N = 130$ tendrían un promedio de r cercanos a 0.10 y pocas veces con un valor de 0. En este estudio dicha probabilidad es hasta de 25 % (valor de p); como es mayor al valor crítico de 5 %, la PSEHN indicaría que no podemos rechazar la hipótesis. Otra forma de expresarlo es una posibilidad de 25 % de cometer un error tipo I (rechazar la hipótesis nula cuando es cierta). Bajo esta perspectiva en realidad nunca se rechaza la hipótesis nula, solo se afirma la probabilidad del estimado en esta distribución.^{9,11} Para dar más información sobre esta correlación, el intervalo de confianza a 95 % indica que existe la posibilidad de encontrar en 95 de 100 estudios semejantes en N , intervalos de valores de R entre -0.07 y 0.26 . Como se incluye el valor 0, no hay confianza en aseverar una correlación.

Por otro lado, una hipótesis de correlación pudiera ser unilateral al aseverar relaciones positivas o negativas contra su ausencia o dirección contraria. En el Cuadro 3 se muestra que ante una hipótesis nula de ausencia de correlación positiva, nuevamente la p es superior a 0.05. Por la PSEHN no se debe

rechazar esta hipótesis, porque tendríamos una posibilidad de 12.8 % de cometer un error tipo I. Si la propuesta era una hipótesis nula de ausencia de correlación negativa, la probabilidad de cometer el error I al rechazarla sería mayor de 87.2 %.

Análisis bayesiano de una correlación

En este análisis, el valor de r de Pearson no cambia dado que es calculado igual que el frecuentista.^{1,2} La diferencia estriba en la forma de contrastar las hipótesis. Una vez más es necesario que estas sean establecidas antes del estudio. En el Cuadro 4 se muestran los resultados considerando el tipo de hipótesis y la probabilidad o credibilidad *a priori* de la correlación establecida por los investigadores antes de realizar el estudio. Para una evidencia no informativa previa con una hipótesis bidireccional (Cuadro 4, A.1), las dos hipótesis a considerar son $H_0 =$ no hay correlación o r es igual a 0, contra $H_1 =$ hay correlación o r es diferente a 0. El FB_{01} al ser de 4.8 traduce casi cinco veces más compatibles los datos con la H_0 que con la H_1 , apoyando a la H_0 .

De esta manera, con la evidencia del estudio y en un marco de falta de información previa, donde ambas hipótesis son igualmente posibles, la probabilidad actualizada es de 82.7 % a favor de la no encontrado es el más posible dentro de los 95 % creíbles. Por eso, aunque en el intervalo r pudiera ir desde un valor negativo a uno positivo, el más posible es 0.10. Esta información es valiosa porque permite hacer conjeturas aun sin la significación estadística. En la perspectiva frecuentista, el valor de r puede ser cualquiera en el intervalo de confianza con la misma probabilidad.^{7,9}

Cuadro 3. Contrastación de hipótesis de correlación por el método frecuentista

Hipótesis estadística	Prueba estadística r de Pearson	p	Intervalo de confianza a 95 %
Correlación			
H_N : $R = 0$ (no correlación)	0.10	0.25	-0.07 a 0.26
H_A : $R \neq 0$ (hay correlación)			
Unilateral positiva			
H_N : $R \leq 0$ (no hay o es negativa)	0.10	0.128	-0.04 a 1.00
H_A : $R > 0$ (es positiva)			
Unilateral negativa			
H_N : $R \geq 0$ (no hay o es positiva)	0.10	0.872	-1.00 a 0.24
H_A : $R < 0$ (es negativa)			
H_N = hipótesis nula, H_A = hipótesis alterna			

Siguiendo con una probabilidad *a priori* no informativa, pero ahora si las hipótesis fueran unilaterales, con opciones hacia una positiva o negativa contra su ausencia o en dirección contraria (Cuadro 4, A.2 y A.3), los resultados serían los siguientes: para una hipótesis a favor de una correlación positiva esta tiene un FB_{10} es de 0.36, es decir, con datos más compatibles con la hipótesis contraria; después del estudio, la certeza de esta hipótesis es de 26 %. Para la propuesta inversa de una correlación negativa, el FB_{10} es de 0.5, nuevamente hay datos más compatibles con no correlación o posiblemente positiva. La plausibilidad de que la hipótesis de correlación negativa sea cierta es de 5.1 %.

Ahora bien, en el supuesto de disponer de evidencia previa a favor de una correlación positiva, porque teóricamente sería congruente con los conocimientos existentes o existen estudios anteriores que así lo sugieran, uno puede ver en la sección B del Cuadro 4 cómo bajó la evidencia en el estudio de la no correlación ($FB_{01} = 3.1$), por tanto, la probabilidad *a posteriori* actualizada de esta hipótesis ahora es de 76.2 %. Es evidente que aún no hay suficiente evidencia como para cambiar la conclusión a que existe correlación ($H_1 = 23.8$ %). Si se hubiera apostado por una correlación positiva, la credibilidad en esta hipótesis sería de 35.7 % (Cuadro 4, B.2), sin embargo, nuevamente los datos no dan suficiente evidencia para apoyarla. Pero como se observa para la posibilidad contraria de una correlación negativa (Cuadro 4, B.3), la hipótesis a favor de esta después de recolectados los datos es de 7.5 % (probabilidad *a posteriori*). Por tanto, aun con altas posibilidades iniciales de la existencia de una correlación, en congruencia con los datos obtenidos del estudio no hay suficiente evidencia para creer la posibilidad de una correlación de ningún tipo (positiva o negativa); por el contrario, los datos apoyan una hipótesis de no correlación.

En la parte C del Cuadro 4 se analizan las evidencias con una probabilidad *a priori* de una correlación negativa. Bajo este supuesto, los datos nuevamente en un análisis bilateral son más compatibles con la no correlación ($FB_{01} = 7.5$ y probabilidad *a posteriori* de 88.2 %). Si se apostara a una correlación positiva, la evidencia disminuiría la plausibilidad de la hipótesis nula ($FB_{01} = 4.3$ y probabilidad *a posteriori* de 81.1 %), pero aún a favor de su aceptación. En una apuesta contraria a favor de una correlación negativa,

acorde con su postura inicial, los datos obtenidos del estudio van más en contra de esta conjetura ($FB_{10} = 0.03$, probabilidad *a posteriori* de 3.3 %).

Podemos concluir en este ejercicio que independientemente de la probabilidad *a priori* considerada, la evidencia de los datos en todo momento era más compatible con la falta de correlación, sin embargo, la dirección de las hipótesis (bilateral, positiva o negativa) aunada a la credibilidad previa al estudio sin cambiar el grado de confianza en la hipótesis nula (probabilidad *a posteriori*) al final del estudio.

Escenario 3

En un estudio de cohortes se desea saber el impacto en los niños preescolares de nadar en albercas cerradas cloradas con el desarrollo de dermatitis alérgica. Los resultados fueron los siguientes:

- *Si nadar en albercas cerradas cloradas:* desarrollaron dermatitis 35 niños (39.3 %), no desarrollaron dermatitis 54 (60.7 %), total 89.
- *No nadar en albercas cerradas cloradas:* desarrollaron dermatitis 31 (24.8 %), no desarrollaron dermatitis 94 (75.2 %), total 125.

Análisis frecuentista de una asociación

En el análisis frecuentista de una asociación, la fuerza de esta se obtiene principalmente calculando el riesgo relativo o la razón de momios (RM). Se afirma la ausencia de asociación cuando estos toman el valor de 1. Cuando es < 1 se habla de un efecto protector y cuando es > 1 de riesgo o daño. En el Cuadro 5 se muestra el análisis estadístico del comportamiento de los datos de este estudio. Bajo una hipótesis nula de probabilidades (frecuencias) iguales de dermatitis entre los niños nadadores en albercas cloradas contra los controles, se obtuvo chi cuadrado de 5.14 (medida de resumen entre las diferencias de las proporciones de ambos grupos). Este valor bajo una distribución teórica al azar se aleja del valor nulo de 0, por lo cual la probabilidad de encontrarlo en esta distribución teórica es de 2.3 % de las veces, es decir, en muy rara vez. Aplicando la PSEHN, este valor está más allá de 5 % del usualmente prefijado, por lo cual se rechazaría la hipótesis de no asociación y se tomaría una posible alternativa de alguna asociación.²⁶

Insistimos en que en realidad no se rechaza la H_{N_0} , está en el modelo, es cierta; en realidad se

Cuadro 4. Contrastación de hipótesis de correlación por el método frecuentista				
Hipótesis estadística	Prueba r de Pearson	FB	Probabilidad posterior (%)	IC a 95 %
A. Probabilidad previa (<i>a priori</i>) no informativa				
Correlación A.1				
$H_0: r = 0$ (no correlación)	0.10	$FB_{01} 4.8:1$	82.7	-0.07 a 0.26
$H_1: r \neq 0$ (no correlación)		$FB_{10} 0.21:1$	17.3	
Unilateral positiva A.2				
$H_0: r \leq 0$ (no hay o es negativa)	0.10	$FB_{01} 4.8:1$	82.7	-0.07 a 0.26
$H_1: r > 0$ (es positiva)		$FB_{10} 0.21:1$	17.3	
Unilateral negativa A.3				
$H_0: r \geq 0$ (no hay o es positiva)	0.10	$FB_{01} 18.5:1$	94.8	-0.001 a 0.13
$H_1: r < 0$ (es negativa)		$FB_{10} 0.5:1$	5.1	
B. Probabilidad previa (<i>a priori</i>) informativa correlación positiva esperada de $R = 0.50$				
Correlación B.1				
$H_0: r = 0$ (no correlación)	0.10	$FB_{01} 3.2:1$	76.2	-0.07 a 0.26
$H_1: r \neq 0$ (hay correlación)		$FB_{10} 0.31:1$	23.8	
Unilateral positiva B.2				
$H_0: r \leq 0$ (no hay o es negativa)	0.10	$FB_{01} 1.8:1$	64.3	-0.008 a 0.26
$H_1: r > 0$ (es positiva)		$FB_{10} 0.53:1$	35.7	
Unilateral negativa A.3				
$H_0: r \geq 0$ (no hay o es positiva)	0.10	$FB_{01} 12.4:1$	92.5	-0.0001 a 0.13
$H_1: r < 0$ (es negativa)		$FB_{10} 0.08:1$	7.5	
C. Probabilidad previa (<i>a priori</i>) informativa correlación negativa esperada de $R = -0.50$				
Correlación C.1				
$H_0: r = 0$ (no correlación)	0.10	$FB_{01} 7.5:1$	88.2	-0.07 a 0.26
$H_1: r \neq 0$ (hay correlación)		$FB_{10} 0.13:1$	11.8	
Unilateral positiva C.2				
$H_0: r \leq 0$ (no hay o es negativa)	0.10	$FB_{01} 4.3:1$	81.1	-0.008 a 0.26
$H_1: r > 0$ (es positiva)		$FB_{10} 0.32:1$	18.8	
Unilateral negativa C.3				
$H_0: r \geq 0$ (no hay o es positiva)	0.10	$FB_{01} 29.1:1$	96.1	-0.0001 a 0.13
$H_1: r < 0$ (es negativa)		$FB_{10} 0.03:1$	3.3	
IC = Intervalo de credibilidad				

Cuadro 5. Contrastación de hipótesis de asociación por el método frecuentista		
Hipótesis estadística	Chi cuadrado	p
Diferencias proporciones		
H_N : $p(A) = p(B)$ (No diferentes)	5.14 (1 gl)	0.023
H_A : $p(A) \neq p(B)$ (Diferentes)		
Intervalo de confianza a 95 %		
Razón de momios		
H_N : $R = 1$ (no asociación)	1.96	1.09 a 3.54
H_A : $R \neq 1$ (hay asociación)		
H_N = Hipótesis nula, H_A = Hipótesis alterna		

acepta que de repetirse el estudio muchas veces este valor aparecería en 2.3 % veces. Sin embargo, con esta prueba estadística no se apoya la probabilidad de certeza de la H_A de la existencia de una asociación. En el análisis del estimador, su intervalo de confianza a 95 % fue siempre superior a 1, lo cual informa que en 95 % de los intervalos calculados con muestras del mismo tamaño, el estimado estaría por arriba del valor 1, entre 1.09 y 3.54 y siempre cada número con la misma posibilidad de ser el valor paramétrico.^{9,27}

Análisis bayesiano de una asociación

Como se ha indicado, el análisis se puede realizar bajo las tres posibles premisas: una no informativa o sin compromiso para alguna hipótesis (no asociación contra asociación), otra con evidencia previa a favor de una posible asociación y otra en contra de cualquier asociación. Bajo la primera (Cuadro 6, A), los datos arrojaron un BF_{10} de 2, es decir, hay dos veces más compatibilidad de los datos con la hipótesis de asociación contra la de no asociación. Con la evidencia de una probabilidad *a priori* neutra (0.5 o 50 %) al final del estudio se tiene 80 % de certeza (probabilidad *a posteriori*) sobre la hipótesis de asociación.

Bajo el supuesto inicial del estudio sobre la alta posibilidad de una asociación de riesgo (> 1) (Cuadro 4, B), los resultados dan mayor apoyo a esta hipótesis. La FB_{10} subió a 3.9, casi cuatro veces más compatibilidad de los datos con la hipótesis de RM mayor a 1 contra ser de igual o menor a 1. La credibilidad de esta hipótesis *a posteriori* ahora es ahora de 80 %. Finalmente, para una postura inicial contraria, donde los autores pensaban más en que la exposición fuera protectora (Cuadro 4, C), la evidencia

de los datos fue menos compatible (H_0). El FB_{01} fue 22.5 veces más compatible con la no asociación o de riesgo (daño). La credibilidad en la hipótesis de protección es de solo 4.3 % (probabilidad *a posteriori*).

En cualquiera de los análisis se observa la alta posibilidad de concluir sobre el efecto de riesgo de la exposición. Este riesgo es bajo con un estimador más probable de 1.94; en esta perspectiva podemos aseverar que este valor tiene esa cualidad. Además, podemos decir que la variabilidad va de 1.08 a 3.53, con una credibilidad de 95 %. El impacto de este riesgo en la decisión clínica depende del umbral de significación para esta. Los lectores interesados en conocer cómo interpretar la significación clínica y la estadística pueden leer una revisión previa en esta revista.²⁸

Comentarios finales

Mediante los ejemplos anteriores hemos mostrado algunas ventajas de la estadística bayesiana sobre la frecuentista. La primera es que constituye un método más intuitivo para comprender cómo una investigación no modifica, aumenta o disminuye los conocimientos sobre un problema científico.^{8,29,30,31} La segunda es que permite incluir la información previa a un estudio en la evaluación y conclusiones del mismo, situación no tomada en cuenta en el análisis clásico o frecuentista.^{2,7} Tercero, el método frecuentista se basa en el supuesto de repetir los estudios varias veces, situación que nunca sucede. Por su parte, el bayesiano asume que un estudio puede brindar evidencia para apoyar o no las hipótesis; se enfoca en la confianza en nuestras observaciones.^{8,32} Cuarto, dado que el método bayesiano es inductivo y no deductivo, es factible llegar a conclusiones con menos ensayos o pacientes. Este problema es muy

Cuadro 6. Contrastación de hipótesis de asociación por el método bayesiano		
Razón de momios bayesiano	1.94	IC a 95 % = 1.08 a 3.52
	Factor de Bayes	Probabilidad posterior (%)
A. Previo no informativo		
H ₁ : RM ≠ 1 (hay asociación)	FB ₁₀ 2.0	66.8
H ₀ : RM = 1 (no asociación)	FB ₀₁ 0.4	31.2
B. Previo informativo a favor de una asociación de riesgo		
H ₁ : RM > 1 (hay asociación de daño)	FB ₁₀ 3.9	80
H ₀ : RM ≥ 1 (no asociación)	FB ₀₁ 0.2	20
C. Previo informativo a favor de una asociación de protección		
H ₀ : RM ≥ 1 (no asociación o protectora)	FB ₀₁ 22.5	95.7
H ₁ : RM < 1 (hay asociación)	FB ₁₀ 0.04	4.3

IC = Intervalo de credibilidad

frecuente en la investigación clínica de enfermedades con baja incidencia y prevalencia.¹

Una ventaja final es poder calcular los estimados (promedios, diferencias, riesgos, etcétera) con mayor precisión, dado que el valor calculado será el más probable. El intervalo de credibilidad traduce mejor nuestra expectativa de cuáles pudieran ser las variaciones del estimado buscado, pero siempre con la certeza sobre el obtenido como el más probable.

Una pregunta esperada es, ¿por qué con todas estas ventajas no se realizaba o realiza en todos los trabajos publicados? Varios autores,^{7,15,19,33,34} consideramos cuatro principales explicaciones:

- La falta de difusión, dado el predominio de la estadística frecuentista en el mundo, incluso su exigencia en el reporte de trabajos enviados a publicación, situación que ha estado cambiando en los últimos años.
- El escaso conocimiento en su interpretación y ejecución. Pocos profesores en pregrado y posgrado conocen y enseñan este tipo de estadística.
- La complejidad de su cálculo en algunos procedimientos. Actualmente se han desarrollado programas estadísticos específicamente para análisis bayesianos y otros, ya disponibles, han agregado aplicaciones para su ejecución.
- La dificultad de varios investigadores y clínicos en comprender la probabilidad subjetiva. Al ser subjetiva se piensa que no tiene fundamento matemático, que está a criterio del investigador y, por lo tanto, no es reproducible. Sin embargo, el ser subjetiva no significa ser azarosa. Los investigadores pueden apoyar sus probabilidades claramente en la evidencia disponible en estudios previos, puede ser consensuada por expertos o puede ser admisible a otros colegas bajo argumentos teóricos bien fundados.

Referencias

1. Kruschke JK. Introduction. En: Doing Bayesian data analysis. A tutorial with R, JAGS, and Stan. EE. UU.: Elsevier; 2015. DOI: 10.1016/C2012-0-00477-2
2. Goodman SN. Introduction to Bayesian methods I: measuring the strength of evidence. Clin Trials. 2005;2(4):282-290. DOI: 10.1191/1740774505cn098oa

3. Peter M Lee. Bayesian statistic: an introduction. EE. UU.: John Wiley & Sons, Ltd; 2000.
4. Indrayan A, Kumar-Malhotra R. Medical biostatistics. EE. UU.: Chapman & Hall/Chemical Rubber Company Press; 2008.
5. Krzywinski M, Altman N. Significance, P values and t-tests. *Nat Methods*. 2013;10(11):1041-1042.
6. Buchinsky FJ, Chadha NK. To P or not to P: backing Bayesian statistics. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157(6):915-918. DOI: 10.1177/0194599817739260
7. Dienes Z, Mclatchie N. Four reasons to prefer Bayesian analyses over significance testing. *Psychon Bull Rev*. 2018;25(1):207-218. DOI: 10.3758/s13423-017-1266-z
8. Austin PC, Brunner LJ, Hux JE. Bayeswatch: an overview of Bayesian statistics. *J Eval Clin Pract*. 2002;8(2):277-286. DOI: 10.1046/j.1365-2753.2002.00338.x
9. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):337-350. DOI: 10.1007/s10654-016-0149-3
10. Gelman A, Shalizi CR. Philosophy and the practice of Bayesian statistics. *Br J Math Stat Psychol*. 2013;66(1):8-38. DOI: 10.1111/j.2044-8317.2011.02037.x
11. Wagenmakers EJ, Marsman M, Jamil T, Ly A, Verhagen J, Love J, et al. Bayesian inference for psychology. Part I: theoretical advantages and practical ramifications. *Psychon Bull Rev*. 2018;25(1):35-57. DOI: 10.3758/s13423-017-1343-3
12. Etz A, Gronau QF, Dablander F, Edelsbrunner PA, Baribault B. How to become a Bayesian in eight easy steps: an annotated reading list. *Psychon Bull Rev*. 2018;25(1):219-234. DOI: 10.3758/s13423-017-1317-5
13. *Statistical Methods for Research Workers*. Reino Unido: Olivier & Boyd; 1932.
14. Neyman J, Pearson ES. On the problem of the most efficient tests of statistical hypotheses. *Philos Trans R Soc Math Phys Eng Sci*. 1933;231(694-706):289–337.
15. Nurminen M. Statistical significance—a misconstrued notion in medical research. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23(3):232-235.
16. Masson ME. A tutorial on a practical Bayesian alternative to null-hypothesis significance testing. *Behav Res Methods*. 2011;43(3):679-690. DOI: 10.3758/s13428-010-0049-5
17. Cohen AL, Sidlowski S, Staub A. Beliefs and Bayesian reasoning. *Psychon Bull Rev*. 2017;24(3):972-978. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.3758/s13423-016-1161-z>
18. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 2: the Bayes factor. *Ann Intern Med*. 1999;130(12):1005-1013.
19. Stern HS. A test by any other name: P Values, Bayes factors, and statistical inference. *Multivariate Behav Res*. 2016;51(1):23-29. DOI: 10.1080/00273171.2015.1099032
20. Miller G, Martz H, Little T, Bertelli L. Bayesian hypothesis testing—use in interpretation of measurements. *Health Phys*. 2008;94(3):248-254. DOI: 10.1097/01.HP.0000290624.35701.00
21. Bittl JA, He Y. Bayesian analysis: a practical approach to interpret clinical trials and create clinical practice guidelines. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(8):e003563. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003563
22. Morey RD, Hoekstra R, Rouder JN, Lee MD, Wagenmakers EJ. The fallacy of placing confidence in confidence intervals. *Psychon Bull Rev*. 2016;23(1):103-123. DOI: 10.3758/s13423-015-0947-8
23. Van-Rijn MHC, Bech A, Bouyer J, Van-Den-Brand JA JG. Statistical significance versus clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(Suppl 2):ii6–ii12. DOI: 10.1093/ndt/gfw385
24. Matthews RAJ. Beyond “significance”: principles and practice of the analysis of credibility. *R Soc Open Sci*. 2018;5(1):171047. DOI: 10.1098/rsos.171047
25. Rouder JN, Speckman PL, Sun D, Morey RD, Iverson G. Bayesian t tests for accepting and rejecting the null hypothesis. *Psychon Bull Rev*. 2009;16(2):225-237. DOI: 10.3758/PBR.16.2.225
26. Lecoutre B, Derzko G, Grouin JM. Bayesian predictive approach for inference about proportions. *Stat Med*. 1995;14(9-10):1057-1063.

27. Zaslavsky BG. Bayesian versus frequentist hypotheses testing in clinical trials with dichotomous and countable outcomes. *J Biopharm Stat.* 2010;20(5):985-997. DOI: 10.1080/10543401003619023
28. Martínez-Ezquerro JD, Riojas-Garza A, Rendón-Macías ME. Clinical significance vs statistical significance. How to interpret the confidence interval at 95. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(4):477-486. DOI: 10.29262/ram.v64i4.334
29. Rottman BM. Physician Bayesian updating from personal beliefs about the base rate and likelihood ratio. *Mem Cognit.* 2017;45(2):270-280. DOI: 10.3758/s13421-016-0658-z
30. López-Puga J, Krzywinski M, Altman N. Points of significance: Bayesian statistics. *Nat Methods.* 2015;12(5):377-378.
31. Gurrin LC, Kurinczuk JJ, Burton PR. Bayesian statistics in medical research: an intuitive alternative to conventional data analysis. *J Eval Clin Pract.* 2000;6(2):193-204. DOI: 10.1046/j.1365-2753.2000.00216.x
32. Wagenmakers EJ, Beek TF, Rotteveel M, Gierholz A, Matzke D, Steingroever H, et al. Turning the hands of time again: a purely confirmatory replication study and a Bayesian analysis. *Front Psychol.* 2015;6:494. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00494
33. Greenland S, Poole C. Living with p values: resurrecting a Bayesian perspective on frequentist statistics. *Epidemiology.* 2013;24(1):62-68. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3182785741
34. Bertram T. Significance testing—*are we ready yet to abandon its use?* *Curr Med Res Opin.* 2011;27(11):2087-2089.

Frey's syndrome in the allergology consultation

Síndrome Frey en la consulta de alergología

July Andrea Ospina-Cantillo,¹ Ruth Helena Ramírez-Giraldo,¹ Iris Yansa Castelblanco-Arango,¹
Ricardo Cardona¹

Abstract

Background: Frey's syndrome is a group of symptoms that include unilateral sweating with malar region and external ear reddening after eating or drinking some food. It is a lesion of the auriculotemporal nerve that is secondary to surgery, parotid gland infection or facial trauma.

Clinical cases: Three children between 4 and two and a half years of age: two girls and one boy. They had self-limiting unilateral erythematous facial macules that reached the external ear, without rash, itching, angioedema and gastrointestinal or respiratory symptoms; its onset was associated with the consumption of acid and some sweet foods. Symptom reproduction of was observed in the path of the auriculotemporal nerve. Their histories included cesarean section delivery owing to cephalopelvic disproportion (case 1), birth by operative vaginal delivery with forceps (case 2) and cesarean delivery owing to preeclampsia (case 3).

Conclusions: Frey's syndrome is often mistaken with food allergy, leading to unnecessary dietary restrictions. Sweating is often absent in children owing to possible eccrine glands immaturity.

Keywords: Frey's syndrome; Auriculotemporal nerve; Gustatory flushing

Este artículo debe citarse como: Ospina-Cantillo JA, Ramírez-Giraldo RH, Castelblanco-Arango IY, Cardona R. Síndrome Frey en la consulta de alergología. Rev Alerg Mex. 2018;63(3):299-303

ORCID

July Andrea Ospina-Cantillo, 0000-0003-3828-2456; Ruth Helena Ramírez-Giraldo, 0000-0003-2232-8114;
Iris Yansa Castelblanco-Arango, 0000-0002-7231-6528; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

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

Correspondencia: Ricardo Cardona. rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2017-11-01

Aceptado: 2018-01-22

DOI: 10.29262/ram.v65i3.332



Resumen

Antecedentes: El síndrome Frey es un conjunto de síntomas que incluyen la sudoración unilateral con enrojecimiento de la región malar y pabellón auricular después de comer o beber algún alimento. Se trata de una lesión del nervio auriculotemporal secundaria a cirugía o infección de las glándulas parotídeas o traumatismo facial.

Casos clínicos: Tres niños entre cuatro y dos y medio años de edad: dos niñas y un niño. Presentaban máculas eritematosas unilaterales en la cara que llegaban al pabellón auricular de resolución espontánea, sin erupciones, prurito, angioedema, síntomas gastrointestinales ni respiratorios; su aparición estaba asociada con el consumo de alimentos ácidos y algunos dulces. Se observó la reproducción de los síntomas en el recorrido del nervio aurículo-temporal. Entre sus antecedentes se encontraban nacimiento por cesárea debido a desproporción cefalopélvica (caso 1), nacimiento por parto instrumentado con fórceps (caso 2) y nacimiento por cesárea debido a preeclampsia (caso 3).

Conclusiones: A menudo el síndrome de Frey suele ser confundido con alergia alimentaria, ocasionando restricciones innecesarias de la dieta. En los niños suele estar ausente la sudoración debido a la posible inmadurez de las glándulas ecrinas.

Palabras clave: Síndrome Frey; Nervio auriculotemporal; Flushing gustativo

Antecedentes

El síndrome Frey, también conocido como síndrome del nervio aurículo-temporal,¹ se ha reportado en la literatura en los últimos tres siglos. Si bien los síntomas eran ya conocidos, la mayor descripción de este síndrome se debe a la neuróloga Lucja Frey, quien si bien no describió el primer caso de sudoración y eritema facial, investigó sistemáticamente la sudoración gustativa e identificó correctamente la innervación neurovegetativa correspondiente a la glándula parótida y la piel facial, por lo que implicó al nervio aurículo-temporal en su patogenia; fue la primera en describir este síndrome en 1923 como un trastorno de la innervación simpática y parasimpática. Los descubrimientos subsiguientes, incluyendo el trabajo de André Thomas en 1927, han proporcionado una comprensión más completa.^{2,3}

El síndrome se caracteriza por la aparición de eritema en la piel facial acompañado en ocasiones de sudoración; se ha descrito que puede ser bilateral o unilateral, siendo esta última presentación la más frecuente en respuesta a estímulos gustativos u olfatorios que estimulan la glándula parótida para producir saliva.⁴

El síndrome se observa con mayor frecuencia en pacientes con intervenciones maxilofaciales y es menos frecuente en los niños, en quienes a menudo suele ser confundido con alergia alimentaria, lo que provoca restricciones innecesarias en la dieta. Nuestro objetivo es describir tres pacientes en edad preescolar diagnosticados con síndrome Frey en la consulta de alergología.

Casos clínicos

Caso 1

Niña de 31 meses de edad remitida por el pediatra a la consulta de alergología por sospecha de alergia alimentaria, con cuadro clínico de un año y medio de evolución consistente en máculas eritematosas en el lado izquierdo de la cara que llegaban hasta el pabellón auricular sin erupciones (Figura 1), cuya aparición estaba relacionada con el consumo de alimentos ácidos y algunos dulces. Las lesiones desaparecían espontáneamente. No se asociaban con prurito, angioedema, síntomas gastrointestinales ni respiratorios. Se efectuó una prueba de provocación con papas fritas con sabor a limón y se observó la



Figura 1. Caso 1. Eritema facial después del consumo de papas fritas con sabor a limón.

reproducción de los síntomas en el recorrido del nervio aurículo-temporal. Entre sus antecedentes destacaba nacimiento por cesárea debido a desproporción cefalopélvica.

Caso 2

Niña de 4 años llevada a la consulta de alergología por su madre, quien notó que desde la introducción de cítricos a la dieta, con el consumo de estos la niña presentaba eritema en el lado derecho de la cara, que se extendía hasta el pabellón auricular (Figura 2), no asociado con prurito, angioedema, síntomas gastrointestinales ni respiratorios. El cuadro duraba pocos

minutos y se resolvía espontáneamente. Durante la consulta, en la paciente se reprodujeron los síntomas con la ingestión de limón. Entre los antecedentes se encontraba el nacimiento a las 38 semanas de gestación por parto vértice espontáneo e instrumentado con fórceps.

Caso 3

Paciente de tres años de edad remitido por el dermatólogo con diagnóstico de dermatitis perioral y sospecha de alergia alimentaria. El cuadro se presentaba inmediatamente tras el consumo de alimentos ácidos y dulces, con eritema en lado derecho de la cara y



Figura 2. Caso 2. Eritema facial después del consumo de limón.



Figura 3. Caso 3. Eritema facial después del consumo de chocolate.

región preauricular (Figura 3), sin prurito, angioedema, síntomas respiratorios o gastrointestinales. Había sido tratado con esteroides tópicos sin mejoría. Por sospecha de síndrome Frey se realizó prueba de provocación con chocolate, en la que se reprodujeron los síntomas. Como antecedente relevante se encontraba nacimiento por cesárea debido a preeclampsia.

Discusión

El síndrome Frey, también conocido como *flushing* gustativo, síndrome de Baillarger, síndrome de Dupuy, síndrome salivo-sudoríparo, síndrome sudoroso gustativo o síndrome del nervio aurículo-temporal, se caracteriza por eritema en la piel facial que puede acompañarse de sudoración localizada y ocurre clásicamente en respuesta a estímulos gustativos u olfativos.⁵

El nervio aurículo-temporal es un nervio mixto con fibras parasimpáticas y simpáticas,⁶ que serpentea alrededor del cuello de la mandíbula para pasar luego entre la articulación temporo-mandibular y el meato auditivo externo profundo a la glándula parótida.⁴ Los vasos sanguíneos y glándulas sudoríparas de la piel normalmente son inervados por fibras nerviosas simpáticas, pero después de un trauma de las fibras parasimpáticas que normalmente inervan la glándula parótida estas se regeneran en dirección equivocada, invadiendo las fibras simpáticas que inervan los vasos y las glándulas sudoríparas de la piel superpuesta,

desencadenando vasodilatación arterial subcutánea y sudoración localizada ante los estímulos del arco reflejo salival, en vez de una respuesta natural de secreción salivar de origen parotídeo.⁷

El síndrome Frey es una complicación frecuente en adultos a quienes se realiza cirugía de parótidas, alcanzando un porcentaje de 10 a 15 %.⁸ La presentación en los niños es poco frecuente, con una edad de inicio promedio de cinco a seis meses de edad, lo cual coincide con la introducción de la alimentación complementaria en la dieta de los lactantes. La mayoría de los niños diagnosticados con síndrome Frey no tienen antecedentes traumáticos o quirúrgicos de las glándulas parótidas, lo que implica un gran reto para los médicos.⁹ Entre las causas de sus síntomas se ha reportado el antecedente de parto vaginal instrumentado (como en el caso número 2), las fracturas poscondilares, convulsiones o, incluso, infecciones como herpes zóster o parotiditis.^{4,10} Se han reportado algunos casos familiares o malformaciones congénitas del nervio aurículo-temporal.^{10,11}

Los síntomas suelen ser más pronunciados en las formas unilaterales de origen traumático. La presentación clínica en los niños varía también con respecto a los adultos en cuanto a que puede estar ausente la sudoración, lo cual se ha explicado por la posible inmadurez de las glándulas ecninas en los niños, además de que la severidad del trauma del nervio aurículo-temporal generalmente es menor.^{9,10}

Aunque el síndrome Frey es una patología con curso benigno, en ocasiones llegar al diagnóstico es difícil y es confundido frecuentemente con alergia alimentaria, dado el inicio inmediato de los síntomas tras la ingesta de ciertos alimentos, cuya introducción en muchas ocasiones apenas se inicia en la dieta, como sucede en los lactantes.

Los pacientes pueden llegar a centros de cualquier nivel de complejidad, siendo los médicos de atención primaria y pediatras los primeros en atender los casos. Durante estas consultas, hasta en 40 % de los casos se interroga a los padres sobre posible alergia, en 20 % se prescriben restricciones dietarias y la mayoría se deriva al alergólogo. En 60 % de los casos es el alergólogo quien hace el diagnóstico de síndrome de Frey, la mayoría de las ocasiones mediante la prueba de provocación con alimentos ácidos o dulces que reproducen los síntomas, siendo el patrón de oro para el diagnóstico que no requiere otros exámenes adicionales.^{9,12}

Entre las diferencias con una alergia a alimentos y el síndrome de Frey se encuentra la resolución rápida de los síntomas sin necesidad de tratamiento, el eritema sin erupciones ni prurito, la unilateralidad en algunos casos, la ausencia de síntomas sistémicos y lesiones residuales, que sugieren que no se trata de una alergia y ayudan a realizar un diagnóstico exitoso.

En cuanto al tratamiento, lo más importante es explicar a los padres el curso benigno del síndrome y que la mejoría o resolución de los síntomas suele ser espontánea en la mayoría de los casos. Para los pacientes que continúan presentando síntomas con afectación de la calidad de vida se han descrito múltiples tratamientos como los injertos dérmicos entre la piel y la glándula parótida, anticolinérgicos tópicos e

inyecciones de toxina botulínica. Cada opción terapéutica debe individualizarse teniendo en cuenta la posible causa.¹³

En conclusión, el síndrome de Frey es raro en niños, de curso benigno y frecuentemente es confundido con alergia alimentaria, lo que puede generar un alto impacto en costos, calidad de vida, crecimiento y desarrollo de los niños. No siempre se encuentra antecedente de trauma, como se evidenció en dos de los tres casos reportados y este hecho no condiciona el diagnóstico. El parto instrumentado es la causa que se identifica con mayor frecuencia en los niños con síndrome Frey. La mayoría de los pacientes se deriva al alergólogo y el diagnóstico final se efectúa con una prueba de provocación con la que se logre reproducir los síntomas.

Referencias

1. Waldman SD. Auriculotemporal nerve block for Frey syndrome. En: Atlas of pain management injection techniques. EE. UU.: Elsevier; 2017.
2. Dunbar EM, Singer TW, Singer K, Knight H, Lanska D, Okun MS. Understanding gustatory sweating What have we learned from Lucja Frey and her predecessors? Clin Auton Res. 2002;12(3):179-184.
3. Sok JC, Rosen CA. Tratamiento de la sudoración gustativa (síndrome de Frey) con toxina botulínica A. En: Otorrinolaringología quirúrgica. España: Elsevier; 2010.
4. Daniel SJ, Kanaan AA. Salivary gland disease in children. En: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins T, et al. Cummings otolaryngology. Head and neck surgery. EE. UU.: Elsevier; 2015.
5. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: 6 Frey syndrome (gustatory sweating). Oral Dis. 2009;15(8):608-609. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01538.x
6. O'Neill JP, Condrón C, Curran A, Walsh A. Lucja Frey-historical relevance and syndrome review. Surgeon. 2008;6(3):178-181. DOI: 10.1016/S1479-666X(08)80115-1
7. Decuadro-Sáenz G, Castro G, Sorrenti N, Doassans I, Deleon S, Salle F, et al. El nervio auriculotemporal. Bases neuroanatómicas del síndrome de Frey. Neurocirugía. 2008;19(3):218-232.
8. Daroca JC, Farreras R. Enfermedades de las glándulas salivales. En: Rozman C, Cardellach F, et al. Farreras-Rozman. Medicina interna. Tomo 1. 18th ed. España: Elsevier; 2016. p. 76.
9. Blanc S, Bourrier T, Boralevi F, Sabouraud-Leclerc D, Couderc L, Deschildre A, et al. Frey syndrome. J Pediatr. 2016;174:211-217. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.03.070
10. Sethuraman G, Mancini AJ. Familial auriculotemporal nerve (Frey) syndrome. Pediatr Dermatol. 2009;26(3):302-305. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2009.00909.x
11. Dizon MV, Fischer G, Jopp-McKay A, Treadwell PW, Paller AS. Localized facial flushing in infancy. Auriculotemporal nerve (Frey) syndrome. Arch Dermatol. 1997;133(9):1143-1145.
12. Tamayo-Quijano L, Chinchilla-Mejía C, Toro-Giraldo A. Eritema lineal facial en un niño. Actas Dermosifiliogr. 2009;100(10):905-906. DOI: 10.1016/S0001-7310(09)72922-9
13. De-Bree R, Van-Der-Waal I, Leemans CR. Management of Frey syndrome. Head Neck. 2007;29(8):773-778. DOI: 10.1002/hed.20568

Reactivation of patch-stage mycosis fungoides caused by oral administration of dialyzable leukocyte extract.

Case report

Reactivación de micosis fungoide en estadio de placa por administración de extracto dializado de leucocitos vía oral.

Reporte de caso

Blanca María Castillo-Morfín,¹ Blanca María Morfín-Maciel²

Abstract

Background: Mycosis fungoides is a cutaneous T-cell lymphoma. The patch stage is limited to the skin and may spontaneously involute or progress, spreading to peripheral blood, lymph nodes and viscera.

Case report: 64 year-old female with a 6-year history of dermatosis with scaly, poorly delimited and pruritic plaques on the chest and extremities. She had received oral steroids and antihistamines, with transient partial remissions been experienced. Skin biopsy revealed Pautrier's microabscesses, which are pathognomonic of mycosis fungoides. Positron-emission tomography and peripheral blood smear ruled out dissemination and confirmed patch-stage mycosis fungoides. She received nitrogen mustard topical derivatives, psoralen plus UVA therapy, steroids and tacrolimus. She achieved complete remission at 6 months. Two years later, she was treated with dialyzable leukocyte extract, which reactivated the patch lesions with severe itching; the extract was discontinued. The lesions resolved two weeks after topical clobetasol was applied.

Conclusions: Th2 predominates in mycosis fungoides. Given that dialyzable leukocyte extract reinforces the Th1 profile, it was unlikely for it to reactivate the disease, but the diversity of lymphocyte immunophenotypes in mycosis fungoides and the complex activation networks caused a paradoxical reactivation.

Keywords: Mycosis fungoides; Dialyzed leukocyte extract; Cutaneous lymphoma; Pautrier's microabscesses

Este artículo debe citarse como: Castillo-Morfín BM, Morfín-Maciel BM. Reactivación de micosis fungoide en estadio de placa por administración de extracto dializado de leucocitos vía oral. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):304-309

ORCID

Blanca María Castillo-Morfín, 0000-0002-3002-9117; Blanca María Morfín-Maciel, 0000-0003-2359-3614

¹Secretaría de Salud, Hospital General de México, Ciudad de México, México

²Hospital San Ángel Inn Chapultepec, Ciudad de México

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

Recibido: 2017-11-05
Aceptado: 2018-01-18
DOI: 10.29262/ram.v65i3.335



Resumen

Antecedentes: La micosis fungoide es un linfoma cutáneo de células T. El estadio de placa se encuentra limitado a piel y puede involucionar o progresar, diseminándose a sangre periférica, ganglios y vísceras.

Reporte de caso: Mujer de 64 años de edad con dermatosis de seis años de evolución con placas descamativas, mal delimitadas y pruriginosas en tórax y extremidades. Había recibido esteroides orales y antihistamínicos, con los que presentaba remisiones parciales transitorias. Mediante biopsia cutánea se encontraron microabscesos de Pautrier, patognomónicos de micosis fungoide. La tomografía por emisión de positrones y el frotis de sangre periférica descartaron diseminación y confirmaron micosis fungoide en estadio de placa. La paciente recibió derivados tópicos de mostaza nitrogenada, psoralenos con radiaciones ultravioleta A, esteroides y tacrolimus. Presentó remisión total a los seis meses. Dos años después recibió extracto dializado de leucocitos, con el que se reactivaron las lesiones con prurito intenso; suspendió el extracto. Las lesiones involucionaron dos semanas después de iniciar el clobetasol tópico.

Conclusiones: En la micosis fungoide predomina Th2. Dado que el extracto dializado de leucocitos refuerza el perfil Th1 no se esperaba que reactivara la enfermedad, pero los diversos inmunofenotipos de los linfocitos en la micosis fungoide y las complejas redes de activación ocasionaron reactivación paradójica.

Palabras clave: Micosis fungoide; Extracto dializado de leucocitos; Linfoma cutáneo; Microabscesos de Pautrier

Abreviaturas y siglas

EA, efectos adversos

EDLH, extracto dializado de leucocitos humanos

HTLV-1, virus linfotrópico de células T humanas tipo 1

IL, interleucina

MF, micosis fungoide

PUVA, psoraleno oral + radiaciones ultravioleta A

Antecedentes

La micosis fungoide (MF) es el linfoma cutáneo de células T más frecuente. Semeja enfermedades comunes de la piel como dermatitis atópica, dermatitis de contacto o psoriasis. El estadio de placa se encuentra limitado a piel, pero puede involucionar o progresar invadiendo sangre periférica, ganglios y vísceras.¹ La MF se caracteriza por desviación Th2 con un fenotipo de células T de memoria maduras (CD4+/CLA+/CCR4+).²

Se ha sugerido que el desencadenamiento o recaída de la MF puede asociarse con el uso de medicamentos, como hidroclorotiazidas y diuréticos, factores ocupacionales, como dermatitis de contacto por irritantes, e infecciosos o virales, como infecciones por dermatofitos, estafilococos, *Mycobacteria leprae*, *Chlamydia pneumoniae*, virus humano linfotrópico de células t, virus de Epstein-Barr y herpes simple,

que pueden activar las señales oncogénicas de STAT3 y STAT5 y la secreción de interleucina 17 (IL-17), favoreciendo la proliferación de células T.^{3,4,5}

Caso clínico

Mujer de 64 años quien acudió a consulta por dermatosis de seis años de evolución que afectaba tórax y extremidades (aproximadamente 10 % de la superficie corporal), respetando la cara, caracterizada por placas mal delimitadas, eritematosas y polimórficas, de aspecto descamativo, papular o liquenificado (Figura 1), muy pruriginosas. No presentaba adenomegalias. El prurito le impedía el sueño.

Había sido diagnosticada con dermatitis atópica, por lo que recibió ciclos de esteroides orales y antihistamínicos, con los que presentaba respuesta parcial transitoria, con recaídas rápidas. Dada la mala evolución se tomó biopsias de diferentes lesiones; se



Figura 1. Lesiones de micosis fungoide en diferentes sitios del cuerpo. Se muestran placas mal delimitadas, eritematosas y polimórficas, de aspecto descamativo, papular o liquenificado.

identificaron microabscesos de Pautrier⁶ e infiltrado linfoide con diversos grados de epidermotropismo. Los linfocitos se disponían en grupos pequeños en todos los estratos de la epidermis, mostrando núcleo grande de contorno irregular y muescas (aspecto cerebroide). En la dermis se identificaron linfocitos atípicos en agregados perivasculares. La inmunohistoquímica con anticuerpos reveló CD4+, CD3+, CD8-, CD20- y CD30-.

Se realizó tomografía por emisión de positrones, sin identificar diseminación a ganglios o vísceras; el frotis en sangre periférica no mostró linfocitos atípicos (células de Sézary). Con estos hallazgos se

confirmó el diagnóstico de MF en estadio de placa, sin diseminación (estadio TNM: IA).⁷

La paciente fue enviada al dermatoncólogo para su manejo. Inicialmente recibió tratamiento con derivados tópicos de mostaza nitrogenada y por mala tolerancia (ardor cutáneo intenso) se realizó cambio a psoraleno vía oral acompañado de radiaciones ultravioleta A (PUVA) dos veces por semana. Cuando las lesiones mostraron remisión parcial se cambió a aplicación tópica de esteroides de alta potencia y finalmente a tacrolimus tópico, con el que se observó remisión total a los seis meses de iniciado el tratamiento.



Figura 2. Reactivación de micosis fungoide relacionada con el uso de extracto dializado de leucocitos.

La paciente se mantuvo asintomática por dos años, al cabo de los cuales un médico psiquiatra le prescribió 60 mg diarios de duloxetina debido a depresión moderada con trastorno de ansiedad (escala de Hamilton con 14 puntos). Un mes después, el médico decidió prescribirle 1 unidad diaria (2 mg) de extracto dializado de leucocitos humanos (EDLH), por cinco días, como tratamiento coadyuvante para la depresión, y posteriormente 1 unidad semanal por tres meses. La paciente experimentó reactivación de las lesiones de la MF en la zona tibial y en la muñeca (Figura 2), así como prurito intenso en las primeras 48 horas del inicio del EDLH.

Una biopsia en sacabocado confirmó la reactivación de la MF. Se suspendió el tratamiento con EDLH, continuando la duloxetina sin cambios por seis meses más. Las lesiones remitieron después de dos semanas de aplicar clobetasol tópico dos veces al día con frotado intenso, para favorecer la penetración. Tres años después, la paciente permanecía asintomática.

Discusión

La MF es el linfoma cutáneo más frecuente, con una incidencia anual muy baja (0.29/100 000). Se desconoce su causa, pero se ha asociado con el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1). Una hipótesis sugiere que se originan subclonas genéticamente inestables con diversos linajes que llevan a la proliferación de linfocitos T atípicos. Se asocia con HLA Aw32, B8, Bw38 y DR5. Ocurre con mayor frecuencia en adultos mayores de 55 años, con predominio en varones de 2:1.^{1,2}

Existen muchas variantes clínicas: las lesiones cutáneas pueden ser únicas o polimórficas, como las observadas en el caso descrito, en placas o nódulos, y se acompañan de eritrodermia, atrofia de piel, liquenificación, hiperpigmentación o telangiectasias. Los parches evolucionan a placas infiltradas y en raros casos a tumores exofíticos o ulcerados.¹

Los criterios clínicos para su diagnóstico, cumplidos cabalmente en la paciente, son lesiones polimórficas de distribución asimétrica, irregulares y persistentes que no mejoran con tratamientos convencionales y recurren rápidamente. El diagnóstico se confirma con los hallazgos histopatológicos: infiltrados de linfocitos con núcleo cerebroide o halo circundante y epidermotropismo. Los acúmulos intraepidérmicos o en unión dermis/epidermis de linfocitos forman los microabscesos de Pautrier, que se

consideran patognomónicos de la MF.⁶ La mayoría son CD3+, CD4+ y algunos CD8+. La MF se caracteriza por desviación Th2 con un fenotipo de células T de memoria maduras (CD4+/CLA+/CCR4+). La forma soluble del IL-2R se detecta en la sangre de los pacientes con MF.^{2,8}

La regulación de las células T en MF es muy compleja y no se conoce en su totalidad. En los estadios iniciales está incrementado el número de CD8+ y las células T reg. Las células de Langerhans epidérmicas ocasionan estimulación antigénica persistente, que activa y expande las clonas de las células T.⁹ Si la enfermedad progresa a estadios avanzados (síndrome de Sézary) decrecen los T reg y CD8+ y se incrementan IL-4 e IL-13, producidas por las clonas malignas, y ya no se detecta INF- γ .⁵ La pérdida de la expresión de STAT4 y el predominio del perfil Th2 con expresión de STAT6 en estadios avanzados se debe a acetilación aberrante en las histonas y a la sobreexpresión de miR-155, miRNA oncogénico que favorece la progresión de la enfermedad.¹⁰ La actividad del NF- κ B está incrementada en MF, lo que promueve la proliferación y supervivencia de linfocitos T por citocinas antiapoptóticas y proinflamatorias, pero a su vez induce la expresión de genes inmunosupresores como IL-10 y TGF- β , que caracterizan los estadios avanzados de MF con supresión inmune. La presencia de CD30+ es de mal pronóstico en la progresión de la enfermedad.¹¹

La estadificación TNM se hace con exploración clínica completa y exámenes paraclínicos.⁷ La MF en estadio de placa regularmente afecta menos de 10 % de la superficie corporal. Los exámenes paraclínicos complementarios son biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática y renal, tomografía por emisión de positrones y búsqueda de linfocitos atípicos en sangre periférica. Si los linfocitos atípicos constituyen > 5 % en sangre periférica se considera síndrome de Sézary y en esos casos se recomienda la biopsia de médula ósea. La paciente que describimos se clasificó en TNM:IA, porque la extensión de piel afectada representaba < 10 % de la superficie corporal y no se palparon adenomegalias ni se demostró infiltración de otros órganos.

La paciente recibió diversos tratamientos tópicos hasta alcanzar la remisión: los agentes alquilantes derivados de la mostaza nitrogenada (clorhidrato de mecloretamina) son citotóxicos que detienen la replicación celular y favorece la apoptosis.¹ Los

psoralenos con luz ultravioleta A (PUVA) alcanzan la dermis reticular, tienen efectos linfotóxicos que producen detención del ciclo celular, favorecen la apoptosis de linfocitos T y agotan las células de Langerhans en la epidermis. Los psoralenos forman fotoaductos de ADN antiproliferativos y favorecen la producción de radicales libres y anión superóxido, que dañan los lípidos de las membranas celulares, favoreciendo la apoptosis. PUVA altera las moléculas de adhesión intracelular y los receptores y moléculas coestimuladoras de células dendríticas frenan la presentación de antígenos y suprimen la producción de algunas citocinas proinflamatorias.¹² Ambos tratamientos pueden lograr remisiones de más de 10 años en 20 % de los pacientes tratados.²

El pronóstico de la MF en estadio de placa es excelente, la mayoría de los paciente tiene remisión completa después del tratamiento inicial, el cual casi siempre es tópico.¹

El EDLH, mezcla heterogénea de péptidos con actividad inmunomoduladora, se prescribió a la paciente como coadyuvante en el tratamiento de la depresión. Se ha utilizado desde 1940 como coadyuvante en individuos con defectos transitorios de la inmunidad celular por infecciones virales, fúngicas y bacterianas, así como en inmunodeficiencias y cáncer.¹³ Es un compuesto de aminoácidos, pequeños péptidos y ribonucleótidos, con un peso < 10 000 Da.¹⁴ Se sabe que induce la respuesta Th1, incrementa la expresión de RNAm de INF- γ , el cual activa los macrófagos, neutrófilos, linfocitos B, células NK, favoreciendo el perfil de citocinas Th1 (IL-6, IL-8), la proliferación de linfocitos y la actividad citotóxica. Induce la expresión de TLR2 y TLR4 e inhibe la actividad de NF- κ B¹⁵ e incrementa la expresión de IL-2 e IL-2R, activando la proliferación de linfocitos T y aumentando la producción del factor de necrosis tumoral alfa.¹⁶

Se ha reportado un efecto coadyuvante del EDLH combinado con inhibidores de la recaptación de serotonina en el trastorno depresivo mayor, encontrando reducción significativa en los niveles de cortisol y citocinas proinflamatorias, que se incrementan al suspenderlo.¹⁷ Recientemente se analizó

el perfil de seguridad del EDLH en 3844 pacientes, encontrando efectos adversos (EA) leves en 1.9 %, siendo estos 2.8 % más frecuentes en mujeres con una edad media de 47 ± 15 años. Los EA encontrados fueron cefalea en 15.7 %, exantema en 11.4 %, incremento en los síntomas de la enfermedad primaria en 10 %, rinorrea en 7.1 % y tos en 5.7 %. En 63 %, los EA se presentaron entre los días 1 y 4 del tratamiento y el tiempo de resolución fue de 14 días.¹⁸ En el caso que describimos, y basados en la temporalidad, el posible EA fue la reactivación de las lesiones de MF, que se presentó antes de 48 horas del inicio del EDLH, y al igual que en el estudio mencionado, las lesiones remitieron antes de dos semanas al suspender el extracto.

Existen diversos factores de riesgo que desencadenan o favorecen la recaída de MF,^{3,4,5} pero clínicamente no identificamos infecciones asociadas o exposición a otros fármacos o químicos, ya que la paciente continuó la duloxetina por meses, sin reactivación de la MF. Los esteroides tópicos potentes (clase I), como el clobetasol, han sido utilizados en la MF con buenos resultados, con una incidencia de efectos adversos muy baja y remisión prolongada de la MF. Reducen el número de células de Langerhans que residen en la epidermis, interrumpiendo la estimulación crónica de los linfocitos T atípicos y apagando el gen de la IL-2. Se recomienda frotarlos intensamente en la zona afectada, para favorecer su absorción en una epidermis engrosada e infiltrada.¹⁹ La paciente que se describe recibió clobetasol tópico al presentar la recaída de MF, con el que mostró respuesta rápida (menos de dos semanas), sin que se presentara efectos adversos.

La MF es un linfoma cutáneo con predominio de linfocitos Th2. En modelos *in vivo* se ha observado que el neutralizar el perfil Th2 reforzando el perfil Th1 se incrementa la respuesta inmune contra la neoplasia.⁸ Dado que el EDLH refuerza el perfil Th1 al estimular la producción de INF- γ e IL-2, la reactivación de la enfermedad no era un efecto esperado, sin embargo, los diversos inmunofenotipos de los linfocitos en MF y las complejas redes de activación ocasionaron reactivación paradójica del linfoma cutáneo.

Referencias

1. Zinzani PL, Ferreri AJM, Cerroni L. Mycosis fungoides. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;65:172-181. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2007.08.004

2. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe L, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005;115(4):798-812. DOI: 10.1172/JCI24826
3. Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV, Liu P, Duvic M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. *Cancer.* 2013;119(4):825-831. DOI: 10.1002/cncr.27740
4. Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La-Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome: the Interlymph non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):98-1095. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgu008
5. Litvinov IV, Shtreis A, Kobayashi K, Glassman S, Tsang M, Woetmann A, et al. Investigating potential exogenous tumor initiating and promoting factors for cutaneous T-cell lymphomas (CTCL), a rare skin malignancy. *Oncoimmunology.* 2016;5(7):e1175799. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1175799
6. Schmidt-Skrabs CC. Pautrier microabscesses (PA): a historical note. *Am J Dermatopathol.* 2000;22(6):555.
7. Bunn PA, Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1979;63(4):725-728.
8. Guenova E, Watanabe R, Teague JE, Desimone JA, Jiang Y, Dowlatshahi M, et al. Th2 cytokines from malignant cells suppress Th1 responses and enforce a global Th2 bias in leukemic cutaneous T cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(14):3755-3763. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3488
9. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Dhodapkar M, Lombillo V, Wang N. et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood.* 2002;99(8):2929-2939. DOI: 10.1182/blood.V99.8.2929
10. Litvinov IV, Cordeiro B, Fredholm S, Odum N, Zargham H, Huang Y, et al. Analysis of STST4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patients derived cell lines. *Cell Cycle.* 2014;13(18):2975-2982. DOI: 10.4161/15384101.2014.947759
11. Chang TP, Vancurova I. NFκB function and regulation in cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Cancer Res.* 2013;3(5):433-445.
12. Luna-Hernández J, García-Rodríguez L. Aspectos inmunológicos de la fototerapia. *Rev Soc Peruana Dermatol.* 2011;21(3):109-115. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v21_n3/pdf/a03v21n3.pdf
13. Kirkpatrick CH. Transfer factor. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(5 Pt 1):803-813. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/0091-6749\(88\)90935-9/pdf](https://www.jacionline.org/article/0091-6749(88)90935-9/pdf)
14. Kirkpatrick CH. Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules. *Mol Med.* 2000;6(4):332-341. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1949950/pdf/10949913.pdf>
15. Ojeda MO, Van't-Veer C, Fernández-Ortega CB, Araña-Rossainz MJ, Buurman WA. Dialyzable leukocyte extract differentially regulates the production of TNF alpha, IL-6 and IL-8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Inflamm Res.* 2005;54(2):74-81. DOI: 10.1007/s00011-004-1326-5
16. Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Castillo-Leon L, Tamez-Guerra RC, Rodríguez-Padilla C. Bovine dialyzable leukocyte extract modulates the nitric oxide and pro-inflammatory cytokine production in lipopolysaccharid stimulated murine peritoneal macrophages in vitro. *J Med Food.* 2005;8(1):20-26. DOI: 10.1080/14653240701320262
17. Hernández ME, Mendieta D, Pérez-Tapia M, Bojalil R, Estrada-García I, Estrada-Parra S, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors and immunomodulator on cytokine levels: an alternative therapy for patients with major depressive disorder. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:267871. DOI: 10.1155/2013/267871
18. Homberg T, Sáenz V, Galicia-Carreón J, Lara I, Cervantes-Trujano E, Andaluz MC, et al. The adverse event profile in patient treated with Transferon™ (dialyzable leukocyte extracts): a preliminary report. *Pharmacology & Pharmacy.* 2015;6:65-74. DOI: 10.4236/pp.2015.62009
19. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):283-287.

Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome. Case report

Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico. Reporte de caso

Rodrigo Collado-Chagoya,¹ Javier Hernández-Romero,¹ Gumaro Alejandro Eliosa-Alvarado,¹
Ana del Carmen García-González,¹ Rosa Isela Campos-Gutiérrez,¹ Andrea Aída Velasco-Medina,¹
Guillermo Velázquez-Sámamo¹

Abstract

Background: Rhinitis is the leading cause for consultation in the allergy department. It consists in chronic inflammation of the nasal mucosa. Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome is characterized by chronic inflammation of the nasal mucosa (> 20% of eosinophils in nasal cytology) in the absence of demonstrable allergy (negative *in vivo* and *in vitro* tests); often it is accompanied by other sinonasal conditions (nasal polyposis, chronic rhinosinusitis), and it constitutes a risk factor for the development of obstructive sleep apnea.

Clinical case: Seven-year old girl with rhinorrhea, nasal obstruction, nasopalatine itching, and severe sneezing that limited sleep and school activities. This condition had a seasonal pattern, with important blood (800 eosinophils/ μ L) and nasal (30%) eosinophilia and absence of demonstrable allergy (negative skin tests, negative specific nasal challenge tests); the non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome diagnosis was verified.

Conclusions: Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome is considered to be a highly underdiagnosed disease owing to the lack of *in vivo* nasal tests' performance; to this underestimation, incorrect nasal etiology and lack of local *in vivo* tests (nasal specific IgE) are added, which warrants a high degree of diagnostic suspicion by the specialist physician.

Keywords: Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome; Nasal cytology

Este artículo debe citarse como: Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Alejandro Eliosa-Alvarado G, García-González AC, Campos-Gutiérrez RI, Velasco-Medina AA, Velázquez-Sámamo G. Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):310-315

ORCID

Rodrigo Collado-Chagoya, 000-0002-9514-0297; Javier Hernández-Romero, 0000-0002-5815-0226;
Gumaro Alejandro Eliosa-Alvarado, 0000-0002-9112-2446; Ana del Carmen García-González, 0000-0002-8969-6686;
Rosa Isela Campos-Gutiérrez, 0000-0002-3146-5519; Andrea Aída Velasco-Medina, 0000-0002-5215-1906;
Guillermo Velázquez-Sámamo, 0000-0002-8247-4300

¹Secretaría de Salud, Hospital General de México, Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Ciudad de México, México

Correspondencia: Rodrigo Collado-Chagoya.
rodrigo87@hotmail.com

Recibido: 2017-11-06
Aceptado: 2018-02-11
DOI: 10.29262/ram.v65i3.336



Resumen

Antecedentes: La rinitis es la primera causa de consulta en el servicio de alergia. Se trata de una inflamación crónica de la mucosa nasal. La rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico se caracteriza por eosinofilia crónica (> 20 % de eosinófilos en citología nasal) sin que pueda comprobarse la existencia de alergia (pruebas *in vivo* e *in vitro* negativas); frecuentemente se acompaña de otras enfermedades sinonasales (poliposis nasal, rinosinusitis crónica) y constituye un factor de riesgo para desarrollar apnea obstructiva del sueño.

Caso clínico: Niña de siete años de edad con rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasopalatino y estornudos de intensidad severa que limitaban sueño y actividades escolares, de patrón estacional con importante eosinofilia sanguínea (800 eosinófilos/ μ L) y nasal (30 %), sin alergia demostrable (pruebas cutáneas negativas y pruebas de provocación nasal específicas negativas); se comprobó el diagnóstico de rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico.

Conclusiones: La rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico se considera una enfermedad altamente infradiagnosticada debido a la falta de realización de pruebas nasales *in vivo*. A la infravaloración se suma la incorrecta etiología nasal y la inexistencia de pruebas *in vitro* locales (IgE nasal específica), por lo que amerita un alto grado de sospecha diagnóstica por parte del médico especialista.

Palabras clave: Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico; Eosinofilia; Citología nasal

Abreviaturas y siglas

AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

ARIA, Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma

EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology

ECP, proteína catiónica del eosinófilo

MBP, proteína básica mayor

NARES, rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico

RAL, rinitis alérgica local

Antecedentes

La rinitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal caracterizada por síntomas nasales como rinorrea, obstrucción nasal, estornudos y prurito nasal que resultan en inflamación o disfunción de la mucosa nasal.¹ Su prevalencia es alta en México, donde se reportan síntomas en 49 % de los niños entre seis y siete años y en 41 % de los individuos entre 13 y 14 años, que alteran severamente la calidad de vida y repercuten en las actividades cotidianas.^{2,3}

Las últimas clasificaciones de rinitis formuladas en ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) y el consenso PRACTALL de la EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) y la AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology) dividen la enfermedad

en diferentes fenotipos para el estudio y tratamiento de la enfermedad (Cuadro 1).^{2,4}

En 1981, Jacobs describió por primera vez la rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico (NARES) en pacientes con síntomas de rinorrea profusa, estornudos paroxísticos y prurito nasopalatino, quienes presentaban eosinofilia en la citología nasal en los periodos sintomáticos, pero sin que se identificaran factores desencadenantes alérgicos por pruebas cutáneas o pruebas de IgE específica (RAST) ni tampoco la presencia de IgE en secreciones nasales.^{5,6}

La NARES constituye una condición nasal rara, con una prevalencia reportada aproximada de 13 % entre las rinitis no alérgicas, caracterizada por eosinofilia crónica (> 20 % de eosinófilos en citología nasal) sin que pueda demostrarse

Cuadro 1. Clasificación de la rinitis conforme a los criterios de ARIA y el consenso PRACTALL

ARIA	PRACTALL (EAACI y AAAAI)
Infeciosa	Rinitis infecciosa
Alérgica	Rinosinusitis crónica
Ocupacional	Rinitis alérgica
Inducida por fármacos	Rinitis local alérgica y rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico (NARES)
Hormonal idiopática	Rinitis no alérgica (rinitis vasomotora, rinitis gustatoria, rinitis inducida por drogas, rinitis hormonal, rinitis ocupacional, rinitis atrófica)
Otras causas (rinitis atrófica, NARES, gustatoria, etcétera)	Rinitis endotipo neurogénico

ARIA = Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma, EAACI = European Academy of Allergy and Clinical Immunology, AAAAI = American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, NARES = rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico

alergia (pruebas *in vivo* e *in vitro* negativas); frecuentemente se acompaña de otras enfermedades sinonasales (poliposis nasal, rinosinusitis crónica, etcétera) y es un factor de riesgo para el desarrollo de apnea obstructiva del sueño.^{7,8,9}

La fisiopatología del síndrome de NARES no está completamente clara, si bien se sospecha liberación crónica inespecífica de histamina y eosinofilia crónica como los principales factores desencadenantes. La eosinofilia puede derivar en liberación de sustancias tóxicas, como la proteína básica mayor (MBP) y la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), que causan daño del epitelio ciliar nasal y prolongan la depuración mucosilla. Las alteraciones en la depuración mucosilla aumentan el riesgo de infecciones recurrentes y estas, de desarrollar poliposis nasal.^{10,11}

Dada la alta asociación entre NARES y rinitis alérgica local (RAL), y que esta última representa hasta 40 % de los pacientes previamente diagnosticados con NARES, se considera muy alta la probabilidad de la presencia de una ruta TH2 localizada en la mucosa nasal en ausencia de marcadores sistémicos de atopía (alergia localizada).^{4,12}

El diagnóstico de la NARES se basa en la presencia de síntomas de la enfermedad con pruebas cutáneas negativas, IgE total normal y presencia de eosinófilos en citología nasal (> 20 %), así como ausencia de respuesta ante pruebas específicas nasales de provocación o ausencia de IgE específica en secreciones nasales.^{13,14,15,16}

El tratamiento es principalmente con corticoides nasales dado que la eosinofilia nasal indica buena respuesta a esteroides tópicos. Los corticoides nasales

disminuyen los síntomas de la enfermedad y reducen el tamaño y recurrencia de los pólipos nasales. No existen suficientes estudios sobre el uso de esteroides sistémicos o antileucotrienos en esta enfermedad, pero dada su eficacia en rinitis alérgica y poliposis nasal se considera que pueden ser útiles.^{17,18,19,20}

El uso de agentes biológicos como mepolizumab (anti-IL-5) puede servir en el tratamiento de esta enfermedad, dada su eficacia en la reducción de eosinófilos circulantes y nasales, pero no existen análisis suficientes para su recomendación.²¹

Reporte de caso

Se describe a una niña de siete años de edad sin historia de alergias y con antecedente de enfermedad por reflujo gastroesofágico en infancia temprana, tra-

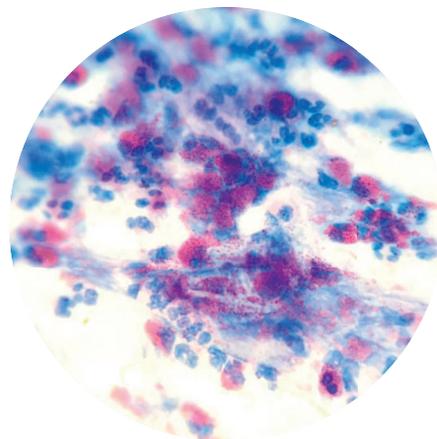


Figura 2. Degranulación mastocitaria y eosinófilos nasales.

tada con antihistamínicos H2 (ranitidina), inhibidor de bomba de protones (pantoprazol) y protectores gástricos (aluminio y magnesio). Presentaba rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasopalatino y estornudos de intensidad severa que limitaban el sueño y las actividades escolares, de patrón estacional con predominio en el invierno, sin que se identificara exacerbación extra o intradomiciliaria ni factores desencadenantes o agravantes de los síntomas. Por sospecha de rinitis alérgica se inició el protocolo diagnóstico:

- **Exámenes hematológicos:** Leucocitos 7400, eosinófilos 11 % (800/ μ L), linfocitos 40 % (3000/ μ L), neutrófilos 41 % (3100/ μ L), hemoglobina de 13.5 g/dL, plaquetas 270 000 e IgE < 5 UI/mL.
- **Exámenes coproparasitoscópico y coprológico:** Negativos en serie de tres, sin productos de irritación mucosa, leucocitos 0 % y cristales Charcot-Leyden negativos.
- **Citología nasal:** Eosinófilos++, > 20 % de eosinófilos en muestra nasal, y neutrófilos+, < 10 % en muestra nasal (Figuras 1 y 2).

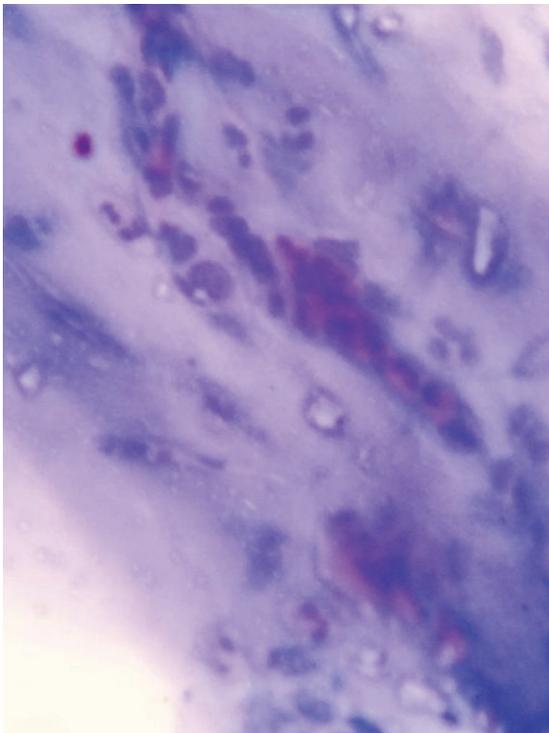


Figura 1. Eosinófilos nasales > 30 %

- **Pruebas cutáneas:** Se realizaron por punción cutánea y exposición a 34 alérgenos (pólenes, hongos, artrópodos, pelo perro, pelo gato); todas fueron negativas.
- **Prueba inespecífica de provocación nasal (histamina):** Aumento de 30 % en la puntuación de síntomas nasales.
- **Pruebas específicas de provocación nasal:** Se realizaron con los alérgenos más frecuentes en el ámbito estudiado (*Dermatophagoides*, *Amaranthus palmeri*, *Fraxinus americana*, *Helianthus annuus*, *Alnus spp.*, *Cynodon dactylon*, *Periplaneta americana*, así como pelo de perro y gato). Sin modificaciones o modificaciones menores, 30 % en la puntuación de síntomas nasales (Figura 3).

Se concluyó que se trataba de NARES, por lo que se inició tratamiento con esteroides nasales (fluticasona) y antihistamínicos orales y se continuó seguimiento y manejo por la consulta externa.

Discusión

La NARES es una enfermedad subdiagnosticada, ya que se requiere alta sospecha y la citología nasal es un método pocas veces utilizado por los médicos de primer contacto. Su diagnóstico es muy importante puesto que tiene adecuada respuesta a corticoides nasales, con pronóstico favorable, y su inadecuado manejo se asocia con el desarrollo de poliposis nasal o asma asociada con antiinflamatorios no esteroideos.

Es una enfermedad poco valorada ya que no existen criterios o protocolos diagnósticos consensuados al respecto. Tampoco han sido estudiados los potenciales blancos terapéuticos, como los agentes biológicos, ni la respuesta a antileucotrienos o corticoides sistémicos, por lo que los recursos terapéuticos empleados suelen ser muy limitados.

Aun cuando la causa más común de rinitis no alérgica es la idiopática (vasomotora), que representa cerca de 75 %, la mayoría de los casos clasificados como rinitis idiopática no han sido correctamente estudiados y han sido incorrectamente clasificados, con el consecuente mal manejo y pronóstico.

Conclusiones

El síndrome de NARES se debe considerar como diagnóstico diferencial de las rinopatías que se manejan en la consulta del especialista en alergía



Puntuación de síntomas nasales					
	0	1	2	3	TOTAL
Rinorrea					
Congestión nasal					
Estornudos					
Prurito					
TOTAL					

Figura 3. Prueba de provocación nasal y puntuación de síntomas nasales (aumento de 30 % de síntomas = positividad).

y se debe tener presente en otorrinolaringología, ya que constituye 13 % de las rinitis no alérgicas asociadas con eosinofilia, además de que existe riesgo de poliposis y asma relacionada con el uso de aspirina. El diagnóstico se debe basar en la sintomatología, pruebas cutáneas negativas, IgE total normal, eosinofilia nasal (> 20 %) y ausencia de respuesta en las pruebas de provocación o la ausencia de IgE específica. El tratamiento consiste en

administrar antiinflamatorios esteroideos tópicos y antileucotrienos, si bien se está probando el uso de anticuerpos monoclonales.

Agradecimientos

Se agradece al servicio de Laboratorio de Alergias y al personal de enfermería del Hospital General de México, por su apoyo en el manejo de los alérgenos y en la realización de las pruebas.

Referencias

1. Bousquet J, van Cauwenberge P, Allergic RHINITIS and Its Impact on Asthma (ARIA). Ginebra, Suiza: WHO; 2008.
2. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8(4):161-176. DOI: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00156.x
3. Larenas-Larenas D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos MA, Figueroa-Morales MA, et al. ARIA México 2014. Metodología ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2014;61 Supl 1:S3-S116. DOI: 10.29262/ram.v61i0.52
4. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy.* 2015;70(5):474-494. DOI: 10.1111/all.12573
5. Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6(3):215-220.
6. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;67(4):253-262. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/0091-6749\(81\)90019-1/pdf](https://www.jacionline.org/article/0091-6749(81)90019-1/pdf)
7. Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy.* 1990;64(6):513-518.

8. Kramer MF, De-La-Chaux R, Fintelmann R, Rasp G. NARES: a risk factor for obstructive sleep apnea? *Am J Otolaryngol.* 2004;25(3):173-177. DOI: 10.1016/j.amjoto.2003.12.004
9. Leone C, Teodoro C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Cavigioli G, Marazzini L, et al. Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(6 Pt 1):775-780. DOI: 10.1016/S0091-6749(97)70273-2
10. Gelardi M, Maselli-Del-Giudice A, Fiorella ML, Fiorella R, Russo C, Soleti P, et al. Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitutes a new severe nasal disorder. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21(2):325-331. DOI: 10.1177/039463200802100209
11. Moneret-Vautrin DA, Jankowski R, Wayoff M. Clinical and pathogenic aspects of NARES (non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome). *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1991;112(1):41-44.
12. Becker S, Rasp J, Eder K, Berghaus A, Kramer MF, Gröger M. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome is not associated with local production of specific IgE in nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(6):1469-1475. DOI: 10.1007/s00405-015-3769-4
13. Sonawane R, Ahire N, Patil S, Korde A. Study of eosinophil count in nasal and blood smear in allergic respiratory diseases. *MVP J Med Sci.* 2016;3(1):44-51.
14. Schiavano D, Nucera E, Milani A, Della-Corte AM, D'Ambrosio C, Pagliari G, et al. Nasal lavage cytometry in the diagnosis of nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES). *Allergy Asthma Proc.* 1997;18(6):363-366.
15. Crobach M, Hermans J, Kaptein A, Ridderikhoff J, Mulder J. Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. *Scand J Prim Health Care.* 1996;14(2):116-121.
16. Klimek L, Rasp G: Norm values for eosinophil cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(3):367-374. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00494.x
17. Settupane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(5):494-507. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62896-7
18. Purello-D'Ambrosio F, Isola S, Ricciardi L, Gangemi S, Barresi L, Bagnato GF. A controlled study on the effectiveness of loratadine in combination with flunisolide in the treatment of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES). *Clin Exp Allergy.* 1999;29(8):1143-1147. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00598.x
19. Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Van-Cauwenberge P. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs.* 2005;65(11):1537-1552.
20. Saito H, Morikawa H, Howie K, Crawford L, Baatjes AJ, Cyr MM, et al. Effects of a cysteinyl leukotriene receptor antagonist on eosinophil recruitment in experimental allergic rhinitis. *Immunology.* 2004;113(2):246-252. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01944.x
21. Kramer MF, Rasp G. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. *Allergy.* 1999;54(7):669-680. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00095.x

De-sensitization to allopurinol in a patient with tophi gout

Desensibilización a alopurinol en paciente con gota tofácea

Eunice Giselle López-Rocha,¹ Gerardo Hernández-Montoya,² Alberto Hernán Rodríguez-Pesina,²
Karen Alicia Rodríguez-Mireles³

Abstract

Background: Allopurinol is a xanthine oxidase inhibitor used in the treatment of patients with gout. Approximately 2% of patients are affected by adverse reactions to this drug. Severity ranges from mild rashes to severe reactions in up to 0.4% of cases. De-sensitization is carried out by administering increasing doses of the drug.

Case report: Thirty-year old man diagnosed with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia treated with bezafibrate and pravastatin, systemic arterial hypertension treated with losartan and a 10-year history of hyperuricemia with gout. Tophi were found in metacarpophalangeal joints and elbows. Treatment was started with allopurinol 300 mg/day. Two weeks later, he experienced facial erythema with itching and maculopapular lesions on the malar region 1 hour after the medication was ingested. An outpatient drug de-sensitization protocol was initiated, starting with 5 mg, and with gradual dose increases every 4 to 5 days for 59 days until the desired maintenance dose (300 mg) was reached.

Conclusions: Experience shows that de-sensitization to allopurinol is a safe alternative when there is hypersensitivity and treatment with this drug is required.

Keywords: Tophi gout; Uric acid; De-sensitization to allopurinol

Este artículo debe citarse como: López-Rocha EG, Hernández-Montoya G, Rodríguez-Pesina AH, Rodríguez-Mireles KA. Desensibilización a alopurinol en paciente con gota tofácea. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):316-320

ORCID

Eunice Giselle López-Rocha, 0000-0001-9242-0114; Gerardo Hernández-Montoya, 0000-0001-7578-6990;
Alberto Hernán Rodríguez-Pesina, 0000-0002-0397-2708; Karen-Alicia Rodríguez Mireles, 0000-0002-9613-8156

¹Alergia e Inmunología Clínica, práctica privada, San Luis Potosí, México

²Hospital General Río Verde, Río Verde, San Luis Potosí, México

³Alergia e Inmunología Clínica, práctica privada, Nuevo León, México

Correspondencia: Eunice Giselle López-Rocha.

aeri_05@hotmail.com

Recibido: 2018-03-08

Aceptado: 2018-07-12

DOI: 10.29262/ram.v65i3.369



Resumen

Antecedentes: El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa usado en el tratamiento de pacientes con gota. Aproximadamente 2 % de los pacientes son afectados por reacciones adversas a dicho fármaco. La severidad varía de erupciones cutáneas leves a reacciones graves hasta en 0.4 % de los casos. La desensibilización se lleva a cabo incrementando paulatinamente la dosis del fármaco.

Reporte de caso: Hombre de 30 años con diagnóstico de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia tratadas con bezafibrato y pravastatina, hipertensión arterial sistémica tratada con losartán e hiperuricemia con gota de 10 años de diagnóstico. Los tofos se encontraban en articulaciones metacarpofalángicas y codos. Se inició tratamiento con 300 mg diarios de alopurinol, a las dos semanas el paciente presentó eritema facial con prurito y lesiones maculopapulares en región malar una hora después de la ingesta del medicamento. Se inició protocolo ambulatorio de desensibilización a dicho fármaco comenzando con 5 mg, con incremento gradual de la dosis cada cuatro o cinco días por 59 días, hasta llegar a la dosis de mantenimiento deseada (300 mg).

Conclusiones: La experiencia muestra que la desensibilización a alopurinol es una alternativa segura cuando existe hipersensibilidad y necesidad de tratamiento con este fármaco.

Palabras clave: Gota tofácea; Ácido úrico; Desensibilización a alopurinol

Introducción

El alopurinol es un inhibidor potente de la xantina oxidasa, efectivo para reducir la concentración sérica de ácido úrico al permitir la excreción renal de precursores más solubles; es usado frecuentemente en el tratamiento de pacientes con gota.¹ Por lo general es un fármaco bien tolerado, sin embargo, aproximadamente 2 % de los pacientes son afectados por reacciones adversas, principalmente aquellos con insuficiencia renal.² La severidad de las reacciones varía de erupciones cutáneas leves (en la mayoría de los casos) a reacciones severas que ponen en riesgo la vida, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de hipersensibilidad a alopurinol, hasta en 0.4 % de los casos.^{3,4} El oxipurinol (principal metabolito del alopurinol) es el responsable de dichas reacciones de hipersensibilidad debido a su prolongada vida media.¹ Otros factores implicados son la coadministración de diuréticos tipo tiazidas, factores genéticos, respuesta inmune anormal mediada por linfocitos T y formación de complejos inmunes.⁵ En muchas partes del mundo no se dispone de otros fármacos hipouricémicos (como la rasburicasa), por lo que el alopurinol es la única opción terapéutica.

La desensibilización se define como la inducción de un estado de tolerancia temporal al fármaco responsable de una reacción de hipersensibilidad. Se lleva a cabo incrementando paulatinamente el fármaco hasta alcanzar la dosis terapéutica deseada. Si el fármaco es suspendido, el estado de tolerancia se pierde en el transcurso de horas a días. En la desensibilización de reacciones mediadas por IgE, la tolerancia se induce en el transcurso de varias horas, mientras que la tolerancia en reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado se alcanza en el transcurso de días a semanas.⁴

Desde hace más de 40 años, en pacientes con gota se han aplicado protocolos de desensibilización lenta de manera segura y con buenos resultados,⁴ sin embargo, no existen casos documentados de dicho procedimiento en México y son pocos los reportados en Latinoamérica, por lo que nos dimos a la tarea de documentar un caso exitoso de desensibilización a alopurinol en la República Mexicana.

Caso clínico

Hombre de 30 años de edad con diagnóstico de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (tratadas con bezafibrato y pravastatina), hipertensión arterial

sistémica desde cuatro años atrás (tratada con losartán) e hiperuricemia con gota (artritis y tofos) desde 10 años atrás; los tofos se encontraban en articulaciones metacarpofalángicas y codos (Figuras 1 a 3).



Figura 1. Mano izquierda con tofos de aspecto macular, firmes, circunscritos a articulaciones metacarpofalángicas.



Figura 2. Tofos en articulación de codo y antebrazo.

Cuatro años antes inició tratamiento con 300 mg diarios de alopurinol; a las dos semanas presentó eritema facial con prurito y formación de lesiones maculopapulares en región malar, una hora posterior a la ingesta del medicamento, motivo por el cual el médico tratante decidió la suspensión del fármaco. Un año más tarde reinició el alopurinol, a dosis de 100 mg diarios; a las dos semanas presentó la misma reacción, por lo que nuevamente suspendió el medicamento. Las lesiones y el prurito facial cedían con la suspensión del fármaco y la administración de un antihistamínico oral.

Finalmente se le prescribieron 120 mg diarios de febuxostat (inhibidor selectivo de xantinoxidasa), sin embargo, a las dos semanas presentó las mismas reacciones que con el alopurinol, lo cual lo obligó a interrumpir el tratamiento. Se le indicó esteroide oral en ciclo corto y antihistamínico vía oral, con lo que las lesiones remitieron a los tres días.

Por la necesidad de un tratamiento mantenido con alopurinol fue enviado al servicio de alergia. Tras consentimiento informado se inició protocolo de desensibilización al fármaco (Cuadro 1), repitiendo la última dosis tolerada durante cuatro días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento deseada (300 mg). El protocolo de desensibilización fue tomado de uno

Cuadro 1. Protocolo realizado de forma ambulatoria hasta alcanzar la tolerancia de 300 mg diarios de alopurinol. Basado en un protocolo realizado en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España⁶

Días	Dosis oral
1 a 4	5 mg
5 a 8	10 mg
9 a 12	15 mg
13 a 16	20 mg
17 a 19	40 mg
20 a 24	60 mg
25 a 29	80 mg
30 a 34	100 mg
35 a 38	120 mg
39 a 42	160 mg
43 a 46	180 mg
47 a 50	200 mg
51 a 54	240 mg
55 a 58	280 mg
59	300 mg



Figura 3. Tofos en codo derecho.

realizado en el Hospital Clínico San Carlos en Madrid, España.⁶

Los resultados de laboratorio antes y después de la desensibilización se describen en el Cuadro 2. El paciente no volvió a presentar prurito o lesiones con el alopurinol ni requirió antihistamínicos o esteroides. A los cinco meses el paciente continuaba tolerando 300 mg diarios del medicamento sin presentar reacciones.

Discusión

Se ha demostrado que la desensibilización disminuye la degranulación de las células cebadas por internalización de sus receptores de IgE en la superficie, disminuyendo así su respuesta posterior a la exposición del antígeno responsable.⁷

Cuadro 2. Exámenes de laboratorio antes y después de la desensibilización a alopurinol

Antes	Después
Glucosa 80 mg/dL	Glucosa 77 mg/dL
Urea 23.4 mg/dL	Urea 40 mg/dL
Creatinina 1.1 mg/dL	Creatinina 1.1 mg/dL
Ácido úrico 9.6 mg/dL	Ácido úrico 4.2 mg/dL
Colesterol 241 mg/dL	Colesterol 205 mg/dL
Triglicéridos 248 mg/dL	Triglicéridos 147 mg/dL

Los pacientes elegibles para desensibilización a alopurinol son aquellos con reacciones leves o en quienes no se dispone de otra alternativa terapéutica⁸ (Cuadro 3). La mayoría de los autores concuerda en que los protocolos de desensibilización deben evitarse en reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis exantemática tóxica o pustulosis exantemática aguda generalizada.⁹ El primer caso de desensibilización a alopurinol fue reportado en 1976 por Meyrier.¹⁰ La vía oral para desensibilización es la que más usada, ya que es efectiva y ocasiona menos reacciones serias,¹¹ si bien existe la descripción de un caso exitoso de desensibilización intravenosa a alopurinol en un paciente con gota en quien previamente había fallado un protocolo de desensibilización oral.¹²

El procedimiento se puede realizar en un ambiente ambulatorio, siempre bajo supervisión de personal debidamente entrenado. Existen múltiples estudios que avalan la eficacia a largo plazo y seguridad del protocolo de desensibilización a alopurinol, sin embargo, el procedimiento puede resultar

Cuadro 3. Indicaciones de desensibilización a pacientes con erupciones maculopapulares inducidas por alopurinol⁵

Pacientes con gota e insuficiencia renal, aquellos que requieran dosis cardioprotectora de aspirina, la cual inhibe el efecto uricosúrico.

Pacientes con gota, hiperuricemia por sobreproducción de ácido úrico, hiperuricosuria y nefrolitiasis, en quienes los uricosúricos pueden incrementar el riesgo de la formación de cálculos, cólico renal y falla renal.

Pacientes con gota e hiperuricemia por baja excreción, alérgicos o intolerantes a probenecid o sulfipirazona.

Pacientes con hiperuricemia asociada con malignidad debido a tratamiento citotóxico para enfermedades linfoproliferativas o mieloproliferativas.

ocasionalmente en reacciones que ponen en peligro la vida; para minimizar ese riesgo se recomienda estar atentos ante cualquier signo o síntoma de intolerancia, como prurito, eritema cutáneo, fiebre o úlceras orales, y suspender inmediatamente el fármaco.

Un protocolo más lento, con incremento de dosis cada cinco a 10 días, aumenta la posibilidad de una desensibilización exitosa y es recomendado para pacientes con alto riesgo: frágiles o ancianos, con múltiples comorbilidades, exantema confluyente y extendido, especialmente si se asocia con fiebre, estomatitis, edema facial o edema en lengua o eosinofilia (relacionados con reacciones cutáneas

potencialmente más severas) o pacientes que han experimentado exantemas recurrentes durante el procedimiento de desensibilización.⁶

Conclusiones

La experiencia que se describe muestra que la desensibilización a alopurinol es una alternativa válida y segura cuando existe hipersensibilidad y necesidad de tratamiento con este fármaco.

Agradecimientos

A todas las personas que contribuyeron en este protocolo de desensibilización y a la realización de este artículo.

Referencias

1. Tanna SB, Barnes JF, Seth SK. Desensitization to allopurinol in a patient with previous failed desensitization. *Ann Pharmacother.* 1999;33(11):1180-1183. DOI: 10.1345/aph.19043
2. McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalized patients. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(3):245-249.
3. Fam AG. Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3(1):29-35.
4. Calogiuri G, Nettis E, Di-Leo E, Foti C, Ferrannini A, Butani L. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(1):19-28. DOI: 0.2174/1871528111312010004
5. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):231-238. DOI: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<231::AID-ANR30>3.0.CO;2-7
6. Domínguez-Ortega J, Trindade C, Alonso-Llamazares A, Castellano-Bravo A, Cimarra-Álvarez-Lovell M, Martínez-Cócerca C. Hipersensibilidad al alopurinol: Eficacia de un protocolo de desensibilización en tres casos. *An Med Interna.* 2001;18(1):27-28.
7. Toker O, Tvito A, Rowe JM, Ashkenazi J, Ganzel C, Tal Y, et al. Rapid oral allopurinol desensitization in a patient with chronic myeloid leukemia. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(7):461-462.
8. Oka T, Rios EJ, Tsai M, Kalesnikoff J, Galli SJ. Rapid desensitization induces internalization of antigen-specific IgE on mouse mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):922-932. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.004
9. Soares J, Caiado J, Lopes A, Pereira M. Allopurinol desensitization: a fast or slow protocol? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(4):295-315.
10. Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E, Foti C, Ferrannini A, Butani L. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(1):19-28. DOI: 10.2174/1871528111312010004
11. Meyrier A. Desensitization in a patient with chronic renal disease and severe allergy to allopurinol. *Br Med J.* 1976;2(6033):458.
12. Walz-LeBlanc BA, Reynolds WJ, MacFadden DK. Allopurinol sensitivity in a patient with chronic tophaceous gout: success of intravenous desensitization after failure of oral desensitization. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1329-1331.