

Conocimiento de médicos de atención primaria sobre Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA): estudio piloto comparativo Brasil, Paraguay, Uruguay

Marilyn Urrutia-Pereira *et al.*

Tendencia de la prevalencia de asma y sus síntomas en los adolescentes tardíos mexicanos en un periodo de siete años

Jaime Morales-Romero *et al.*

Registry of primary immunodeficiencies in children at a fourth level hospital. Bogota, 2010-2016

Ángela Pedraza *et al.*

Calidad de vida en pacientes con asma alérgica severa en tratamiento con omalizumab

Nadia Karina Aguilar-Hinojosa *et al.*

Estudio de seguridad en inmunoterapia: práctica clínica en consulta de alergia

Francisco Germán Villanueva-Sánchez *et al.*

Evaluación de los niveles séricos de vitamina D en adultos asmáticos y su relación con el control de asma

Sandra Nora González-Díaz *et al.*

Prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños escolares en el Bajío de México

Martin Ramirez-Soto *et al.*

Alergia perioperatoria. Experiencia de tres años

Rodrigo Collado-Chagoya *et al.*

Critical review of ISAAC results for atopic dermatitis in tropical cities

Jorge Sánchez *et al.*

Participación de los linfocitos B reguladores (Breg) en las enfermedades alérgicas

Itze Cecilia Navarro-Hernández *et al.*

El protocolo de investigación VII. Validez y confiabilidad de las mediciones

Miguel Ángel Villasis-Keever *et al.*

Síndrome metabólico y urticaria crónica

Iván Chérrez-Ojeda *et al.*

Liquen plano bucal. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Francisco Germán Villanueva-Sánchez *et al.*

Anafilaxia por clorhexidina en un contexto perioperatorio: diagnóstico y manejo

Ana Calle *et al.*

Mycoplasma pneumoniae-induced atypical Steven-Johnson syndrome: a diagnostic challenge

Daniel Espinoza-Camacho *et al.*

Reacción grave e infrecuente con hidroclorotiazida

Beatriz Núñez-Acevedo *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. Luíana Hernández Velázquez
(luiana.hernandez@uabc.edu.mx)

Coeditores

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

Editores de Sección

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

Editores Asociados

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

Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Comité editorial internacional

Argentina

Dr. Martín Bozzola.

Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé.

Associação Brasileira de Alergia
e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto.

Universidade de São Paulo

Chile

Dra. Paula Duarte.

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan.

Asociación Colombiana de Asma Alergia e
Inmunología

Cuba

Dra. Mirta Álvarez Castelló.

Sociedad Cubana de Asma, Alergia e Inmunología
Clínica

Ecuador

John Zambrano Haboud.

Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

España

Dr. Antonio Valero Santiago.

Sociedad Española de Alergia e Inmunología
Clínica

Dra. Monserrat Fernández Rivas.

Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto.

Hospital La Fe

Estados Unidos

Dr. Juan C. Celedón.

Hispanic American Allergy Asthma
& Immunology Association

Comité editorial nacional

Dra. Blanca del Río Navarro

Dra. Blanca María Morfín Maciel

Dra. Laura Berrón Ruiz



Panamá

Dr. Paulo Barrera.

Asociación Panameña de
Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

Dra. Ana Elizabeth 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. 4, octubre-diciembre 2018, es una publicación trimestral, órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

Editora responsable: Nora Hilda Segura Méndez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN versión electrónica: 2448-9190 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

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

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

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

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

Contents

Original articles

321 Primary care physicians' knowledge about allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA guidelines): a comparative Brazilian/Paraguayan/Uruguayan pilot study

Marilyn Urrutia-Pereira, Carmen Fernández, Marilyn Valentin-Rostan, Álvaro Cruz, Odete Torres, Laura Simon, Pietro Nunes-Rinelli, Dirceu Solé

331 Trends in asthma prevalence and its symptoms in Mexican late adolescents over a 7-year period

Jaime Morales-Romero, Martín Bedolla-Barajas, Grace Adabel López-Cota, Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Eduardo Navarro-Lozano, Martín Robles-Figueroa, Silvia Lerma-Partida, María Fregoso-Fregoso

341 Registry of primary immunodeficiencies in children at a fourth level hospital. Bogota, 2010-2016

Ángela Pedraza, María Isabel Vargas-Rumilla, Juan Leandro Ramírez-Roa

349 Quality of life in patients with allergic asthma on treatment with omalizumab

Nadia Karina Aguilar-Hinojosa, Georgina Sánchez-Tec

357 Study on immunotherapy safety: clinical practice in allergy outpatient care

Francisco Germán Villanueva-Sánchez, Lilia Haidé Escalante-Macias, Graciela Zambrano-Galván, Juan Carlos Cuevas-González, Ixchel Araceli Maya-García

362 Evaluation of serum vitamin D levels in asthmatic adults and their relationship with asthma control

Sandra Nora González-Díaz, Alfredo Arias-Cruz, Jesús Zacarías Villarreal-Pérez, Daniel Sánchez-Guerra, Olga Patricia Monge-Ortega

372 Prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in school children of the Mexican Bajío region

Martín Ramírez-Soto, Martín Bedolla-Barajas, Tania González-Mendoza

379 Perioperative allergy. A 3-year experience

Rodrigo Collado-Chagoya, Rubén Alejandro Cruz-Pantoja, Javier Hernández-Romero, Cristóbal León-Oviedo, Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Sámamo

Revision article

389 Critical review of ISAAC results for atopic dermatitis in tropical cities

Jorge Sánchez, Andrés Sánchez, Ricardo Cardona

Immunology

400 Regulatory B cells (Bregs) role in allergic diseases

Itze Cecilia Navarro-Hernández, Rodrigo Cervantes-Díaz, Sandra Romero-Ramírez, Víctor Andrés Sosa-Hernández, Ari Kleinberg, David Eduardo Meza-Sánchez, José L. Maravillas-Montero

Research methodology

414 Research protocol VII. Validity and reliability of the measurements

Miguel Ángel Villasis-Keever, Horacio Márquez-González, Jessie Nallely Zurita-Cruz, Guadalupe Miranda-Novales, Alberto Escamilla-Núñez

Letter to the editor

422 Metabolic syndrome and chronic urticaria

Iván Chérrez-Ojeda, Daniel Simancas-Racines, Leonardo Greiding, Iván Tinoco-Morán

Clinical case

424 Oral lichen planus. Case report and literature review

Francisco Germán Villanueva-Sánchez, Lilia Haidé Escalante-Macias, Graciela Zambrano-Galván, Juan Carlos Cuevas-González, Ixchel Araceli Maya-García

Contenido

Artículos originales

321 Conocimiento de médicos de atención primaria sobre Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA): estudio piloto comparativo Brasil, Paraguay, Uruguay

Marilyn Urrutia-Pereira, Carmen Fernández, Marilyn Valentin-Rostan, Álvaro Cruz, Odete Torres, Laura Simon, Pietro Nunes-Rinelli, Dirceu Solé

331 Tendencia de la prevalencia de asma y sus síntomas en los adolescentes tardíos mexicanos en un periodo de siete años

Jaime Morales-Romero, Martín Bedolla-Barajas, Grace Adabel López-Cota, Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Eduardo Navarro-Lozano, Martín Robles-Figueroa, Silvia Lerma-Partida, María Fregoso-Fregoso

341 Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016

Ángela Pedraza, María Isabel Vargas-Rumilla, Juan Leandro Ramírez-Roa

349 Calidad de vida en pacientes con asma alérgica severa en tratamiento con omalizumab

Nadia Karina Aguilar-Hinojosa, Georgina Sánchez-Tec

357 Estudio de seguridad en inmunoterapia: práctica clínica en consulta de alergia

Francisco Germán Villanueva-Sánchez, Lilia Haidé Escalante-Macias, Graciela Zambrano-Galván, Juan Carlos Cuevas-González, Ixchel Araceli Maya-García

362 Evaluación de los niveles séricos de vitamina D en adultos asmáticos y su relación con el control de asma

Sandra Nora González-Díaz, Alfredo Arias-Cruz, Jesús Zacarías Villarreal-Pérez, Daniel Sánchez-Guerra, Olga Patricia Monge-Ortega

372 Prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños escolares en el Bajío de México

Martín Ramírez-Soto, Martín Bedolla-Barajas, Tania González-Mendoza

379 Alergia perioperatoria. Experiencia de tres años

Rodrigo Collado-Chagoya, Rubén Alejandro Cruz-Pantoja, Javier Hernández-Romero, Cristóbal León-Oviedo, Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Sámamo

Artículo de revisión

389 Revisión crítica de los resultados del ISAAC para dermatitis atópica en ciudades del trópico

Jorge Sánchez, Andrés Sánchez, Ricardo Cardona

Inmunología

400 Participación de los linfocitos B reguladores (Breg) en las enfermedades alérgicas

Itze Cecilia Navarro-Hernández, Rodrigo Cervantes-Díaz, Sandra Romero-Ramírez, Víctor Andrés Sosa-Hernández, Ari Kleinberg, David Eduardo Meza-Sánchez, José L. Maravillas-Montero

Metodología de la investigación

414 El protocolo de investigación VII. Validez y confiabilidad de las mediciones

Miguel Ángel Villasis-Keever, Horacio Márquez-González, Jessie Nallely Zurita-Cruz, Guadalupe Miranda-Novales, Alberto Escamilla-Núñez

Carta al editor

422 Síndrome metabólico y urticaria crónica

Iván Chérrez-Ojeda, Daniel Simancas-Racines, Leonardo Greiding, Iván Tinoco-Morán

Caso clínico

424 Liquen plano bucal. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Francisco Germán Villanueva-Sánchez, Lilia Haidé Escalante-Macias, Graciela Zambrano-Galván, Juan Carlos Cuevas-González, Ixchel Araceli Maya-García

- 431 Anafilaxia por clorhexidina en un contexto perioperatorio: diagnóstico y manejo**
Ana Calle, Liliana Guevara-Saldaña, Ricardo Cardona
- 437 Síndrome de Steven-Johnson atípico inducido por *Mycoplasma pneumoniae*: un reto diagnóstico**
Daniel Espinoza-Camacho, Olga Patricia Monge-Ortega, Giovanni Sedó-Mejía
- 442 Reacción grave e infrecuente con hidroclorotiazida**
Beatriz Núñez-Acevedo, Javier Domínguez-Ortega, Beatriz Rodríguez-Jiménez, Cristina Kindelan-Recarte, Manuel Arturo Pérez-Fernández
- 431 Chlorhexidine anaphylaxis in a perioperative context: diagnosis and management**
Ana Calle, Liliana Guevara-Saldaña, Ricardo Cardona
- 437 *Mycoplasma pneumoniae*-induced atypical Steven-Johnson syndrome: a diagnostic challenge**
Daniel Espinoza-Camacho, Olga Patricia Monge-Ortega, Giovanni Sedó-Mejía
- 442 Severe and rare adverse reaction to hydrochlorothiazide**
Beatriz Núñez-Acevedo, Javier Domínguez-Ortega, Beatriz Rodríguez-Jiménez, Cristina Kindelan-Recarte, Manuel Arturo Pérez-Fernández

Primary care physicians' knowledge about allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA guidelines): a comparative Brazilian/Paraguayan/Uruguayan pilot study

Conocimiento de médicos de atención primaria sobre Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA): estudio piloto comparativo Brasil, Paraguay, Uruguay

Marilyn Urrutia-Pereira,¹ Carmen Fernández,² Marylin Valentin-Rostan,³ Álvaro Cruz,⁴ Odete Torres,¹ Laura Simon,¹ Pietro Nunes-Rinelli,¹ Dirceu Solé⁵

Abstract

Background: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) establishes guidelines for the treatment of allergic rhinitis (AR) and its comorbidities.

Objective: To assess and compare the level of knowledge about AR and ARIA guidelines among primary care physicians (PCP) of Brazil, Paraguay and Uruguay.

Methods: 336 PCPs (Brazil 109, Paraguay 127, Uruguay 100) answered a questionnaire about personal and professional data and knowledge on RA and the ARIA guidelines; the Google Forms tool was used.

Results: There was a predominance of females (73, 50.4 and 70 % in Brazil, Paraguay and Uruguay, respectively); 124 worked in the community and 75 in emergency departments. Brazil and Uruguay PCPs recognized AR symptoms; 67 % of those from Uruguay did not ask about a history of AR diagnosis, 93 % about an asthma diagnosis and 90 % about rhinitis interference with daily activities. Intranasal corticosteroids use: 78, 92 and 54 % of Brazilian, Paraguayan and Uruguayan doctors; 100, 73.4 and 78 % of Paraguayan, Brazilian and Uruguayan PCPs, respectively, did not refer the patient to a specialist; 26.6, 62 and 6 % of PCPs in Brazil, Paraguay and Uruguay, respectively, knew the ARIA guidelines.

Conclusions: AR is commonly looked after by PCPs, but the recognition of symptoms and knowledge about ARIA guidelines are low and treatment is not always optimal.

Keywords: ARIA; Allergic rhinitis; Primary care physician

Este artículo debe citarse como: Urrutia-Pereira M, Fernández C, Valentin-Rostan M, Cruz A, Torres O, Simon L, Nunes-Rinelli P, Solé D. Conocimiento de médicos de atención primaria sobre Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA): estudio piloto comparativo Brasil, Paraguay, Uruguay. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):321-330

ORCID

Marilyn Urrutia-Pereira, 0000-0001-6575-7897; Carmen Fernández, 0000-0001-6745-649X; Marylin Valentin-Rostan, 0000-0002-0782-9386; Alvaro Cruz, 0000-0002-7403-3871; Odete Torres, 0000-0002-8256-869X; Laura Simon, 0000-0002-0046-6009; Pietro Nunes-Rinelli, 0000-0002-3050-4539; Dirceu Solé, 0000-0002-3579-0861



Resumen

Antecedentes: En ARIA se establecen directrices para el tratamiento de la rinitis alérgica y sus comorbilidades.

Objetivo: Evaluar y comparar el nivel de conocimiento sobre rinitis alérgica y la guía ARIA en médicos de atención primaria (MAP) de Brasil, Paraguay y Uruguay.

Métodos: 336 MAP (Brasil 109, Paraguay 127, Uruguay 100) respondieron un cuestionario sobre datos personales, profesionales y conocimiento en rinitis alérgica y ARIA; se utilizó Google Forms.

Resultados: Predominaron las mujeres (73, 50.4 y 70 % en Brasil Paraguay Uruguay); 124 trabajaban en la comunidad y 75 en servicios de urgencias. Los MAP de Brasil y Uruguay reconocieron los síntomas de rinitis alérgica; 67 % de Uruguay no preguntaba sobre antecedentes de diagnóstico de rinitis alérgica, 93 % sobre diagnóstico de asma y 90 % sobre la interferencia de la rinitis con las actividades diarias. Uso de corticosteroides intranasales: 78, 92 y 54 % de los médicos de Brasil Paraguay y Uruguay; 100, 73.4 y 78 % de Paraguay, Brasil y Uruguay no derivaban el paciente al especialista; 26.6, 62 y 6 % de Brasil, Paraguay y Uruguay conocían ARIA.

Conclusiones: La rinitis alérgica frecuentemente es atendida por el MAP, pero el reconocimiento de los síntomas y el conocimiento sobre ARIA son reducidos y el tratamiento no siempre es óptimo.

Palabras clave: ARIA; Rinitis alérgica; Médico de atención primaria

¹Universidad Federal de Pampa, Departamento de Medicina, Río Grande del Sur, Brasil

²Inmune CDE Clinic, Alto Paraná, Paraguay

³Hospital Pereira Rossell, División de Pediatría Alérgica, Montevideo, Uruguay

⁴Universidad Federal de Bahía, Bahía, Brasil

⁵Universidad Federal de São Paulo, División de Alergia, Inmunología Clínica y Reumatología, São Paulo, Brasil

Correspondencia: Marilyn Urrutia-Pereira.
urrutiamarilyn@gmail.com

Recibido: 2018-07-19

Aceptado: 2018-08-09

DOI: 10.29262/ram.v65i4.525

Abreviaturas y siglas

ARIA, Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma

MAP, médico de atención primaria

OMS, Organización Mundial de la Salud

RA, rinitis alérgica

TCLE, consentimiento libre y esclarecido

Antecedentes

La rinitis es una enfermedad crónica que inicia con frecuencia en la infancia y persiste a lo largo de la vida, generando un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes en todos los grupos de edad.¹ Los síntomas de la rinitis alérgica (RA) pueden causar malestar físico, emocional e incapacidad funcional. La interferencia en la productividad en el trabajo o en la escuela puede generar un impacto social significativo, así como alteraciones del sueño asociadas con síntomas nasales más graves.^{2,3}

Una parte significativa de pacientes con RA utiliza medicamentos sin prescripción médica, con

poca frecuencia acude a consulta, busca ayuda en la comunidad o atención por el médico de atención primaria (MAP).^{4,5,6}

Durante los últimos años se han desarrollado directrices internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la RA, con el objetivo de mejorar la atención médica de estos pacientes,^{1,7,8,9} sin embargo, el impacto de estas directrices en la práctica de los MAP es poco conocido.¹⁰

La iniciativa Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA) fue iniciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 y se publicó en 2001.⁷

Los objetivos iniciales fueron proponer una nueva clasificación para la RA, promover el concepto de multimorbilidad en asma y rinitis y desarrollar directrices que pudieran ser utilizadas globalmente para todos los países y poblaciones.

Desde entonces, la guía ARIA ha pasado por varias actualizaciones y ha sido difundida y aplicada en más de 70 países, con énfasis en la implementación de tecnologías emergentes para una medicina personalizada e individualizada. La revisión de ARIA 2016 reiteró la necesidad de proporcionar una vida activa y saludable para los pacientes que padecen RA, independientemente de su edad, sexo o condición socioeconómica, buscando reducir las desigualdades sociales y de salud derivadas de la enfermedad.^{1,8,9}

Es importante, destacar la importancia de que los MAP sean alentados a conocer y utilizar la guía ARIA en su práctica diaria.^{11,12}

Las dificultades en la utilización de las guías ARIA en la práctica clínica pueden ser consecuencia de falta de concientización acerca de la enfermedad, comunicación inadecuada en la relación médico-paciente, desconocimiento de la guía, limitaciones propias de los sistemas de salud locales, duración del tratamiento o las propias creencias de los pacientes sobre los medicamentos, lo que genera un tratamiento inadecuado.¹³

Como la mayoría de los pacientes con RA en primera instancia acude para su diagnóstico y tratamiento a los MAP, el objetivo de este estudio piloto fue evaluar y comparar el nivel de conocimientos sobre RA y las recomendaciones de la guía ARIA en MAP de Brasil, Paraguay y Uruguay.

Métodos

Estudio observacional, cuantitativo para evaluar y comparar el nivel de conocimientos de MAP Brasil, Paraguay y Uruguay.

La recolección de los datos se realizó de octubre a diciembre de 2017. Fue utilizado un cuestionario virtual, autoadministrado, derivado de la versión original en inglés del ARIA One Airways Questionnaire¹ (cuadros 1 y 2), para lo cual utilizamos Google Forms.

Después de la traducción al portugués y español por dos traductores independientes, se hizo la conciliación de los mismos para ajustes de las diferencias y la preparación del cuestionario final, el cual fue respondido por 15 MAP de cada país participante para

evaluar la selección y la claridad del cuestionario. Después de evaluar las sugerencias de los encuestados y su pertinencia, se hicieron las adecuaciones necesarias y las versiones finales de los cuestionarios fueron incorporadas a una plataforma online.

Para acceder al cuestionario, los participantes recibieron un enlace que direccionaba a Google Forms: <https://goo.gl/forms/L2EkT381aIRiZbeh1> e informaron su dirección de correo electrónico (cuadro 1). Esta medida evitó la duplicidad de cuestionarios respondidos por un mismo participante.

El cuestionario está formado por dos partes: la primera con datos demográficos, edad, sexo, municipio y lugar de trabajo, tiempo de servicio, formación académica, tipo de institución de graduación y durante cuánto tiempo. La segunda parte evalúa los conocimientos sobre RA y guía ARIA (cuadro 1).¹⁴

Al responder el cuestionario, los datos obtenidos fueron automáticamente transferidos a una base de datos vinculada a Google Forms.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: ser MAP, aceptar participar en el estudio mediante la aceptación del consentimiento libre y esclarecido (TCLE), proporcionar su dirección electrónica, responder el cuestionario online disponible en el enlace de Google Forms y cuestionario totalmente contestado.

Fueron excluidos del estudio cuestionarios incompletos. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Científico y de Ética de la Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción Alto Paraná, Paraguay.

El análisis de los datos se realizó conforme a las respuestas proporcionadas. Los datos fueron presentados en frecuencias simples y por tratarse de un estudio piloto se utilizó una muestra de conveniencia y no fue realizado cálculo de muestra previo.

Resultados

Participaron 336 MAP: 109 de Brasil, 127 de Paraguay y 100 del Uruguay. Predominó el sexo femenino: Brasil 73 %, Paraguay 50.4 % y Uruguay 70 %. El promedio de edad fue de 31 años; 45.5 % de los MAP trabajaba en la comunidad, 22 % en servicios de emergencia y 21.1 % en consultorio privado.

Con relación al tiempo de formación, 34 % de los MAP de Brasil tenía más de 10 años, 67 % de los de Paraguay entre uno y cinco años y 82 % de los MAP de Uruguay menos de un año (cuadro 2).

Cuadro 1. Cuestionario para médicos de atención primaria			
Parte 1. Información general			
1. Edad: _____ años			
2. Género:		a) Femenino	b) Masculino
3. ¿Dónde trabaja? (mencione lugar de trabajo)			
4. Este establecimiento, administrativamente, puede ser encuadrado como (señalar una sola alternativa):			
a) Unidad básica de salud ()		c) Unidad de urgencias ()	
b) Clínica privada ()		d) Servicio universitario ()	
5. Vínculo laboral:			
a) Concurso público-estado ()			
b) Concurso público-provincial o departamental ()			
c) Contratación temporal ()			
6. ¿Hace cuantos años ejerce como médico de atención primaria?			
1 año ()	1 a 5 años ()	6 a 10 años ()	Más de 10 años ()
7. ¿En que año se graduó y en que institución universitaria?			
Año de conclusión del curso: _____			
Institución:		a) Pública ()	b) Privada ()
Parte II. Conocimientos			
8. ¿Sabe usted qué es rinitis alérgica?		Sí ()	No ()
9. De haber respondido afirmativamente, tilde los principales síntomas de la rinitis alérgica			
Secreción nasal intensa ()	Estornudos ()	Picazón en la nariz ()	
Conjuntivitis ()	Obstrucción nasal ()	Picazón en los ojos ()	
Cefalea ()	Tos ()	Silbido en el pecho ()	
Falta de aire ()	Dificultad para dormir ()	Dificultad para realizar ejercicios ()	
10. Frecuencia con que usted solicita información al paciente sobre sus síntomas cuándo este concurre a la farmacia con síntomas respiratorios.			
1. Nunca pregunto ()		3. Raramente pregunto ()	
2. Siempre pregunto ()		4. Frecuentemente pregunto ()	
11. ¿Le pregunta al paciente cuánto tiempo hace que presenta síntomas respiratorios?		Sí ()	No ()
12. ¿Pregunta al paciente si el tiene esos síntomas todo el tiempo en épocas específicas del año?		Sí ()	No ()
13. ¿Pregunta al paciente si esos síntomas ocurren cuando está cerca de animales o expuesto a algún alérgeno en su casa o en el trabajo?		Sí ()	No ()
14. ¿Pregunta al paciente si alguna vez un médico lo ha diagnosticado como portador de rinitis alérgica?		Sí ()	No ()
15. Si el paciente usa descongestivos nasales, ¿le pregunta con qué frecuencia lo hace?		Sí ()	No ()
16. ¿Pregunta al paciente si la secreción nasal es clara o purulenta?		Sí ()	No ()
17. ¿Pregunta al paciente si además presenta falta de aire o silbido en el pecho?		Sí ()	No ()

Continúa en la siguiente página...

...Continúa de la página anterior

18. ¿Ha preguntado al paciente si alguna vez ha sido diagnosticado como asmático, o le han dicho que tiene asma?	Sí ()	No ()
19. En ese caso, ¿los síntomas de rinitis alérgica agravan el asma?	Sí ()	No ()
20. ¿Los síntomas de rinitis alérgica que presenta el paciente interfieren en sus actividades diarias? (escuela, trabajo)	Sí ()	No ()
21. ¿Le pregunta usted al paciente si tiene otros problemas de salud o está usando cualquier otra medicación?	Sí ()	No ()
22. Si el paciente solicita una orientación, ¿qué medicación recomendaría?		
Antihistamínicos 1ª generación ()	Antihistamínicos 2ª generación ()	
Antihistamínico + vasoconstrictor sistémico ()	Vasoconstrictores tópicos nasales ()	
Corticosteroides orales ()	Corticosteroides tópicos nasales ()	
Corticosteroides inhalados ()	Homeopatía ()	
23. ¿Le sugeriría al paciente consultar a un especialista?	Sí ()	No ()
24. ¿Conoce usted las guías ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma) para médicos de atención primaria?	Sí ()	No ()

Los médicos de Brasil y Uruguay reconocieron los principales síntomas de RA (84 a 100 %): en Paraguay, 64.6 % reconoció como síntomas principales el prurito nasal y 28.3 % el estornudo (cuadro 2).

Los médicos de Brasil y Paraguay reconocieron la importancia de la exposición del paciente a animales y alérgenos en casa o en el trabajo, así como el impacto de las comorbilidades asociadas con RA, en ellas el asma y su impacto en la calidad de vida del paciente (cuadro 2).

En Uruguay, 97 % de los MAP no preguntaba al paciente sobre la presencia de síntomas nasales y el contacto con animales, o la exposición a alérgenos en su casa o en el trabajo, 67 % nunca preguntaba al paciente sobre el diagnóstico médico de RA, 43 % no solicitaba información sobre la frecuencia del uso de descongestivos nasales (cuadro 2).

En cuanto a la información sobre asma, en Uruguay los MAP no indagaban acerca de diversos aspectos: 93 % sobre el diagnóstico médico de asma, 72 % sobre la falta de aire o silbidos en el pecho del paciente, 94 % si la presencia de RA empeoraba los síntomas de asma, 90 % sobre la interferencia de los síntomas de RA en las actividades diarias del paciente y 84 % sobre otros problemas de salud o uso concomitante de otro medicamento (cuadro 2).

El tratamiento fue variable, la utilización de corticosteroides tópicos nasales en Brasil se obser-

vó en 78 %, en Paraguay en 92 % y en Uruguay en 54 %. En relación con los antihistamínicos, 41.3 % de los MAP de Brasil prescribió los de primera generación; solo 6.3 % de los MAP en Paraguay los prescribieron (3.9 % de primera generación y 2.4 % de segunda generación) y 17 % de los MAP en Brasil prescribía homeopatía (cuadro 2).

En cuanto a la derivación de los pacientes a especialistas, 73.4 % de los MAP de Brasil, 78 % de Uruguay y 100 % de Paraguay no derivan al paciente con RA al especialista y solamente 26.6 % de Brasil, 62 % de Paraguay y 6 % de Uruguay conocían la existencia de la guía ARIA (cuadro 2).

Discusión

La RA es uno de los 10 principales motivos de consulta a los servicios de atención primaria. A pesar de su capacidad, poco médicos poseen conocimientos suficientes para el manejo de pacientes alérgicos, lo que dificulta su diagnóstico y determina el seguimiento inadecuado.^{6,15}

El conocimiento sobre las buenas prácticas en enfermedades alérgicas por parte de los MAP son fundamentales para la mejor gestión de las mismas.

Algunos estudios demuestran que las conductas en los servicios de atención primaria no siempre son consistentes con los consensos internacionales más recientes; en nuestra investigación solo 14 % de los

Cuadro 2. Respuestas de los médicos de atención primaria al cuestionario ARIA One Airways questionnaire (después de la traducción y la adaptación) y país de origen						
Pregunta	Brasil (n = 109)		Paraguay (n = 127)		Uruguay (n = 100)	
	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Femenino	67	73	64	50.4	70	70
Masculino	42	37	63	49.6	30	30
Local de trabajo						
Consultorio particular	21	19.3	9	7.1	41	41
Unidad básica de salud	71	65.1	23	18.1	59	59
Servicio de urgencias	0	0.0	75	59.1	0	0.0
Actividad universitaria	0	0.0	20	15.7	0	0.0
Años de formación						
Menos de un año	19	17.4	36	28.3	82	82
1-5 años	28	25.7	67	52.8	16	16
Mas de 10 años	38	34.9	4	3.1	2	2
Principales síntomas de la rinitis alérgica						
Estornudos	105	96.3	36	28.3	100	100
Coriza intensa	104	95.4	18	14.2	76	76
Prurito nasal	92	84.4	82	64.6	100	100
Obstrucción nasal	97	89.0	2	1.6	82	82
¿Los síntomas se presentan todo el tiempo o en alguna época específica del año?						
Sí	102	93.6	127	100.0	3	3
¿Los síntomas ocurren cuando se está cerca de animales o expuesto a alérgeno en el hogar o en el trabajo?						
Sí	102	93.6	100	78.4	3	3
¿Alguna vez un médico diagnosticó rinitis alérgica?						
Sí	73	67.0	107	84.3	33	33
¿Usa a menudo descongestionantes nasales?						
Sí	97	89.0	127	100	57	57
¿Falta de aire en el pecho?						
Sí	89	81.7	108	85.0	28	28
¿Existe diagnóstico médico de asma?						
Sí	89	81.7	115	90.6	7	7
¿Los síntomas de rinitis alérgica agravan el asma?						
Sí	85	78.0	105	82.7	6	6
¿Los síntomas de rinitis alérgica interfieren con las actividades diarias (escuela o trabajo)?						
Sí	92	84.4	61	48.0	10	10
¿Existen otros problemas de salud o se está utilizando cualquier otra medicación?						
Sí	104	95.4	127	100.0	16	16

Continúa en la siguiente página...

...Continúa de la página anterior

Si el paciente solicita una orientación terapéutica, ¿cuál medicación recomendaría?						
Antihistamínicos primera generación	45	41.3	5	3.9	6	6
Antihistamínicos segunda generación	61	56.0	3	2.4	35	35
Corticosteroides tópicos nasales	85	78.0	117	92.1	54	54
Homeopatía	19	17.4	1	0.8	0	0.0
¿Deriva al paciente al especialista?						
Sí	26	26.6	0	0.0	22	22
¿Conoce la guía ARIA?						
Sí	26	26.6	79	62.2	6	6

MAP identificó todos los criterios de los síntomas de RA.^{11,12,15,16}

En nuestro estudio, solo los médicos de Brasil y Uruguay nombraron los cuatro síntomas predominantes en los pacientes con RA (secreción, estornudos, picazón y obstrucción nasales), los médicos de Paraguay consideraron el prurito nasal y los estornudos más relevantes y a pesar de que la obstrucción nasal es uno de los síntomas más perturbadores de la RA, solamente 1.6 % de los médicos Paraguay la señalaron como importante. Este hecho es significativo, ya que la obstrucción nasal afecta a la mayoría de los individuos con RA y tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida, el sueño, las emociones, la productividad en el trabajo o la escuela y la capacidad de realizar actividades diarias.¹⁷

El asma y la RA son problemas de salud comunes en todo el mundo, con un impacto sustancial para la sociedad en términos de sufrimiento, uso de servicios de salud y recursos socioeconómicos. Por lo tanto, la detección temprana y el tratamiento ideal de la RA deben ser una prioridad, principalmente cuando el paciente presenta comorbilidades asociadas.¹⁸

Van Hoecke *et al.* evaluaron la capacidad de los MAP en la identificación de pacientes con asma y rinitis asociada y mostraron que 74 % señalaron esta asociación.¹⁹ Sin embargo, nuestros resultados indican que los médicos de Uruguay que atendían principalmente niños y adolescentes no tenían conocimientos suficientes sobre la relación asma y RA y el impacto de la segunda sobre la primera,¹ a pesar de que la RA en estos grupos de edad es una condición crónica frecuente.¹⁸

Los mismos consideran que los MAP recientemente egresados y con una experiencia clínica igual

o menor a cinco años¹⁹ son los mejores receptores para guías y consensos, sin embargo, nuestro estudio mostró que 82 % de los médicos de Uruguay con menos de un año de egresados tenían escaso conocimiento sobre RA y sus comorbilidades.

Los resultados de Papadopolous y Savvatianos indican que si bien 90 % de los pacientes alérgicos debería recibir tratamiento adecuado en la atención primaria, esto no ocurre debido a factores como falta de educación de los médicos en enfermedades alérgicas; es probable que por esta razón los médicos de Uruguay desconocieran el impacto de la RA en el asma.^{1,20}

Es importante recordar que los pacientes con comorbilidades asociadas pueden tener una forma más grave de la RA, la cual podría ser mejor controlada si el médico conociera el impacto de esas comorbilidades,²¹ situación que no ocurría en 84 % de los médicos de Uruguay, quienes no interrogaban a sus pacientes sobre otros problemas de salud o la utilización de otros medicamentos que pueden interferir en la conducción de la RA.

La elección del tratamiento para RA por parte de los médicos generales es interesante.

Demoly *et al.* evaluaron los esquemas de tratamiento prescritos por médicos generales a pacientes con RA: encontraron que 90 % de los pacientes con RA había recibido tratamiento con antihistamínicos y solo 45 %, corticosteroides tópicos nasales; estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro estudio en los médicos de Brasil y Paraguay.¹⁶

De acuerdo con Van Hoecke *et al.*, solo 10 % de los MAP participantes en su estudio recomendó tratamiento compatible con la guía ARIA y 25 % de los pacientes evaluados por Spinozzi *et al.* no recibió tratamiento a pesar de presentar síntomas claros de RA.^{19,21}

Es importante destacar que con frecuencia, aun cuando el MAP cuente con la información adecuada sobre el abordaje del paciente con RA, existen factores que interfieren en la prescripción medicamentosa, como la condición socioeconómica del paciente, costo de la medicación o si recibe los fármacos de forma gratuita.²²

Estos factores pueden explicar la menor tasa de prescripción de corticosteroides tópicos nasales, raramente disponibles para el tratamiento de la RA en las unidades de atención primaria a la salud y la mayor prescripción de antihistamínicos de primera generación^{23,24} entre los MAP de Brasil, donde esos fármacos se encuentran disponibles de forma gratuita en ese tipo de unidades.

Se recomienda la referencia al especialista de los pacientes con RA para muchas circunstancias clínicas, incluyendo síntomas de RA no controlados, calidad de vida reducida o con comorbilidad como asma.²⁵

En nuestra investigación constatamos que la mayoría de los MAP participantes no envía a los pacientes con RA al especialista, aun cuando se ha demostrado que la referencia mejora la salud, el funcionamiento social, la vitalidad y la calidad de vida de los pacientes.^{26,27}

Constatamos la guía ARIA era desconocida por 73.4 % de los MAP de Brasil, 38 % de Paraguay y 94 % de Uruguay, lo que explica la falta de directrices homogéneas y constituye un área de oportunidad para la educación médica continúa.¹⁹

La elevada prevalencia de RA, la reducción de la calidad de vida del paciente que la padece, las importantes consecuencias económicas que determina y al riesgo de comorbilidad que presenta, representa

una carga considerable para el paciente y la sociedad en su conjunto.

El incremento sobre el conocimiento de la guía ARIA implica mejor manejo de la enfermedad, determinando cambios importantes en el comportamiento de los médicos, profesionales de salud y pacientes,¹¹ sin embargo, la divulgación de la misma en los últimos 10 años fue muy baja entre los especialistas (alergólogos, neumólogos y pediatras) y prácticamente nula entre los MAP.

Son necesarias herramientas específicamente direccionadas y estrategias complementarias como conferencias, seminarios y ateneos para que la guía ARIA sea nuevamente difundida.

El conocimiento más profundo sobre la guía incrementará la sensibilización de los MAP a la utilización de las nuevas tecnologías emergentes de la medicina individualizada y predictiva, donde podrán encontrar herramientas para la mejor gestión de sus pacientes con RA.^{28,29,30}

En conclusión, directrices como ARIA se desarrollaron para mejorar y facilitar la implementación de evidencias científicas en la práctica clínica, pero sigue siendo limitado el impacto de ellas en el trabajo cotidiano de los MAP. Este estudio hace énfasis en la necesidad de mayores esfuerzos por parte de los gestores de salud, sociedades científicas y universidades, para que el conocimiento, diseminación y aplicación de directrices de diagnóstico y tratamiento, basadas en evidencias para RA, sean difundidos principalmente en la práctica de cuidados primarios. Así mejorará el conocimiento de las nuevas tecnologías móviles o aplicaciones para la gestión de la enfermedad, proporcionando una vida activa y saludable a los pacientes con RA.

Bibliografía

1. Brozek JL, Bousquet J, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
2. Vandeplass O, D'Alpaos V, Van-Brussel P. Rhinitis and its impact on work. *Respir Med.* 2008;8(2):145-149. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3282f63d92
3. Urrutia-Pereira M, Solé D, Chong Neto HJ, Acosta V, Cepeda AM, et al. Sleep disorders in Latin-American children with asthma and/or allergic rhinitis and normal controls. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(2):145-151. DOI: 10.1016/j.aller.2016.05.005.
4. Bousquet J, Van-Cauwenberge, Khaltaev N. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergic rhinitis and its impact on asthma. Allergy.* 2004;59(4):373-387. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2003.00468.x

5. Bousquet J, Bewick M, Cano A, Eklund P, Fico G, Goswami N, et al. Building bridges for innovation in ageing: synergies between action groups of the EIP on AHA. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(1):92-104. DOI: 10.1007/s12603-016-0803-1
6. Hazeldine M, Worth A, Levy ML, Sheikh A. Follow-up survey of general practitioners' perceptions of UK allergy services. *Prim Care Respir J.* 2010;19(1):84-86. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00002
7. Bousquet J, Van-Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5 Suppl):S147-S334.
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8-160.
9. 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
10. Van-Hoecke H, Vastesaegeer N, Dewulf L, Sys L, Van-Cauwenberge P. Classification and management of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season. *Allergy.* 2006;61(6):705-711. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01057.x
11. Costa DJ, Bousquet PJ, Ryan D, Price D, Demoly P, Brozek J, et al. Guidelines for allergic rhinitis need to be used in primary care. *Prim Care Respir J.* 2009;18(4):250-257. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00028
12. Maio S, Simoni M, Baldacci S, Angino A, Martini F, Cerrai S, et al. The ARGAs study with Italian general practitioners: prescriptions for allergic rhinitis and adherence to ARIA guidelines. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(10):1743-1751. DOI: 10.1185/03007995.2012.724393
13. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA.* 1999;282(15):1458-1465. DOI: 10.1001/jama.282.15.1458
14. Faleiros F, Kappler C, Ramos-Pontes FA, Souza-Da-Silva S, Dos-Santos-Nogueira-De-Goes F, Dias-Cucik CD. Uso de Questionário online e divulgação virtual como estratégia de coleta de dados em estudos científicos. *Texto Contexto Enferm.* 2016;25(4):e3880014. DOI: 10.1590/0104-07072016003880014
15. Flokstra-De-Blok BM, Van-Der-Molen T, Christoffers WA, Kocks JW, Oei RL, Oude-Elberink JN, et al. Development of an allergy management support system in primary care. *J Asthma Allergy.* 2017;10:57-65. DOI: 10.2147/JAA.S123260
16. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M. ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France. *Allergy.* 2002;57(6):546-554. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2002.t01-1-13370.x
17. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relation of nasal congestion with sleep, mood and productivity. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):811-819. DOI: 10.1185/030079907X178793
18. Van-Weel C. General practitioners' central role in management of asthma and allergic rhinitis. *Allergy.* 2008;63(8):1005-1007. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01655.x
19. Van-Hoecke H, Vandeplass G, Acke F, Thas O, De-Sutter A, Gevaert P, et al. Dissemination and implementation of the ARIA guidelines for allergic rhinitis in general practice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(2):106-113. DOI: 10.1159/000355953
20. Papadopoulos NG, Savvatanos S. The vital need for allergy training: removing the doubts. *Prim Care Respir J.* 2013;22(1):5-6. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00021
21. Spinozzi F, Murgia N, Baldacci S, Maio S, Pala AP, Casciari C, et al. Characteristics and predictors of allergic undertreatment in primary care. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(1):129-136. DOI: 10.1177/0394632015595779
22. Kasje WN, Timmer JW, Boendermaker PM, Haaijer-Ruskamp FM. Dutch GPs' perceptions: the influence of out-of-pocket costs on prescribing. *Soc Sci Med.* 2002;55(9):1571-1578. DOI: 10.1016/S0277-9536(01)00291-X
23. Fokkens WJ. Who should treat patients with seasonal allergic rhinitis? *Allergy.* 2002;57(6):469-471. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2002.13370.x
24. Wang DY, Chan A, Smith JD. Management of allergic rhinitis: a common part of practice in primary care clinics. *Allergy.* 2004;59(3):315-319. DOI: 10.1046/j.1398-9995.2003.00402.x

25. Egan M, Bunyavanich S. Allergic rhinitis: the “Ghost Diagnosis” in patients with asthma. *Asthma Res Pract.* 2015;1:8. DOI: 10.1186/s40733-015-0008-0
26. Bagenstose SE, Bernstein JA. Treatment of chronic rhinitis by an allergy specialist improves quality of life outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83(6 Pt 1):524-528.
27. Harmsen L, Nolte H, Backer V. The effect of generalist and specialist care on quality of life in asthma patients with and without allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(3):288-294.
28. 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.* 2017;72(6):857-865.
29. Ivancevich JC, Neffen H, Zernotti ME, Asayag E, Blua A, Cicerán 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
30. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, Van-Eerd M, Murray R, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real world data: the MASK observational pilot study. *Allergy.* 2018;73(9):1763-1774. DOI: 10.1111/all.13406

Trends in asthma prevalence and its symptoms in Mexican late adolescents over a 7-year period

Tendencia de la prevalencia de asma y sus síntomas en los adolescentes tardíos mexicanos en un periodo de siete años

Jaime Morales-Romero,¹ Martín Bedolla-Barajas,² Grace Adabel López-Cota,³ Tonantzin Isis Bedolla-Pulido,⁴ Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido,² Eduardo Navarro-Lozano,⁴ Martín Robles-Figueroa,³ Silvia Lerma-Partida,⁴ María Fregoso-Fregoso⁵

Abstract

Background: Late adolescents with asthma are rarely studied, since generally they are not included in children or adult groups; in addition, studies assessing asthma trends are scarce in Mexico, and their results might differ from findings in developed countries.

Objective: To determine the trends in asthma prevalence and its symptoms in late adolescents over a period of 7 years.

Methods: The prevalence of asthma and its symptoms were compared in two cross-sectional population-based cohorts, one from 2009 and the other from 2016.

Results: The presence of wheezing sometime in life and during the previous year was significantly increased between 2009 and 2016 (12.8 % versus 20.1 % and 7.3 % versus 10.3 %, $p < 0.001$ and 0.002 , respectively). The prevalence of asthma went from 7.8 % in 2009 to 12.7 % in 2016 ($p < 0.0001$). In addition, the prevalence of allergic rhinitis (4.5 % versus 9.0 %) and atopic dermatitis (3.8 % versus 5.2 %) also showed marked increases ($p < 0.0001$ and 0.051 , respectively).

Conclusions: The prevalence of asthma and some of its symptoms in late adolescents substantially increased in a 7-year period,

Keywords: Asthma; Adolescents; Cross-sectional studies

Este artículo debe citarse como: Morales-Romero J, Bedolla-Barajas M, López-Cota GA, Bedolla-Pulido TI, Bedolla-Pulido TR, Navarro-Lozano E, Robles-Figueroa M, Lerma-Partida S, Fregoso-Fregoso M. Tendencia de la prevalencia de asma y sus síntomas en los adolescentes tardíos mexicanos en un periodo de siete años. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(4):331-340

ORCID

Jaime Morales-Romero, 0000-0002-1492-1797; Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582; Grace Adabel López-Cota, 0000-0002-9093-475X; Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, 0000-0002-3374-8061; Ramses Bedolla-Pulido, 0000-0002-5292-0728; Eduardo Navarro-Lozano, 0000-0002-7604-7791; Martín Robles-Figueroa, 0000-0003-3984-9928; Silvia Lerma-Partida, 0000-0001-9641-4811; María Fregoso-Fregoso 0000-0003-4500-3232

¹Universidad Veracruzana, Instituto de Salud Pública, Veracruz, México

²Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Jalisco, México

³Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Medicina Interna, Jalisco, México

⁴Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México

⁵Hospital General de Zapopán, Servicio de Endocrinología, Jalisco, México

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

Recibido: 2018-05-18

Aceptado: 2018-07-06

DOI: 10.29262/ram.v65i4.392



Resumen

Antecedentes: Los adolescentes tardíos con asma pocas veces son investigados, dado que generalmente no se incluyen en los grupos de niños ni adultos, además, en México, los estudios que evalúan la tendencia del asma son escasos y sus resultados pudieran diferir de los hallazgos en los países desarrollados

Objetivo: Determinar la tendencia de la prevalencia del asma y sus síntomas en adolescentes tardíos en un periodo de siete años.

Métodos: Se compararon las prevalencias de asma y sus síntomas de dos cortes transversales con base poblacional, uno en 2009 y otro en 2016.

Resultados: La presencia de sibilancias alguna vez en la vida y durante el año previo se incrementó significativamente entre 2009 y 2016 (12.8 % *versus* 20.1 % y 7.3 % *versus* 10.3 %; $p < 0.0001$ y 0.002 , respectivamente). La prevalencia del asma pasó de 7.8 % en 2009 a 12.7 % en 2016 ($p < 0.0001$). Adicionalmente, las prevalencias de rinitis alérgica (4.5 % *versus* 9.0 %) y dermatitis atópica (3.8 % *versus* 5.2 %) también sufrieron incrementos notorios ($p < 0.0001$ y 0.051 respectivamente).

Conclusión: La prevalencia de asma y algunos de sus síntomas en adolescentes tardíos se incrementaron sustancialmente en los siete años previos.

Palabras clave: Asma; Adolescentes; Estudios transversales

Antecedentes

El asma afecta aproximadamente a 300 millones de personas a nivel global.¹ Variaciones en su prevalencia han sido documentadas en diversas regiones del mundo;² en tanto, en algunos lugares ha tenido incrementos, en otros muestra tendencia a la baja o se mantiene estacionario.³ Aunque el origen del asma cuenta con un fuerte sustrato genético,^{4,5} cambios súbitos hacen poco probable que este sea el motivo de dichas variaciones. Así, diversos elementos externos emergen como factores relevantes en la génesis del asma.^{6,7,8,9,10,11,12}

Evaluar el comportamiento epidemiológico del asma no solo permite el contraste de las prevalencias a través del tiempo, sino que también facilita las comparaciones entre diferentes centros y diferentes países.³

Un grupo poblacional pocas veces investigado son los adolescentes tardíos, dado que generalmente no quedan enmarcados en los niños o en los adultos. Por otro lado, en México y en Latinoamérica, los estudios encaminados a evaluar la tendencia del asma son escasos y sus resultados pudieran diferir de los hallazgos observados en los países desarrollados. Por ello, apegándonos a las recomendaciones de The International Study of Asthma and Allergies

in Childhood (ISAAC),¹³ el objetivo de este estudio fue determinar las tendencias en la prevalencia del asma y de sus síntomas en adolescentes tardíos en un periodo de siete años.

Métodos

El Comité de Ética y el Comité de Investigación Médica del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", dieron su aprobación para realizar esta investigación. Cada profesor de cada centro escolar participante recibió una explicación sobre el objetivo del estudio, además, otorgaron su autorización para encuestar a los alumnos. Los estudiantes dieron su consentimiento verbal para participar.

Escenario

Guadalajara está ubicada en el occidente de México, a 1570 metros sobre el nivel del mar; el clima predominante es templado y subhúmedo. En la ciudad vive aproximadamente un millón y medio de habitantes, pero en conjunto con ocho ciudades conforma la zona metropolitana de Guadalajara, lugar donde habitan casi cuatro millones y medio de personas; el parque vehicular en su calles y avenidas es de aproximadamente dos millones de automóviles y en su periferia se encuentran asentados parques industriales.

Diseño

En un periodo de siete años se realizaron dos cortes transversales con base poblacional: el primero de febrero a junio de 2009 y el segundo de abril a junio de 2016. Los sujetos de estudio fueron adolescentes con edades entre los 15 y 18 años, inscritos en las escuelas de educación media superior, tanto del orden público como privado, ubicadas únicamente en la ciudad de Guadalajara.

Muestra y muestreo

La participación de 2000 adolescentes en 2016 permitiría un poder suficiente (89 %) para detectar variaciones en la prevalencia del asma, entre 3 y 5.5 %, de acuerdo con las especificaciones de ISAAC.¹³

Las mismas escuelas seleccionadas durante 2009¹⁴ fueron incluidas en el corte de 2016. En ambos estudios se realizó un muestreo probabilístico, estratificado y por conglomerados, en varias etapas. En resumen, la ciudad de Guadalajara está dividida en siete regiones administrativas, que fueron consideradas como estratos y para los cuales se calculó una submuestra. En cada estrato se seleccionó al menos una escuela. Los grados escolares de la escuela seleccionada también fueron considerados estratos y de cada uno se seleccionó aleatoriamente un grupo, considerado conglomerado. Al final, a cada alumno del grupo seleccionado se le asignó un número progresivo y a través de números aleatorios se realizó el muestreo. La cantidad de adolescentes de cada grado escolar se decidió de acuerdo con la contribución proporcional de dicho grado al total de alumnos en la escuela en cuestión.

Instrumento

El cuestionario de ISAAC fue utilizado para determinar la prevalencia de asma y sus síntomas. Este instrumento ha sido utilizado ampliamente en múltiples estudios alrededor del mundo, donde se incluyó a México.³ El cuestionario contiene preguntas relacionadas con la presencia de sibilancias en algún momento de la vida, así como la presencia de sibilancias, tos nocturna y sibilancias con el ejercicio durante el año previo, y además cuestiona la gravedad de los síntomas del asma. También se incluyeron las preguntas centrales de los cuestionarios para detectar rinitis alérgica y dermatitis atópica.

Análisis

Las prevalencias obtenidas en el corte de 2016 fueron comparadas con las reportadas previamente en 2009.¹⁴ En la comparación de la prevalencia del asma y sus síntomas, se utilizaron las pruebas de chi cuadrada o exacta de Fisher, según fuera requerido. Para identificar tendencias en las prevalencias del asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en un periodo de siete años, se realizó un análisis para tendencia lineal para proporciones (Mantel-Haenszel extendido) en el software Epi-info™ (CDC, Estados Unidos) y se calculó el incremento porcentual de las prevalencias. En el análisis univariado se estimaron razones de momios (RM) y se calcularon intervalos de confianza a 95 % (IC 95 %). Valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los datos fueron procesados con el programa IBM SPSS (Armonk, NY, Estados Unidos) versión 20.0.

Resultados

Descripción de la población

En el cuadro 1 se comparan las principales características demográficas y clínicas entre las poblaciones estudiadas en 2009 ($n = 1600$, porcentaje de respuesta de 100 %) y el 2016 ($n = 1992$, porcentaje de respuesta de 99.6 %). En ambos estudios hubo un discreto predominio de participación de las mujeres. En cuanto al tabaquismo actual en los adolescentes se observó una reducción de 32 %.

Cambios en los síntomas de asma

En general, la presencia de sibilancias alguna vez en la vida y durante el año previo se incrementó significativamente en siete años ($p < 0.001$ y 0.002 , respectivamente) (cuadro 2). Aunque sin alcanzar una diferencia significativa, el número de ataques de asma en el año previo se incrementó discretamente, sin embargo, el número de despertares nocturnos con frecuencia menor a una noche por semana se incrementó sustancialmente ($p = 0.018$) (cuadro 2).

Cuando se analizaron los síntomas de acuerdo con el sexo, en el caso de los hombres, las sibilancias alguna vez en la vida ($RM = 1.46$, $p = 0.009$) y durante el año previo ($RM = 1.50$; $p = 0.045$) se incrementaron significativamente (cuadro 2). Una conducta similar fue observada en la prevalencia del asma ($RM = 1.58$, $p = 0.004$) y la rinitis alérgica ($RM = 1.75$, $p = 0.016$) diagnosticada por un médico (cuadro 3).

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de las poblaciones de estudio

	Corte transversal 2009 (n = 1 600)		Corte transversal 2016 (n = 1 992)	
	Media ± DE		Media ± DE	
Edad en años	16.8 ± 0.9		16.5 ± 0.9	
Somatometría				
Peso (kg)	63.5 ± 14.1		62.5 ± 12.2	
Estatura (cm)	165.2 ± 8.7		167.3 ± 9.3	
IMC (kg/m ²)	23.09 ± 4.2		22.2 ± 3.3	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	707	44.2	936	47.0
Femenino	893	55.8	1056	53.0
Atopia familiar				
Madre				
Asma	68	4.3	77	3.9
Rinitis alérgica	—		57	2.9
Dermatitis atópica	—		16	0.8
Padre				
Asma	23	1.4	39	2.0
Rinitis alérgica	—		31	1.6
Dermatitis atópica	—		8	0.4
Hermano				
Asma	—		125	6.3
Rinitis alérgica	—		44	2.2
Dermatitis atópica	—		34	1.7
Tabaquismo activo	241	15.1	204	10.2

DE = Desviación estándar, IM = Índice de masa corporal

En las mujeres, además de haber un incremento en la frecuencia de sibilancias alguna vez en la vida (RM = 1.95, $p < 0.0001$) y durante el año previo (RM = 1.47, $p = 0.010$), también lo hubo en la presencia de sibilancias durante el ejercicio (RM = 1.25, IC 95 % 1.001 a 1.56, $p = 0.049$) (cuadro 2); en cuanto a la prevalencia de asma y rinitis alérgica, también sufrieron modificaciones al alza significativamente (RM = 1.83, $p = 0.0003$ y RM = 2.40, $p < 0.0001$, respectivamente) (cuadro 3).

Al comparar la tendencia de síntomas de asma según sexo, en 2009 las sibilancias y las sibilancias al momento de hacer ejercicio fueron más frecuen-

tes en las mujeres que en los hombres ($p = 0.024$ y $p = 0.003$, respectivamente) durante el año previo. En 2016, la prevalencia de sibilancias alguna vez en la vida ($p = 0.0004$), las sibilancias en el año previo ($p = 0.003$) y las sibilancias con el ejercicio ($p < 0.001$) fueron más prevalentes en las mujeres en relación con los hombres (no mostrado en los cuadros).

Prevalencia de enfermedades alérgicas

En un periodo de siete años, la prevalencia del asma tuvo un incremento porcentual de casi 63 %, al pasar de 7.8 % en 2009 a 12.7 % en 2016 ($p < 0.0001$). Por su parte, la prevalencia de rinitis alérgica duplicó su

Cuadro 2. Comparación de la prevalencia de síntomas de asma en adolescentes tardíos en general y de acuerdo con el sexo							
	Corte transversal 2009 n = 1 600			Corte transversal 2016 n = 1 992			p
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	
Todos los sujetos							
Sibilancias alguna vez	205	12.8	11.2-14.5	401	20.1	18.3-21.9	< 0.0001
Síntomas de asma en año previo							
Sibilancias	117	7.3	6.0-8.6	206	10.3	9.1-11.8	0.002
Sibilancias con el ejercicio	255	15.9	14.1-17.7	343	17.2	15.6-18.9	0.305
Tos nocturna	547	34.2	31.9-36.5	647	32.5	30.5-34.6	0.280
Severidad de los síntomas año previo							
Número de ataques							
1-3	92	5.8	4.6-6.9	146	7.3	6.3-8.6	0.059
4-12	19	1.2	0.7-1.7	40	2.0	1.5-2.3	0.054
> 12	5	0.3	0.04-0.6	11	0.6	0.3-1.0	0.284
Despertares nocturnos							
< 1 noche/ semana	44	2.8	1.9-3.6	84	4.2	3.4-5.2	0.018
≥ 1 noche/ semana	7	0.4	0.1-0.8	18	0.9	0.6-1.4	0.095
Dificultad para articular palabras	25	1.6	1.0-2.2	43	2.2	1.6-2.9	0.193
Hombres	n = 707			n = 936			
Sibilancias alguna vez	86	12.2	9.9-14.8	157	16.8	14.5-19.3	0.009
Síntomas de asma en año previo							
Sibilancias	40	5.7	4.2-7.6	77	8.2	6.7-10.2	0.004
Sibilancias con el ejercicio	91	12.9	10.6-15.5	111	11.9	9.9-14.1	0.536
Tos nocturna	227	32.1	28.8-35.6	271	29.0	26.1-31.9	0.168
Severidad de los síntomas año previo							
Número de ataques							
1-3	33	4.7	3.3-6.5	55	5.9	4.5-7.6	0.282
4-12	4	0.6	0.2-1.5	12	1.3	0.7-2.2	0.154
> 12	3	0.4	0.1-1.3	3	0.3	0.1-1.0	0.731
Despertares nocturnos							
< 1 noche/ semana	17	2.4	1.5-3.8	30	3.2	2.2-4.5	0.337
≥ 1 noche/ semana	1	0.1	0.01-0.1	2	0.2	0.01-0.8	0.736
Dificultad para articular palabras	7	1.0	0.4-2.1	14	1.5	0.9-2.5	0.370
Mujeres	n = 893			n = 1056			
Sibilancias alguna vez	119	13.3	11.2-15.7	244	23.1	20.7-25.7	< 0.0001

Cuadro 2. Comparación de la prevalencia de síntomas de asma en adolescentes tardíos en general y de acuerdo con el sexo (continuación)

	Corte transversal 2009 n = 1 600			Corte transversal 2016 n = 1 992			p
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	
Síntomas de asma en año previo							
Sibilancias	77	8.6	6.9-10.6	129	12.2	10.4-14.3	0.010
Sibilancias con el ejercicio	164	18.4	15.9-21.0	232	22.0	19.6-24.6	0.049
Tos nocturna	320	35.8	32.8-39.0	376	35.6	32.8-38.5	0.917
Severidad de los síntomas año previo							
Número de ataques							
1 a 3	59	6.6	5.1-8.4	91	8.6	7.1-10.5	0.098
4 a 12	15	1.7	1.0-2.8	28	2.6	1.8-3.8	0.149
> 12	2	0.2	0.01-0.9	8	0.8	0.4-1.5	0.122
Despertares nocturnos							
< 1 noche/ semana	27	3.0	2.1-4.4	54	5.1	3.9-6.6	0.023
≥ 1 noche/ semana	6	0.7	0.3-1.5	16	1.5	0.9-2.5	0.087
Dificultad para articular palabras	18	2.0	1.3-3.2	29	2.7	1.9-3.9	0.297

IC 95 % = Intervalos de confianza a 95 %. Valor de p obtenido por χ^2 . Corrección de Yates o prueba exacta de Fisher

prevalencia en el mismo periodo al pasar de 4.5 a 9 % ($p < 0.0001$). Finalmente, la dermatitis atópica presentó un incremento de 37 % al pasar de 3.8 a 5.2 % ($p = 0.051$) (cuadro 3).

Al comparar la prevalencia de enfermedades alérgicas entre hombres y mujeres, en 2009 la prevalencia del asma fue mayor en los hombres ($p = 0.043$). Respecto a la rinitis alérgica, no hubo diferencia de acuerdo con el sexo ($p = 0.354$), mientras que la dermatitis atópica predominó en las mujeres ($p < 0.0001$). En tanto, en 2016 la prevalencia de asma no difirió de acuerdo con el sexo, pero la rinitis alérgica y la dermatitis atópica fueron más frecuentes en las mujeres que en los hombres ($p = 0.001$ y $p < 0.0001$, respectivamente. Datos no mostrados).

Discusión

Al comparar los resultados de 2009 con los obtenidos en 2016, se observó que la prevalencia del asma en adolescentes tardíos se incrementó más de 60 %. Por su parte, la rinitis alérgica también sufrió un incremento significativo, pero no así la dermatitis atópica. De acuerdo con el sexo, el asma y la rinitis alérgica se incrementaron notoriamente tanto en hombres como en mujeres, .

En nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se analiza el comportamiento del asma a través del tiempo en México, en un grupo de población pocas veces estudiado, los adolescentes tardíos; la mayoría de los estudios previos en este sentido han tenido como blanco de observación a los niños en edad escolar y los adolescentes tempranos. Los argumentos vertidos para explicar las modificaciones al alza en la prevalencia del asma se centran en los cambios ambientales, pues difícilmente el patrón genético ha sufrido cambios significativos en un periodo de tiempo tan corto. A través de la metodología ISAAC se han identificado patrones de cambios en la prevalencia de las enfermedades alérgicas; la mayoría de los centros participantes notaron variaciones en alguna.³

Respecto a la prevalencia del asma diagnosticada por un médico, todas las regiones del mundo mostraron cambios y la nuestra no fue la excepción. Notoriamente, en nuestro país estos cambios se dieron mayormente en los adolescentes de 13 a 14 años de edad y no en el grupo de 6 a 7 años, el incremento fue sustancial pues pasó de 6.6 a 11.6 %;³ entonces los factores ambientales que pueden modificar el patrón del comportamiento del asma parecen no actuar uniformemente en los diferentes grupos de edad.

Cuadro 3. Tendencia de la prevalencia de asma, rinitis y dermatitis atópica en adolescentes tardíos en general y por sexo

Enfermedades alérgicas	Prevalencia en 2009 n = 1 600			Prevalencia en 2016 n = 1 992			p*	RM	IC 95 %
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %			
General									
Asma	125	7.8	6.5-9.1	252	12.7	11.3-14.2	< 0.0001	1.71	1.36-2.14
Rinitis alérgica	72	4.5	3.5-5.5	180	9.0	7.8-10.4	< 0.0001	2.11	1.59-2.79
Dermatitis atópica	60	3.8	2.8-4.7	103	5.2	4.3-6.2	0.051	1.40	1.01-1.94
Hombres									
	n = 707			n = 936					
Asma	66	9.3	7.4-11.7	131	14.0	11.9-16.4	0.005	1.58	1.16-2.16
Rinitis alérgica	28	4.0	2.7-5.7	63	6.7	5.3-8.5	0.02	1.75	1.11-2.76
Dermatitis atópica	11	1.6	0.8-2.8	22	2.4	1.5-3.5	0.34	1.52	0.73-3.16
Mujeres									
	n = 893			n = 1056					
Asma	59	6.6	5.1-8.4	121	11.5	9.7-13.5	0.0003	1.83	1.32-2.53
Rinitis alérgica	44	4.9	3.7-6.6	117	11.1	9.3-13.1	< 0.0001	2.40	1.68-3.44
Dermatitis atópica	49	5.5	4.2-7.2	81	7.7	6.2-9.4	0.067	1.43	0.99-2.06

IC 95 % = intervalos de confianza a 95 %. * χ^2 para tendencia lineal de proporciones (Mantel-Haenszel)

En nuestro estudio, similar con lo observado alrededor del mundo, percibimos un incremento en la prevalencia del asma en adolescentes tardíos, la modificación fue mayor a 60 %, pues pasó de 7.8 a 12.7 %. Según se desprende de esta comparación de estudios, tal parece que en México aún no se ha alcanzado una estabilización en la frecuencia del asma. En cuanto a los síntomas del asma, las sibilancias alguna vez en la vida y durante el año previo, uno de los principales marcadores de la enfermedad, fueron las únicas molestias que tuvieron un comportamiento similar a la prevalencia del asma; en este caso, el incremento fue mayor a 55 y 40 %, respectivamente.

Con excepción de los despertares nocturnos, con una frecuencia menor a uno por noche/semana, el comportamiento de la gravedad de los síntomas del asma en los adolescentes estudiados en 2009 comparado con el de 2016 no tuvo cambios significativos, pero esto solo se observó en las mujeres. En Brasil, un grupo de adolescentes tuvo una modificación en la gravedad del asma, al incrementar el número de despertares nocturno por semana.¹⁵

Entre los factores que podrían explicar las mo-

dificaciones al alza en la prevalencia del asma está la obesidad, pero hasta la fecha los resultados continúan siendo discrepantes. Recientemente en España un estudio mostró evidencia de la asociación entre los síntomas de asma y la obesidad, pero solamente pudo establecerse en los niños en edad escolar y no en los adolescentes.⁷ En Suecia, un estudio en población adolescente y adulta, la obesidad fue un factor de riesgo para asma actual.⁵ En México, de acuerdo con las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición 2006 y 2012, la cantidad de adolescentes con trastornos caracterizados por exceso de peso se ha mantenido estable, sin embargo, la obesidad pasó de 15 a 18 %.¹⁶ Aún si en nuestra población existen grandes problemas derivados de la obesidad, hemos mostrado que la asociación entre obesidad y asma parece no ser viable tanto en niños como en adolescentes.^{4,14} De existir una asociación, probablemente esta se establece entre la obesidad con el pobre control del asma y las exacerbaciones.¹⁷

Otro factor relacionado con las modificaciones en la prevalencia del asma es la contaminación ambiental, pero los resultados también continúan siendo inconsistentes. Recientemente se observó que los

adolescentes que vivían cerca de una vía vehicular muy transitada tenían mayor riesgo de expresar asma y rinitis alérgica en comparación con aquellos que vivían lejos de la vía.⁶

También se ha observado que la exposición a contaminantes durante la vida temprana, como el dióxido de nitrógeno o el material particulado menor a 2.5 µm, pudieran contribuir al desarrollo de asma durante la niñez y la adolescencia.⁸ En el lado opuesto, el proyecto ESCAPE, un estudio que incluyó los resultados de cinco cohortes de niños, con el objetivo de evaluar la exposición a contaminantes y el desarrollo de asma, no encontró evidencia de asociación entre las variables de estudio.¹⁸ En nuestro medio, el parque vehicular se ha incrementado más de 20 % entre 2009 y 2016, cada año se han integrado a la circulación aproximadamente 100 mil vehículos¹⁹ y las vialidades de la ciudad no ha aumentado al mismo ritmo, lo que hace que la movilidad vehicular esté comprometida, con lo que se favorece la emisión de contaminantes al medio ambiente. ¿De qué manera intervienen estos contaminantes en la prevalencia del asma? No lo sabemos, pues es nuestro medio no existen estudios hasta el momento que hayan analizado este problema.

Entre otros factores relacionados con la contaminación ambiental está la exposición al humo de tabaco. En este sentido, la exposición ha sido evaluada desde una perspectiva perinatal o por exposición pasiva o activa. Por ejemplo, en Australia se observó que la exposición perinatal al humo de tabaco incrementaba la probabilidad de asma y reducía la función pulmonar.⁹ En cuanto a la exposición pasiva al humo de tabaco y el riesgo de asma, el estudio Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy no encontró evidencia de asociación;²⁰ hallazgos similares fueron mostrados en otro estudio.⁵ En México, los niños con exposición pasiva al humo de tabaco tuvieron menor función respiratoria que su contraparte de no expuestos.²¹ Por nuestra parte, previamente hemos mostrado que la exposición activa y pasiva al humo de tabaco no se asoció con la prevalencia del asma en adolescentes;⁴ adicionalmente, en esta investigación también encontramos que el tabaquismo activo en esta población se redujo significativamente entre 2009 y 2016, con lo que parece poco probable que este factor sea primordial en el incremento del asma.

Recientemente, la relación entre la vitamina D y las enfermedades alérgicas ha generado gran interés.

Se ha observado que en los sitios donde la concentración de vitamina D es menor, la proporción de personas con enfermedad alérgica es mucho mayor. Sin embargo, parece ser que la deficiencia de vitamina D está más asociada con el control del asma y con menor función pulmonar,^{10,11,12} que con la prevalencia misma.²²

Finalmente, hay que considerar que este incremento en la prevalencia del asma posiblemente se deba a mejoras en la diseminación del conocimiento en relación con el asma por parte de los médicos, ya sea a través de la impartición de conferencias o de guías médicas.

De acuerdo con nuestros resultados, a pesar de que las sibilancias fueron más frecuentes en las mujeres en 2009 y 2016, llamó la atención que la prevalencia del asma fuera significativamente mayor en los hombres en 2009, diferencia que no se observó en 2016. Este predominio en la actividad del asma (la presencia de sibilancias) en las mujeres ha sido previamente descrito^{15,23} y probablemente los cambios hormonales estén desempeñando un papel relevante en este comportamiento.

En este estudio también se registró que la prevalencia de la rinitis alérgica, pero no de la dermatitis atópica, tuvo modificaciones similares al asma, sin embargo, el incremento fue de 100 %, pues pasó de 4.5 a 9 %. En relación con los hallazgos del estudio de Asher,³ en la población de adolescentes tempranos en México se observó un decremento en la prevalencia de la rinitis alérgica. Con los resultados obtenidos pareciera ser que estamos ante un repunte de la alergia nasal, al menos en nuestra región.

Como todo análisis que se basa en encuestas aplicadas a través de entrevistas, lleva consigo la posibilidad de sesgos de memoria por parte del entrevistado y los propios del entrevistador, para lo cual los encuestadores fueron capacitados para no inducir la respuesta y no favorecer el recordatorio diferencial por parte del sujeto entrevistado. Entre las fortalezas se incluyen el uso de un cuestionario estandarizado y validado en múltiples estudios alrededor del mundo, tamaños de muestra suficientes obtenidos con base poblacional mediante un riguroso método de aleatorización, además de que en el cálculo de tendencia, los centros escolares comparados y la metodología de medición utilizada fueron los mismos. Finalmente, destaca la alta proporción de participación en los dos estudios.

De acuerdo con nuestros resultados, tanto la prevalencia del asma como de sibilancias alguna vez en la vida y durante el año previo en la población de adolescentes han aumentado considerablemente en los últimos siete años y este comportamiento se observó en hombres y mujeres. Tal parece que, al

menos en esta región de México aún no se ha alcanzado una meseta, como ha sucedido en otras zonas del mundo.

Por otra parte, la prevalencia de la rinitis alérgica, pero no así la dermatitis atópica, también se incrementó significativamente.

Referencias

1. Pawankar R, Walter-Canonica W, Holgate ST, Lockey RF. Libro blanco de la alergia de la WAO 2011-2012. Resumen ejecutivo. World Allergy Organization; 2011. Disponible en: http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WWBOA_ExecutiveSummary_Spanish.pdf
2. Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C, et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma*. 2010;47(6):644-650. DOI: 10.3109/02770901003686480
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-743. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)9283-0
4. Bedolla-Barajas M, Barrera-Zepeda AT, López-Zaldo JB, Morales-Romero J. Asthma in Mexican school-age children is not associated with passive smoking or obesity. *Asia Pac Allergy*. 2013;3(1):42-49. DOI: 10.5415/apallergy.2013.3.1.42
5. Rönmark EP, Ekerljung L, Mincheva R, Sjölander S, Hagstad S, Wennergren G, et al. Different risk factor patterns for adult asthma, rhinitis and eczema: results from West Sweden Asthma Study. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:28. DOI: 10.1186/s13601-016-0112-0
6. Toledo MF, Saraiva-Romanholo BM, Oliveira RC, Saldiva PH, Silva LF, Nascimento LF, et al. Changes over time in the prevalence of asthma, rhinitis and atopic eczema in adolescents from Taubaté, São Paulo, Brazil (2005-2012): relationship with living near a heavily travelled highway. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5):439-444. DOI: 10.1016/j.aller.2016.02.006
7. Álvarez-Zallo N, Aguinaga-Ontoso I, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Azcona-San-Julian C. The influence of gender and atopy in the relationship between obesity and asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):227-233. DOI: 10.1016/j.aller.2016.09.005
8. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Fuertes E, et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(12):933-942. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00426-9
9. Dai X, Dharmage SC, Lowe AJ, Allen KJ, Thomas PS, Perret J, et al. Early smoke exposure is associated with asthma and lung function deficits in adolescents. *J Asthma*. 2017;54(6):662-669. DOI: 10.1080/02770903.2016.1253730
10. Han YY, Forno E, Celedón JC. Vitamin D insufficiency and asthma in a US nationwide study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):790-796. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.10.013
11. Shaikh MN, Malapati BR, Gokani R, Patel B, Chatriwala M. Serum magnesium and vitamin D levels as indicators of asthma severity. *Pulm Med*. 2016;2016:1643717. DOI: 10.1155/2016/1643717
12. Beyhan-Sagmen S, Baykan O, Balcan B, Ceyhan B. Association between severe vitamin D deficiency, lung function and asthma control. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(4):186-191. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.09.010
13. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Phase Three Manual. Nueva Zelanda: International Study of Asthma and Allergies in Childhood International Data Centre; 2000. Disponible en: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethreemanual.pdf>

14. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Robles-Figueroa M, Fregoso-Fregoso M. Asthma in late adolescents of Western Mexico: prevalence and associated factors. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(2):47-53. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.09.006
15. Gomes-De-Luna MF, Bueno-Fischer G, Gomes-De-Luna JR, Da-Silva MGC, De-Almeida PC, Chiesa D. Prevalence of asthma and rhinitis among adolescents in the city of Fortaleza, Brazil: temporal changes. *J Bras Pneumol.* 2013;39(2):128-137. DOI: 10.1590/S1806-37132013000200003
16. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados por entidad federativa. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2013. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/Jalisco-OCT.pdf>
17. Ahmadizar F, Vijverberg SJ, Arets HG, De-Boer A, Lang JE, Kattan M, et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016;48(4):1063-1073. DOI: 10.1183/13993003.00766-2016
18. Mölter A, Simpson A, Berdel D, Brunekreef B, Custovic A, Cyrys J, et al. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *Eur Respir J.* 2015;45(3):610-624. DOI: 10.1183/09031936.00083614
19. INEGI. [Sitio web]. Parque vehicular. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/vehiculos/>
20. Milanzi EB, Brunekreef B, Koppelman GH, Wijga AH, Van-Rossem L, Vonk JM, et al. Lifetime secondhand smoke exposure and childhood and adolescent asthma: findings from the PIAMA cohort. *Environ Health.* 2017;16:14. DOI: 10.1186/s12940-017-0223-7
21. Fernández-Plata R, Rojas-Martínez R, Martínez-Briseño D, García-Sancho C, Pérez-Padilla R. Effect of passive smoking on the growth of pulmonary function and respiratory symptoms in schoolchildren. *Rev Invest Clin.* 2016;68(3):119-127. Disponible en: http://clinicalandtranslationalinvestigation.com/files/ric_2016_68_3_119-127.pdf
22. Lombardi C, Passalacqua G, Italian Vitamin D Allergy Group. Vitamin D levels and allergic diseases. An Italian cross-sectional multicenter survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49(2):75-79.
23. Kuschnir FC, Gurgel RQ, Solé D, Costa E, Felix MM, Kuschnir MC, et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica.* 2016;50(Suppl 1):13s. DOI: 10.1590/S01518-8787.2016050006682

Registry of primary immunodeficiencies in children at a fourth level hospital. Bogota, 2010-2016

Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016

Ángela Pedraza,¹ María Isabel Vargas-Rumilla,¹ Juan Leandro Ramírez-Roa¹

Abstract

Background: Primary immunodeficiencies are inherited diseases that compromise numerous systems and whose clinical manifestation is varied. It is an underdiagnosed pathology in Colombia.

Objectives: To characterize primary immunodeficiencies in patients younger than 16 years who attended the San Rafael Clinical University Hospital, Bogota, between January 1, 2010 and July 1, 2016, as well as to provide information that enriches local, national and international statistics.

Methods: Observational study of a cases series. All patients diagnosed with primary immunodeficiencies were analyzed, with a total of 75 patients.

Results: Patients between one and five years of age (33 % of all cases) were the most affected, followed by patients from six to 11 months, including 17 cases; 21 cases corresponded to patients under 1 year of age; 80 % of affected children were males. Antibody deficiency was the most common type of immunodeficiency (56 %), followed by T/B lymphocyte deficiency (38 %).

Conclusions: Patients with primary immunodeficiencies of the analyzed hospital had the same age and gender distribution observed in international studies. The most common primary immunodeficiency was due to antibody defects.

Keywords: Primary immunodeficiency; Immune susceptibility; Underdiagnosis

Este artículo debe citarse como: Pedraza A, Vargas-Rumilla MI, Ramírez-Roa JL. Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):341-348

ORCID

Ángela Pedraza, 0000-0001-7035-9981; María Isabel Vargas-Rumilla, 0000-0003-4325-6172;
Juan Leandro Ramírez-Roa, 0000-0003-3003-6242

¹Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

Correspondencia: Ángela Pedraza. ampedraza2004@yahoo.com

Recibido: 2017-11-08
Aceptado: 2018-10-04
DOI: 10.29262/ram.v65i4.338



Resumen

Antecedentes: Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades heredadas que comprometen numerosos sistemas y cuya manifestación clínica es variada. Es una patología subdiagnosticada en Colombia.

Objetivos: Caracterizar las inmunodeficiencias primarias en pacientes menores de 16 años que acudieron al Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, entre el 1 de enero de 2010 y el 1 de julio de 2016, así como proporcionar información que enriquezca las estadísticas locales, nacionales e internacionales.

Métodos: Estudio observacional de una serie de casos. Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, en total 75 pacientes.

Resultados: Los pacientes entre uno y cinco años de edad (33 % de todos los casos) fueron los más afectados, seguidos de los pacientes de seis a 11 meses, incluidos 17 casos; 21 casos correspondieron a pacientes menores de un año de edad; 80 % de los niños afectados era del sexo masculino. La deficiencia de anticuerpos fue el tipo de inmunodeficiencia que con más frecuencia se presentó (56 %), seguida de la deficiencia de linfocitos T/B (38 %).

Conclusiones: Los pacientes con inmunodeficiencias primarias del hospital analizado tuvieron la misma distribución de edad y sexo que en los estudios internacionales. La inmunodeficiencia primaria más frecuente se debió a defectos de anticuerpos.

Palabras clave: Inmunodeficiencia primaria; Susceptibilidad inmunológica; Subdiagnóstico

Abreviaturas y siglas

IDP, inmunodeficiencias primarias

Antecedentes

En la práctica médica diaria, los procesos infecciosos corresponden a una de las causas más frecuentes de consulta y a etiologías diversas.

Las inmunodeficiencias se caracterizan por tener alteración en la función y desarrollo del sistema inmune, ya sea celular o humoral. Se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias son más prevalentes en la edad pediátrica y son el resultado de errores en los mecanismos de defensa derivados de alteraciones genéticas. Las secundarias se deben a patologías que alteran el sistema inmune como la desnutrición, enfermedades infecciosas, síndromes mieloproliferativos, uso prolongado de esteroides, esplenectomía, quemaduras extensas y síndromes genéticos con mayor predisposición, como el síndrome de Down.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo variado de enfermedades heredadas que comprometen numerosos sistemas (particularmente el respiratorio) y se manifiestan de diversas

formas. En el artículo de Gonzales de la Calle *et al.* de 2016¹ se clasifica a las inmunodeficiencias primarias en nueve grupos, además de correlacionarlas con su tipo de herencia, gen o proteína afectada, lo cual es acorde con la última clasificación en Latinoamérica.

En Colombia se ha observado un subregistro de esta patología debido al desconocimiento de ella. Por lo tanto, nuestro principal objetivo fue caracterizar las IDP en los pacientes menores de 16 años que acudieron al Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, entre el 1 de enero de 2010 y 1 de julio de 2016. Específicamente nos centramos en:

- Describir las características sociodemográficas, edad y sexo de los pacientes con IDP.
- Conocer la frecuencia de distintas inmunodeficiencias.
- Crear conciencia en los médicos acerca de la importancia de las IDP como una patología frecuente pero subdiagnosticada.

- Conocer la frecuencia de las IDP pediátricas en un hospital de cuarto nivel.
- Describir la frecuencia de condiciones asociadas como el síndrome de Down y la desnutrición crónica que cursan con IDP.
- Identificar las manifestaciones clínicas según los sistemas comprometidos, es decir, respiratorio, neurológico, óseo y gastrointestinal.
- Aportar información para futuros estudios que retroalimenten las estadísticas del Hospital Universitario Clínica San Rafael, locales y nacionales.

Después de revisar la literatura consideramos que hacen falta estudios descriptivos en la población colombiana que reflejen esta patología y que sean realizados en hospitales universitarios de alta complejidad.

Método

Se llevó a cabo estudio observacional descriptivo por medio de un análisis univariado: serie de casos en una población de estudio que incluyó a todos los pacientes menores de 16 años que acudieron al Hospital Universitario Clínica San Rafael entre enero de 2010 y julio de 2016.

Se realizó muestreo no probabilístico; por conveniencia secuencialmente se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de IDP.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes menores de 16 años que acudieron a consulta al Hospital Universitario Clínica San Rafael entre enero de 2010 y julio de 2016 en los diferentes servicios de pediatría (urgencias, hospitalización, unidad pediátrica de cuidados intensivos, unidad neonatal de cuidados intensivos, consulta externa) con diagnóstico de inmunodeficiencia, confirmada por laboratorio.

Fueron excluidos los pacientes con inmunodeficiencias secundarias.

El protocolo cumplió con todos los requisitos del Departamento de Docencia e Investigación Clínica, el cual consideró que se no se requería la aprobación del comité de ética por tratarse de un estudio observacional de no intervención.

Se realizó búsqueda sistemática de los pacientes con diagnósticos códigos D805, D809, D819, D838, D839, D848, D849 de la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades.

Se identificaron 75 pacientes con diagnóstico de IDP, confirmado después de la revisión de 427

historias clínicas con diagnóstico probable de inmunodeficiencia. Esta revisión se realizó en el Hospital Universitario Clínica San Rafael de enero de 2010 a julio de 2016 por medio del sistema de registro electrónico de historias clínicas.

Las variables cuantitativas se evaluaron mediante medidas de tendencia central por medio de moda, mediana y promedio y las variables cualitativas por frecuencia y porcentajes.

El muestreo fue no probabilístico: se seleccionó a 100 % de los pacientes con diagnóstico de IDP.

Resultados

Se encontraron 75 pacientes con diagnóstico confirmado de inmunodeficiencias. La inmunodeficiencia más frecuente fue el déficit de anticuerpos, hallado en 42 pacientes (56 %), seguido del déficit de linfocitos T/B (grupo combinado) en 29 niños. Se identificaron tres pacientes con déficit en el sistema inmune, asociado con síndromes como Wiskott-Aldrich y un paciente con déficit de fagocitosis (cuadro 1), frecuencias que coincidieron con las señaladas en la literatura mundial, en la que prevalece el déficit de inmunoglobulinas como primera causa.

Cuadro 1. Tipo de inmunodeficiencias identificadas en un grupo de pacientes

Tipo	Pacientes	
	n	%
Déficit de anticuerpos	42	56
Déficit de linfocitos T, B o combinados	29	38
Asociada con síndromes	3	4
Déficit de fagocitosis	1	1

El grupo de edad de los pacientes afectados que se encontró con mayor frecuencia fue el de uno a cinco años (30 pacientes), le siguió el de cinco a 10 años (16 casos) y de seis meses a un año (15 casos). El de menor frecuencia fue el grupo de 0-6 meses (únicamente dos pacientes) (cuadro 2).

El sexo masculino fue el más afectado (55 hombres [73 %] *versus* 20 mujeres [26 %]), lo cual concuerda con la literatura mundial.

Cuadro 2. Edad al momento del diagnóstico en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Edad	Pacientes	
	n	%
0-6 meses	2	3
6 meses -1 año	15	20
1-5 años	30	40
5-10 años	16	21
> 10 años	12	16

Cuadro 4. Sistemas comprometidos en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Sistemas comprometidos	Pacientes	
	n	%
Respiratorio	73	97
Gastroenterológico	13	17.3
Neurológico	7	9
Hematológico	3	4
Cardiaco	1	1

Compromiso por sistemas afectados

El comportamiento de los sistemas que resultaron más afectados por la enfermedad y que fueron definidos como tipos de compromisos se describe en el cuadro 3.

Cuadro 3. Número de sistemas comprometidos en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Número de sistemas	Pacientes	
	n	%
Uno	54	72
Dos	19	25.3
Tres	2	2.6

La mayoría de los pacientes del estudio tenía comprometido un sistema, solo un tercio de los pacientes dos sistemas y una mínima cantidad tres sistemas,² lo que también concuerda con las estadísticas mundiales.³ En el cuadro 4 se aprecia el número de pacientes y el porcentaje correspondiente a la afectación de cada sistema: en 13 pacientes (17 %) se observó compromiso respiratorio y gastrointestinal al mismo tiempo. Estos dos sistemas presentaron la mayoría de los síntomas en los niños desde edad temprana y son los que hacen notoria la sospecha clínica; sin embargo, el sistema neurológico y el cardíaco son de más difícil sospecha por su baja frecuencia.

Por lo tanto, concluimos que el sistema respiratorio es el que resulta más afectado (> 95 % de

los pacientes), solo o con algún otro u otros. Pese a ello y a que la enfermedad respiratoria es una patología tan común, no se sospecha la inmunodeficiencia, lo que parecer está relacionado con la alta prevalencia de síndrome broncoobstructivo aislado no asociado con inmunodeficiencia, en el que se diagnostican secuelas respiratorias de infección viral sin tener en cuenta el diagnóstico de inmunodeficiencia como posibilidad.⁴

De los pacientes que presentaron compromiso respiratorio, la mayoría presentaba la siguiente sintomatología: neumonía en 54 pacientes, síndrome broncoobstructivo persistente en 15 pacientes, neumonías asociadas con derrame pleural o complicadas en 14 pacientes; ocho pacientes tenían síntomas

Cuadro 5. Síntomas respiratorios encontradas en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Sistema respiratorio	Pacientes	
	n	%
Neumonía	54	72
Neumonía complicada o derrame pleural	14	18
Síndrome broncoobstructivo	15	20
Bronquiectasias	8	10
Atelectasias	5	6
Otros	2	2

asociados con bronquiectasias y cinco, cuadro clínico de atelectasias persistentes (cuadro 5).

Patologías asociadas

Entre las patologías asociadas con IDP se encontraron desnutrición crónica (27 pacientes [36 %] *versus* 48 sin desnutrición crónica [64 %]), hipertensión pulmonar (34 pacientes [45 %] *versus* 41 sin hipertensión pulmonar [54 %]), síndrome de Down⁵ o malformaciones congénitas (cuadro 6).

Cuadro 6. Síndrome genético asociado en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Condición genética asociada	Pacientes	
	n	%
No asociados	45	60
Síndrome de Down	12	16
Otras anomalías congénitas	18	24

Discusión

Las IDP —descritas por primera vez hace más de 60 años— son un grupo heterogéneo de desórdenes de origen hereditario que afectan la inmunidad específica de tipo celular y humoral o los mecanismos de defensa no específicos del huésped.^{2,4,5,6,7,8}

La mayoría de los estudios —no solo en Latinoamérica, sino en España^{4,9,10,11}— refleja que las inmunodeficiencias son entidades subdiagnosticadas y que el compromiso principal se centra en el sistema respiratorio (comprometido en más de 90 % de los pacientes) y en la desnutrición.^{2,12,13,14,15}

Las IDP se caracterizan por incrementada susceptibilidad a las infecciones, así como por el desarrollo de enfermedades autoinmunes y neoplasias. Noventa por ciento de los casos de las IDP se manifiesta en los primeros cinco primeros años de vida, 40 % durante el primer año y 95 % antes de los 16 años.^{11,16} Hay mayor predominio en el sexo masculino (60 a 80 % de los casos), con una proporción de cinco hombres por una mujer. Asimismo, hay asociación familiar con antecedentes de muertes a edades tempranas e infecciones severas (25 % de portadores familiares).^{3,17,18,19,20,21,22,23,24,25} Nuestros datos se asemejan a las estadísticas, es decir, ob-

servamos más casos del sexo masculino y el rango de edades de presentación clínica también fue semejante.²⁶

El Centro Jeffrey Modell de la Universidad de Antioquia, en Medellín, Colombia, es el centro nacional de referencia para el diagnóstico e investigación en estas enfermedades. Entre 1987 y 2012 diagnosticó 688 pacientes con IDP y los distribuyó por sexo en 274 (39.8 %) mujeres y 414 hombres (60.14 %). El grupo etario más frecuente correspondió al de cero a cinco años, con 431 pacientes (62.64 %), y la mayoría fue diagnosticada antes de los 18 años (591 pacientes, 85.9 %).²⁷

Vásquez *et al.* encontraron que la representación de las enfermedades en Colombia²³ es la siguiente: 43 pacientes (6.25 %) con inmunodeficiencias combinadas, 62 (9.01 %) con síndromes definidos con inmunodeficiencia, 497 (72.23 %) con deficiencias predominantemente de anticuerpos, 22 (3.19 %) síndromes por disregulación inmune, 37 (5.37 %) por defectos congénitos en número o función de células fagocíticas, 10 (1.45 %) por defectos en inmunidad innata, nueve (1.30 %) con síndromes autoinflamatorios, ocho (1.16 %) con deficiencias del complemento.²⁷ La deficiencia de anticuerpos se presentó con una proporción similar (56.5 %).

En el segundo informe del Registro Argentino de Inmunodeficiencias Primarias, publicado en 2007, se incluyó a 1319 pacientes, 918 (69.5 %) con deficiencias humorales, 192 (14.5 %) asociados con otros defectos, 80 (6 %) relacionados con defectos del fagocito, 58 (4.3 %) con defectos del fagocito, 52 (3.94 %) con defectos celulares y 19 (1.4 %) con defectos del complemento.²⁸

La USIDnet, que recopila los registros de Norteamérica, reportó susceptibilidad a infecciones en 86 %, de estas 69 % correspondió a otitis media, 53 % a neumonía y 37 % a sinusitis.²⁹ Todos los pacientes presentaban niveles de IgG bajos al diagnóstico y la mayoría tenía niveles bajos de inmunoglobulinas A y M. Cincuenta por ciento de los pacientes fue diagnosticado con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia antes de los dos años de edad.^{30,31}

Knerr y Grimbacher encontraron que las manifestaciones clínicas más comunes fueron las de neumonía (54.9 %), seguidas por diarrea en 40.4 %, sinusitis en 37.1 % y otitis media en 35.4 %.³¹

Conclusiones

Los pacientes con IDP que han acudido al Hospital Universitario Clínica San Rafael de Bogotá se presentan con predominio de deficiencia de anticuerpos, cuya frecuencia es similar a la reportada en la literatura.

Las manifestaciones clínicas encontradas en nuestros pacientes también fueron semejantes a las indicadas en los reportes mundiales en cuanto al compromiso por sistemas, es decir, con predominio de compromiso respiratorio.³²

Notamos, con gran preocupación, la falta de diagnóstico de los pacientes y que algunos presentan más de una manifestación antes de su diagnóstico o sospecha clínica. Entonces, queremos hacer

conciencia no solo de que esta enfermedad es subdiagnosticada y no es considerada incluso por los médicos especialistas como los pediatría (y menos aún por los médicos generales), sino que las consecuencias clínicas del subdiagnóstico afectan notoriamente la calidad de vida y la expectativa de vida en la población pediátrica.

Igualmente, encontramos que hay pobre seguimiento de los pacientes con inmunodeficiencias primarias. Aunque no se consideró como variable en nuestro estudio, pudimos observar que muchos pacientes no regresan a las consultas de control en nuestra institución, con lo que podemos confirmar el subregistro y subdiagnóstico de IDP, como sucede en el contexto nacional e internacional.

Referencias

1. González-De-La-Calle V, Pérez-Andrés M, Puig-Morón N. Inmunodeficiencias primarias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(21):1191-1200. DOI: 10.1016/j.med.2016.10.010
2. Mori M, Morio T, Itok S, Morimoto A, Ota S, Mizuta K, et al. Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency and Down's syndrome. *J Infect Chemother*. 2014;20(8):455-459. DOI: 10.1016/j.jiac.2014.05.001
3. García-Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protocolos diagnósticos Ter Pediatr*. 2013;1:81-92. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7-inmunodeficiencias_primarias_0.pdf
4. Olmos C, Gómez-Parada C, Suárez-Fuentes MA. Reconociendo inmunodeficiencias primarias más allá de las señales de alarma tradicionales. *Precop*. 2015;14(2):20-31. Disponible en: http://www.scp.com.co/precop-old/pdf/2_Reconociendo.pdf
5. Leiva LE, Bezrodnik L, Oleastro M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: Proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(2):106-110. DOI: 10.1016/j.aller.2010.10.007
6. Lequerica-Segrera PL, Anillo-Orozco MI, García-Torres CC, Benavides-Guillém I. Inmunodeficiencias primarias en la infancia: ¿cuándo sospecharlas? *Rev Cienc Biomed*. 2012;(1):70-76. Disponible en: <http://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cienciasbiomedicas/article/view/997>
7. Resolución N° 008430 de 1993. 4 de octubre de 1993 Título II Capítulo I. Artículo 11. Colombia: República de Colombia/Ministerio de Salud; 1993.
8. Milá-Llambí J, Etxagibel-Galdos A, Matamoros-Florí N. Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP). *Allergol et Immunopathol* 2001;29(3): 122-125.
9. Gathmann BB, Grimbacher B, Beauté J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patients and research database for primary immunodeficiencies results 2006-2008. *Clin Exp Immunol*. 2009;157(Suppl1):3-11. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.03954.x
10. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. LASID Estadísticas. Registro de IDPs. Argentina: Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias; 2015. Disponible en: <https://fumeni.org.mx/lasid-estadisticas-registro-de-idps/>
11. Morimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency overview. *Prim Care*. 2008;35(1):159-173. DOI: 10.1016/j.pop.2007.09.004

12. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De la Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(Suppl 3):S1-S24. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.002
13. Morales O, González Y, Cuéllar M. Manifestaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias. En: *Neumología pediátrica*. Colombia: Distribuna; 2016.
14. Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, Hammarström L, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):776-794. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.053
15. Ortega MC. Generalidades sobre inmunodeficiencias primarias. *Universitas Medica.* 2005;46(2):48-51. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231018653003>
16. Borte S, Von-Döbeln U, Hammarström L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(1):48-54. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32835a9130
17. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Affi HM. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(2):88-95. DOI: 10.4168/aaair.2013.5.2.88
18. Webster DB. The immunocompromised patient: primary immunodeficiencies. *Medicine.* 2013;41(11):619-623.
19. Vásquez E, Villada F, Orrego JC, Franco JL. Espectro de las inmunodeficiencias primarias en Colombia: reporte del Centro Nacional de Referencia Jeffrey Modell para diagnóstico e investigación en inmunodeficiencias primarias (CJM-UDEA). *IATREIA.* 2013;26(3S).
20. Pérez N, Liberatore D, Oleastro M, Bedzrodnik L, Rosenzweig S, Cantisano C, et al. Registro argentino de inmunodeficiencias primarias. Segundo informe. *Arch Argent Pediatr.* 2007;105(5):453-460. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752007000500015
21. Guzmán D, Veit D, Knerr V, Kindle G, Gathmann B, Eades-Perner AM, et al. The ESID Online Database network. *Bioinformatics.* 2007;23(5):654-655. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl675
22. Knerr V, Grimbacher B. Primary immunodeficiency registries. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(6):475-480. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3282f2162c
23. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011;141(1):73-82. DOI: 10.1016/j.clim.2011.05.007
24. Olmos C, Lozano MI, Quijano CL. Infecciones recurrentes y sospecha de inmunodeficiencias primarias. *Precop.* 11(1):5-15. Disponible en: <https://studylib.es/doc/5432142/infecciones-recurrentes-y-sospecha-de-inmunodeficiencias-...>
25. Capucine Picard, Al Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726. DOI: 10.1007/s10875-015-0201-1
26. Cant A, Battersby A. When to think of immunodeficiency? En: Curtis N, Finn A, Pollard AJ, editores. *Hot topics in infection and immunity in children IX*. EEUU: Springer; 2013.
27. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):S182-S194. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.053
28. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):S297-S305. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.043
29. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Frank MM, Hsu JT, Nelson RP, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-1205. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049

30. Ortega-López MC. Guía para el enfoque, diagnóstico y tratamiento del paciente con sospecha o inmunodeficiencia primaria. CCAP. 9(4):5-9. Disponible en: https://scp.com.co/precop-old/precop_files/modulo_9_vin_4/Precop_9-4-A.pdf
31. Madkaikar M, Mishra A, Ghosh K. Diagnostic approach to primary immunodeficiency disorders. *Indian Pediatrics*. 2013;50(6):579-586.
32. Fonseca-Gutiérrez A, Patiño-Cuervo D, Ortega-López M. Guía para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias en el laboratorio clínico. *Universitas Scientarium. Rev Fac Cien*. 2006;11(2):5-21. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=49911201>

Quality of life in patients with allergic asthma on treatment with omalizumab

Calidad de vida en pacientes con asma alérgica severa en tratamiento con omalizumab

Nadia Karina Aguilar-Hinojosa,¹ Georgina Sánchez-Tec²

Abstract

Background: Omalizumab is a monoclonal antibody that controls severe allergic asthma symptoms and reduces exacerbations.

Objective: To analyze quality of life and respiratory function improvement using the mini-AQLQ questionnaire and spirometry, with the use omalizumab as complementary therapy to a treatment with inhaled corticosteroids and long-acting beta 2 agonists.

Methods: Of 30 patients with severe asthma (90 % of females, mean age, 49.1 years) the evolution of severe asthma diagnosis ranged from 1 to 24 years (average 8.3 years). All of them had at least one cutaneous or IgE-specific test that was positive to a usual aeroallergen, had total IgE determined and underwent spirometry. The mini-AQLQ questionnaire was applied and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) was determined at baseline and at 52 weeks of omalizumab administration, the average dose of which was 550 mg, with biweekly or monthly administration.

Results: There was statistically significant improvement ($p = 0.013$) in the mini-AQLQ after 52 weeks, with an overall score of 4.5, mainly in the emotional ($p = 0.0073$) and environmental dimensions ($p = 0.00014$). There were no significant changes in FEV1. Obesity was observed in 63 % of patients, and overweight in 26 %.

Conclusions: Omalizumab improved patient quality of life, with no significant changes in FEV1, probably due to obesity.

Keywords: Allergic asthma; Omalizumab; Quality of life

Este artículo debe citarse como: Aguilar-Hinojosa NK, Sánchez-Tec G. Calidad de vida en pacientes con asma alérgica severa en tratamiento con omalizumab. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):349-356

ORCID

Nadia Karina Aguilar-Hinojosa, 0000-0002-6765-5074; Georgina Sánchez-Tec, 0000-0003-2015-4528

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1 "Lic. Ignacio García Téllez", Servicio de Alergología, Mérida, Yucatán, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1 "Lic. Ignacio García Téllez", Servicio de Neumología, Mérida, Yucatán, México

Correspondencia: Nadia Karina Aguilar-Hinojosa.
nadiaaguilarhino@hotmail.com

Recibido: 2018-04-11
Aceptado: 2018-08-09
DOI: 10.29262/ram.v65i4.382



Resumen

Antecedentes: El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que controla los síntomas y reduce las exacerbaciones del asma alérgica grave.

Objetivo: Analizar mediante el cuestionario mini-AQLQ y espirometría, la mejoría en la calidad de vida y función respiratoria con el omalizumab como complemento del tratamiento con corticosteroides inhalados y agonista beta-2 de acción prolongada.

Métodos: De 30 pacientes con asma severa (90 % de mujeres y media de edad de 49.1 años), la evolución del diagnóstico de asma severa osciló entre uno y 24 años (promedio de 8.3 años). Todos presentaron al menos una prueba cutánea o IgE específica positiva a un aeroalérgeno, determinación de IgE total y espirometría. Al inicio y a las 52 semanas de aplicar el omalizumab (dosis promedio de 550 mg, con aplicación quincenal o mensual), se aplicó el mini-AQLQ y se obtuvo el volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1).

Resultados: Hubo mejoría significativa ($p = 0.013$) en el mini-AQLQ después de 52 semanas, con puntuación global de 4.5, principalmente en las dimensiones de emociones ($p = 0.0073$) y en la ambiental ($p = 0.00014$). No hubo cambios significativos del VEF1. En 63 % de los pacientes se observó obesidad y en 26 % sobrepeso.

Conclusiones: El omalizumab mejoró la calidad de vida de los pacientes, sin cambios significativos del VEF1, probablemente por la obesidad.

Palabras clave: Asma alérgica; Omalizumab; Calidad de vida

Abreviaturas y siglas

ACQ, Cuestionario de control del asma

ACT, prueba de control del asma

AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire

CI, corticoesteroides inhalados

CVF, capacidad vital forzada

FEP, flujo espiratorio pico

FEV25-75 %, flujo espiratorio máximo entre 25 y 75 %

GINA, Iniciativa Global para el Asma

ISAAC, International Study of Asthma and Allergy in Childhood,

LABA, beta-2 agonistas de larga acción

MDCI, mínima diferencia clínicamente importante

OMS, Organización Mundial de la Salud

QoL, calidad de vida

VEF1, volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada

Antecedentes

La prevalencia del asma está aumentando en todo el mundo y puede variar según la zona geográfica.¹ Con base en el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) se sabe que la prevalencia oscila de 2 a 25 % según el lugar estudiado.^{2,3,4}

En México también la prevalencia es variable: en la Ciudad de México es de 5 % y en Yucatán de 12 %.⁴ De acuerdo con la Iniciativa Global para el Asma (GINA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma afecta a más de 330 millones personas en el mundo, con un componente alérgico hasta en 80 % y a menudo es responsable de enfermedad grave o resistente a tratamiento.^{5,6}

El asma severa de difícil control o resistente se presenta entre 5 y 10 % de todos los pacientes con asma, en quienes el control de la enfermedad no se logra a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínica.^{7,8,9}

Los pacientes con asma grave persistente experimentan síntomas diarios y exacerbaciones frecuentes que amenazan la vida, provocan hospitalizaciones frecuentes, así como obstrucción permanente al flujo aéreo, no totalmente reversible con broncodilatadores. Los pacientes en estadio 4 de la GINA habitualmente utilizan tratamientos de altas dosis de corticoides inhalados, agonistas beta de acción prolongada, antileucotrienos, teofilinas y corticosteroides sistémicos, a pesar de lo cual muchos expe-

rimentan deficiente control del asma, lo cual puede tener impacto en su bienestar.^{9,10,11} Los criterios para definir el asma grave son los siguientes:

Uno o dos de los siguientes

- Asma que requiere tratamiento con medicamentos sugeridos por GINA en los pasos 4 y 5: altas dosis de corticoides inhalados (CI) y beta-2 agonistas de larga acción (LABA) o modificador de leucotrienos/teofilina o corticosteroides orales durante 50 % del año anterior.

Más de dos de los siguientes:

- Tratamiento diario adicional con medicamentos de control.
- Síntomas que requieren LABA casi todos los días.
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) menor a 80 % del valor teórico y variabilidad diurna del FEP (flujo espiratorio pico) mayor de 20 %.
- Más de una visita de atención urgente al año debido al asma.
- Más de tres dosis únicas de esteroides orales por año.
- Deterioro rápido con menos de 25 % de reducción de la dosis de corticosteroides orales o inhalados.
- Ataque de asma previo casi fatal.

El asma no controlada queda definida con al menos uno de los siguientes:

- Control deficiente de los síntomas: Cuestionario de control del asma (ACQ) consistentemente con puntuación de 1.5, puntuación de la prueba de control del asma (ACT) de 20 (o “no está bien controlado” según las pautas de National Asthma Education and Prevention Program/GINA).
- Exacerbaciones graves frecuentes: dos o más con uso sistémico de corticosteroide (más tres días cada uno) el año anterior.
- Exacerbaciones graves: al menos una hospitalización, estancia en unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica el año anterior.
- Limitación del flujo de aire: a pesar de broncodilatador apropiado, VEF1 menor a 80 % del valor predicho.

- Asma controlada que empeora con altas dosis de CI o corticoterapia sistémica (o biológicos adicionales).^{8,11,12}

Los pacientes con asma alérgica grave es probable que tengan un alto número de alérgenos positivos en la prueba cutánea, inmunoglobulina E (IgE) sistémica alta y antecedentes familiares de asma. Los pacientes con un nivel elevado de IgE son un grupo ideal para tratamiento dirigido con omalizumab.¹³

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que representa el primer agente terapéutico dirigido específicamente hacia el asma moderada a grave, aprobado desde 2003 en Estados Unidos para adultos y adolescentes con asma alérgica persistente moderada a grave no controlados con esteroides inhalados y finalmente se aprobó en niños de seis a 11 años con asma alérgica persistente grave en Europa en 2009 y en Estados Unidos en 2016.^{10,14}

Los ensayos clínicos con omalizumab han demostrado mejor control de síntomas y reducción del riesgo de las exacerbaciones, hospitalizaciones y calidad de vida. A partir del estudio INNOVATE se confirmó que los efectos de omalizumab empiezan a presentarse entre la semana 12 y 16 de su administración.^{14,15}

Chips *et al.* realizaron el análisis de seis ensayos clínicos controlados donde se evaluó el efecto de adicionar omalizumab a pacientes con asma alérgica persistente, relacionada con su calidad de vida (QoL). En este estudio se demostró que hubo mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes a quienes se les aplicó omalizumab en relación con el grupo control, con una media del Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) total de 1.01 y 0.6, respectivamente ($p < 0.001$). Se concluyó que adicionar omalizumab mejoraba significativamente la calidad de vida y reducía las exacerbaciones y las visitas a urgencias.¹⁶

En el estudio QUALITX se evaluó el impacto de omalizumab al agregarlo al tratamiento convencional con CI y LABA en relación con la calidad de vida (QoL) de pacientes con asma alérgica severa. Se encontró que en el grupo con omalizumab, la puntuación de AQLQ fue de 3.2 (0.9) y 4.4 (1.3) a las 20 semanas *versus* el grupo control con un AQLQ basal de 3 (1.0) y a las semanas de 3 (1.1).

El 41.9 % de pacientes con omalizumab tuvo incremento de la puntuación de AQLQ mayor a

1.5, en relación con el grupo control, en el que solo 2.8 % incrementó a las 20 semanas del tratamiento.¹⁷

En el Hospital Universitario Ramón y Cajal, en Madrid, se estudió a 14 pacientes con una evolución promedio del asma de 20.7 años, todos tratados con altas dosis de corticoides inhalados y ocho con corticoides orales; se les suministraron 150 a 600 mg de omalizumab. Se apreció un marcado beneficio a los dos meses en el ACQ y el AQLQ ($p = 0.05$) y a los tres y cuatro meses solo en el AQLQ y el AQLQ-síntomas, respectivamente ($p = 0.05$). El FEV1 mejoró en promedio 9.4 % en 14 pacientes a los cuatro meses ($p = 0.24$). Los corticoides orales fueron reducidos en cuatro de ocho pacientes.¹⁰

En relación con la calidad de vida en individuos asmáticos, en México se realizó un estudio de pacientes con asma que acudieron a la consulta externa del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias entre julio de 2001 y junio de 2002, de 20 a 60 años, de uno y otro sexo. Se les aplicó el cuestionario validado para pacientes asmáticos de la doctora Elizabeth Juniper, del Centro Médico de la Universidad de McMaster, Canadá. Se aplicó el cuestionario a 115 pacientes (69 % mujeres), de los cuales 32.2 % tenía asma grave, 33 % asma moderada y 34.8 % asma leve. Los resultados mostraron que el área emocional estaba más afectada en los pacientes con asma grave. Este hallazgo concordó con diversas investigaciones realizadas en otras poblaciones.¹⁸

En otro estudio, en un contexto de datos del mundo real, se incluyeron 48 pacientes, 34 mujeres y 14 hombres, con edad promedio de 39 años. La duración promedio de la enfermedad fue de 26 años. Se revisaron los expedientes clínicos de 78 pacientes derechohabientes del Hospital Regional Mérida, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, con diagnóstico de asma severa y que se encontraban bajo tratamiento con omalizumab. El análisis de la información se realizó de agosto de 2011 a octubre de 2014. Al inicio del tratamiento, todos los pacientes estaban sin control del asma; se obtuvo un tiempo de respuesta del medicamento de siete meses, 69 % mostró control del asma, 19 % estaba parcialmente controlado y 12 % sin modificaciones. En este trabajo se observó beneficio en 80 % de los pacientes en quienes se agregó omalizumab al esquema por pasos. Estos resultados

coinciden con los de otras investigaciones de vida real efectuadas a nivel internacional: 80 % en el estudio Persist, 50 % en el estudio franco-alemán y 77 % en un estudio italiano.¹⁹

Tenemos el antecedente de nueve investigaciones en las cuales se midió la calidad de vida de los pacientes utilizando el AQLQ o su derivado, el mini-AQLQ. En siete se reportó diferencia estadísticamente significativa en la puntuación de los adultos con asma alérgica tratada con omalizumab en comparación con el placebo (o tratamiento estándar para asma persistente grave). La mejoría se presentó a las 20 semanas, con una $p < 0.00126$.⁶

En un análisis brasileño publicado en 2012 se evaluó como objetivo primario el impacto de omalizumab como tratamiento complementario al estándar con corticosteroides inhalados (CI) y agonistas beta-2 de acción prolongada (LABA) en la calidad de vida relacionada con el asma, en pacientes con asma alérgica grave. Se encontró cambio en la puntuación AQLQ de 1.2 en el tratamiento con omalizumab *versus* 0.1 en el grupo control, estadísticamente significativo ($p < 0.001$). No hubo diferencias significativas respecto al uso de medicación de rescate, la incidencia de exacerbación del asma y los eventos adversos entre los grupos de tratamiento.¹⁷

En una investigación publicada en 2008 que recopila los resultados de 49 centros en cinco países europeos con 164 pacientes (115 con omalizumab y 49 control) que recibían altas dosis de CI más un LABA, los resultados mostraron una tasa anual de exacerbación del asma reducida significativamente en 59 % en el grupo de omalizumab comparado con el control (1.26 *versus* 3.06, $p < 0.001$), mejoría significativa en el VEF1 % previsto (71 % *versus* 60 %, $p < 0.001$) y de la puntuación total del mini-AQLQ (1.32 *versus* 0.17, $p < 0.001$). En los pacientes tratados con omalizumab se concluyó que 71/102 (70 %) había respondido al tratamiento.²⁰

En el control deficiente del asma, los aspectos emocionales, físicos y sociales de la vida cotidiana de los pacientes se encuentran muy afectados. Por lo tanto, es importante demostrar que las nuevas modalidades terapéuticas pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes, sin embargo, hasta la fecha son pocos los estudios que han analizado el alcance de la mejoría de este parámetro en los pacientes con asma grave.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del asma grave alérgica, que mejora la calidad de vida y los parámetros espirométricos, a la vez que disminuye la dosis de esteroides inhalados, la tasa de hospitalizaciones y las visitas a urgencias.

A pesar de la probada eficacia del omalizumab, hay pocos estudios en población mexicana en cuanto a mejoría de calidad de vida y parámetros espirométricos.

Objetivo

Evaluar el impacto de omalizumab como tratamiento complementario al estándar con corticosteroides inhalados y LABA en la QoL relacionada con el asma en pacientes con asma alérgica grave.

Método

Estudio descriptivo, transversal, realizado con pacientes de la consulta de alergología del Hospital General Regional 1 “Lic. Ignacio García Téllez”, Instituto Mexicano del Seguro Social en Mérida, Yucatán, que abarcó el periodo de febrero de 2016 a febrero de 2017.

Se incluyeron 30 pacientes que cumplieron los siguientes criterios: edad superior a los 15 años, diagnóstico de asma alérgica severa en estadio 5 de la clasificación de GINA 2018 o que cumplían criterios de asma resistente según el consenso American Thoracic Society, todos tratados con el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) durante 52 semanas.

De los 30 pacientes, 27 eran mujeres; los años de evolución del diagnóstico de asma severa osciló entre uno y 24 años (promedio 8.3 años), la edad comprendió de 15 a 82 años (promedio de 49.1). Todos presentaban una prueba cutánea o IgE específica positiva a un aeroalérgeno habitual, con determinación inicial de la IgE total y espirometría.

Se realizó espirometría forzada con un equipo espirométrico de turbina, que reúne los requisitos de control de calidad de la American Thoracic Society. Los resultados de la prueba se compararon con los valores de referencia del proyecto PLATINO (2006), que se calculan a partir de su edad, tamaño, peso, sexo y grupo étnico. La interpretación de la espirometría la realizó un solo médico al inicio y al final del estudio. Las pruebas que se realizaron fueron capacidad vital forzada (CVF), volumen máxi-

mo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (VEF1), relación VEF1/CVF y flujo espiratorio máximo entre 25 y 75 % (FEV25-75 %). Nos basamos en el resultado del VEF1 para comparar si hubo o no mejoría de la función pulmonar en los pacientes.

Para la dosis de omalizumab se utilizó la tabla basada en los niveles séricos de IgE por unidades internacionales y en el peso corporal del paciente, a 0.016 mg por kg de peso, cada cuatro semanas por vía subcutánea; la dosis media fue de 550 mg (300 a 600 mg) con periodicidad quincenal o mensual.

En el primer día de tratamiento con omalizumab se aplicó un cuestionario autoadministrado de calidad de vida para el asma (AQLQ), que consta de 32 preguntas. Se utilizó la versión mini-AQLQ que incluye 15 preguntas agrupadas en cuatro dominios: síntomas, limitación de actividades, función emocional, estímulos ambientales.

El cuestionario proporciona una puntuación global, donde 1 es la máxima limitación y 7 la ausencia de limitación. El resultado final se mostró como la puntuación total media de variación respecto a la media inicial.

Se consideró que una modificación media de 0.5 en la totalidad de cuestionario equivalía a un cambio clínico mínimamente importante; la diferencia de 1 representó un cambio moderado y una diferencia mayor a 1.5, cambios importantes.

Los pacientes fueron citados a la consulta cada mes, en la cual se ajustaba el tratamiento si era necesario. Se realizó control espirométrico cada tres a cuatro meses. Se evaluaron las posibles reacciones adversas, encontrando urticaria en un paciente en las dos primeras aplicaciones de omalizumab, que se controló con antihistamínicos.

Al completarse las 52 semanas de tratamiento con omalizumab se aplicó nuevamente el cuestionario mini-AQLQ y se realizó espirometría con determinación del VEF1.

Resultados

Se aplicó mini-AQLQ y espirometría al total de la población con asma grave en tratamiento con omalizumab; se trató de 27 mujeres y tres hombres. Los años de evolución del diagnóstico de asma severa osciló entre uno y 24 años (promedio de 8.3 años); la edad estuvo en un rango de 15 a 82 años (promedio

de 49.1); 63 % de los pacientes se encontró con algún grado de obesidad y 26 % con sobrepeso, determinados mediante el índice de masa corporal.

La IgE total en promedio fue de 949; todos los pacientes presentaron un prueba cutánea o IgE específica positiva a por lo menos un aeroalérgeno habitual.

La media de puntuación global para la prueba de calidad de vida al inicio fue de 1.3 (0.37) (figura 1); la función emocional y ambiental fueron las más afectadas, con una puntuación de 1.3 (figuras 2 y 3). Después de las 52 semanas se registró una puntuación global media de 4.5 (1.1)

En el análisis de datos con el programa informático Star Advisor se compararon las variables mediante t de Student, encontrando mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida, con $p = 0.013$ con un intervalo de confianza de 95 %.

En relación con las diferentes dimensiones, la mejoría fue estadísticamente significativa para síntomas y emociones, con $p = 0.0073$ y $p = 0.0004$, respectivamente.

Por t de Student se compararon las variables espirométricas del VEF1 al inicio y a las 52 semanas de tratamiento, sin identificar diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.195$).

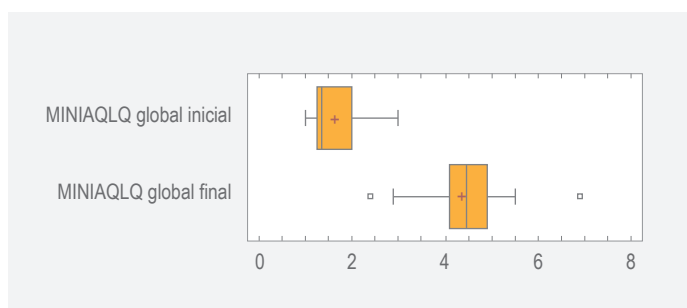


Figura 1. Puntuación global del AQLQ. El AQLQ total presenta una mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) a las 52 semanas.

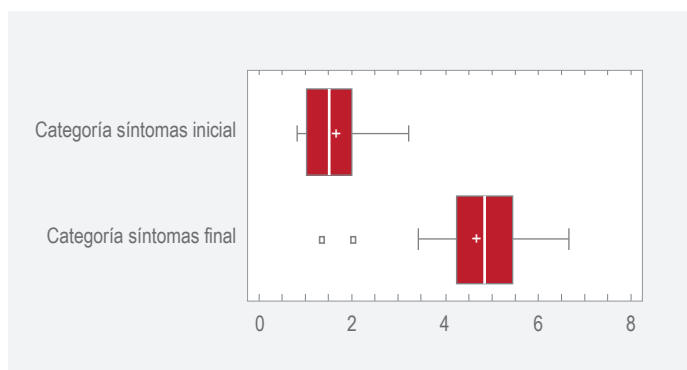


Figura 2. Puntuación en síntomas.

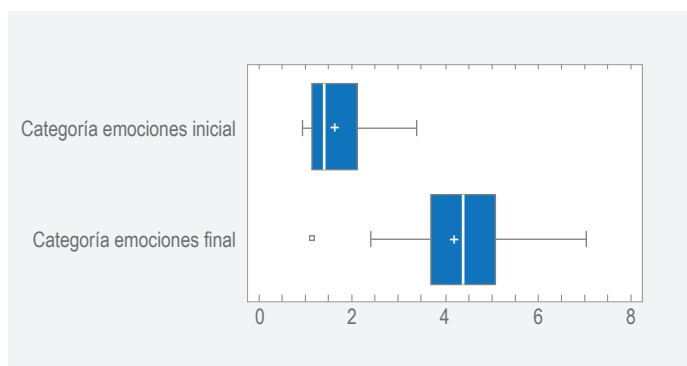


Figura 3. Puntuación en emociones.

Conclusiones

Los pacientes con asma severa alérgica presentaron mejoría en la calidad de vida y función pulmonar después de un año de tratamiento con anticuerpo recombinante anti-IgE (omalizumab), principalmente en la variable de funciones emocionales.

Los resultados obtenidos en la evaluación del AQLQ pueden ser una herramienta importante para orientar las intervenciones del equipo de salud en los

dominios de la calidad de vida de acuerdo con la modalidad terapéutica. En nuestro estudio fue posible demostrar que las nuevas modalidades terapéuticas pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos

A los doctores Roberto Carlos Pech Argüelles, Yelda Aurora Leal Herrera, Marco Antonio Góngora Meléndez y Gabriela Castellanos Coutiño.

Referencias

1. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ.* 2005;83(7):548-554.
2. Rojas-Molina N, Legorreta-Soberanis J, Olvera-Guerra JF. Prevalencia y factores de riesgo de asma en municipios del estado de Guerrero, México. *Rev Alergia Mex.* 2001;48(4):115-118.
3. Rodríguez A, Pérez A, Cardoso S. Prevalencia comparada de asma y rinitis alérgica entre niños y adultos michoacanos: escuelas públicas de Morelia. *Rev Invest Clin.* 2007;59:90-92.
4. Vargas-Becerra MH. Epidemiología del asma. *Neumol Cir Torax.* 2009;68(Supl 2):91-97. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2009/nts092c.pdf>
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and Prevention 2004. Global Initiative for Asthma; 2004. Disponible en: <https://ginasthma.org/archived-reports/>
6. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Vegesna A, Colby JA, Ruiz K, et al. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe allergic asthmatics treated with omalizumab: a systematic literature review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(1):65-80. DOI: 10.1080/03007995.2017.1395734
7. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Clin Immunol.* 2006;117(3):487-494. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.033
8. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding recommendations and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2341-2351. DOI: 10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00
9. Rubio-Padilla M, Río-Navarro B, Hilda SN, Sienra-Monge JLL. Asma de difícil control. Revisión de la bibliografía. *Rev Alerg Mex.* 2009;59(4):115-123.
10. Pacheco-Galván A, Hinojosa-Macías M, Hurtado-Barbudo B, González-Cervera J, Sueiro-Bendito A. Control del asma y de la calidad de vida en pacientes asmáticos alérgicos graves con tratamiento anti-IgE (omalizumab). *Med Clin (Barc).* 2009;133(12):460-463. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.07.011
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation, and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373. DOI: 10.1183/09031936.00202013
12. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and Prevention 2018. Global Initiative for Asthma; 2018. Disponible en: <https://ginasthma.org/archived-reports/>
13. Wenzel SE. Characteristics, definition and phenotypes of severe asthma. En: Chung KF, Bel EH, Wenzel SE, editores. *Difficult to treat severe asthma.* Serie European Respiratory Monograph. Reino Unido: European Respiratory Society; 2011.
14. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs.* 2010;73(11):1197-1212. DOI: 10.1007/s40265-013-0085-4
15. Vennera-Trunzo MC. Omalizumab: estudios clínicos y en la "vida real" para el tratamiento del asma bronquial. *Monogr Arch Bronconeumol.* 2015;2(4):92-99.

16. Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reisner C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(11):2201-2208. DOI: 10.1185/030079906X148643
17. Rubin AS, Souza-Machado A, Andrade-Lima M, Ferreira M, Ferreira F, Honda A, et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life on severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma.* 2012;49(3):288-293. DOI: 10.3109/02770903.2012.660297
18. Méndez-Guerra M, Salas-Hernández J, Vargas MH, Pérez-Chavira R, León-Munguía L, Franco-Martínez S, et al. Calidad de vida en pacientes asmáticos mexicanos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2003;16(4):235-242. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2003/in034f.pdf>
19. Vargas-Correa J, Bracamonte-Peraza R, Espinosa-Morales S, Vázquez-Nava F. Experiencia clínica con omalizumab en pacientes con asma severa. Datos del mundo real. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(3):216-226. DOI: 10.29262/ram.v63i3.144
20. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Resp Med.* 2008;102(10):1371-1378. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.06.002

Study on immunotherapy safety: clinical practice in allergy outpatient care

Estudio de seguridad en inmunoterapia: práctica clínica en consulta de alergia

Margarita Tomás-Pérez,¹ Lourdes González-Cavero,¹ Javier Domínguez-Ortega¹

Abstract

Background: Immunotherapy with specific allergens is the only immune system-modifying treatment for allergic disease.

Objective: To identify the prevalence of adverse reactions during the subcutaneous immunotherapy initiation phase in real-life conditions and possible associated risk factors.

Methods: One-year retrospective, observational study. Epidemiological characteristics of 481 patients, type of immunotherapy used and adverse reactions were recorded.

Results: 16.8% of patients suffered atopic dermatitis, 8.9% food allergy, 4% drug allergy and 7.3 % had experienced idiopathic urticaria. Grass pollen was the main allergen. In polysensitized patients, the use of polymerized extracts that contained grasses in their composition was higher (89.2%) than that of native extracts (78.9%). A total of 1292 doses of specific immunotherapy were administered: 881 polymerized extracts and 411 depot extracts; 30 patients had an adverse reaction (6.2 %): 4.4% of those who received polymerized extract and 14.3 % of those who received a native one (OR = 3.657). In patients who received polymerized extracts, the adverse reaction was local in 82.4%, mild systemic in 11.8% and only in one it was serious systemic; 66.7 % of those who received native extract had local reactions, 25 % mild systemic and only one, serious systemic.

Conclusion: Subcutaneous immunotherapy under real life conditions is not free of risk, but the incidence of severe reactions is very low, especially with polymerized extracts, even when grouped or ultra-rapid testing is used.

Keywords: Safety; Immunotherapy; Adverse reaction

Este artículo debe citarse como: Tomás-Pérez M, González-Cavero L, Domínguez-Ortega J. Estudio de seguridad en inmunoterapia: práctica clínica en consulta de alergia. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):357-361

ORCID

Margarita Tomás-Pérez, ORCID 0000-0002-6816-3880; Lourdes González-Cavero, 0000-0002-7492-878X; Javier Domínguez-Ortega, 0000-0002-5397-2327

¹Hospital Universitario La Paz, Servicio de Alergología, Madrid, España

Correspondencia: Margarita Tomás-Pérez.
margui.tomas@gmail.com

Recibido: 2018-03-04
Aceptado: 2018-07-06
DOI: 10.29262/ram.v65i4.367



Resumen

Antecedentes: La inmunoterapia con alérgenos específicos es el único tratamiento modificador del sistema inmunológico para la enfermedad alérgica.

Objetivo: Identificar la prevalencia de reacciones adversas durante la fase de inicio de inmunoterapia subcutánea en condiciones de vida real y los posibles factores de riesgo que se asociaron.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de un año. Se registraron características epidemiológicas de 481 pacientes, inmunoterapia utilizada y reacción adversa.

Resultados: 16.8 % de los pacientes sufría dermatitis atópica, 8.9 % alergia alimentaria, 4 % alergia a fármacos y 7.3 % había presentado urticaria idiopática. El polen de gramíneas fue el principal alérgeno. En los pacientes polisensibilizados, el uso de extractos polimerizados que llevaban gramíneas en su composición fue mayor (89.2 %) que los extractos nativos (78.9 %). Se administraron 1292 dosis de inmunoterapia específica: 881 extractos polimerizados y 411 extractos depot; 30 pacientes presentaron reacción adversa (6.2 %): 4.4 % de quienes recibieron extracto polimerizado y 14.3 % de quienes recibieron uno nativo (RM = 3.657). En los pacientes que recibieron extractos polimerizados, la reacción adversa fue local en 82.4 %, en 11.8 % sistémica leve y solo uno, sistémica grave; 66.7 % de quienes recibieron extracto nativo presentó reacciones locales, 25 % sistémicas leves y solo uno, sistémica grave.

Conclusión: La inmunoterapia subcutánea en condiciones de vida real no está libre de riesgo, pero la incidencia de reacciones graves es muy baja, especialmente con extractos polimerizados, incluso cuando se utilizan tratamientos agrupados o ultrarrápidos.

Palabras clave: Seguridad; Inmunoterapia; Reacción adversa

Abreviaturas y siglas

EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology
IT, inmunoterapia

ITE, inmunoterapia específica con alérgenos
RA, reacciones adversas
SCIT, inmunoterapia subcutánea

Antecedentes

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITE) es el único tratamiento modificador de la evolución natural de la enfermedad alérgica. Con limitaciones, se reconoce su eficacia en el alivio de síntomas, control de las enfermedades alérgicas y prevención de desarrollo de asma.¹ La seguridad de la inmunoterapia subcutánea (SCIT) ha supuesto una de sus debilidades y una limitación para su uso. Sin embargo, la incidencia de reacciones adversas (RA) es baja, generalmente locales en el sitio de administración. En una revisión, Asamoah F *et al.*² identificaron reacciones sistémicas en varios de los estudios revisados. Incluso en cuatro de ellos, controlados con placebo, se han descrito reacciones anafilácticas y todos los casos fueron en los pacientes que recibieron la inmunoterapia (IT). Llama la atención que son pocos los estudios en vida real

que analizan su seguridad, tanto en adultos como en niños, en un entorno asistencial homogéneo. Por ello, presentamos un estudio que identifica la prevalencia de RA que se produjeron durante la fase de inicio de SCIT en condiciones de vida real y los posibles factores de riesgo que se asociaron con sufrir una RA.

Métodos

Realizamos un estudio observacional retrospectivo, unicéntrico, de un año de duración. Se analizaron todas las RA acontecidas durante el inicio con SCIT prescrita por especialistas en alergología del Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, y administrada en ese centro de especialidades. A los pacientes se les prescribía IT con extractos comerciales estandarizados aprobados por la Agencia Española del Medicamento, según las recomendaciones

de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)³ e indicaciones de IT de las guías ARIA para rinoconjuntivitis y GEMA 4.2 para asma alérgica. La IT se administró en pauta rápida o clúster, según el protocolo validado en cada extracto y publicado en su respectiva ficha técnica por cada laboratorio farmacéutico, en un único día para extractos polimerizados y de tres semanas para extractos nativos. Se administró siempre por el mismo personal de enfermería, siguiendo los mismos protocolos de administración y en cualquier época del año, siempre y cuando el paciente no refiriese síntomas de alergia en ese momento. No se utilizó premedicación en ningún caso y se disponía de medidas de soporte y tratamiento de cualquier tipo de RA. Tras cada dosis administrada, el paciente permanecía en observación por enfermería durante un mínimo de 30 minutos. Finalmente, se entregaba un plan de tratamiento y actuación por escrito, con indicaciones en caso de que se produjese una reacción tardía en el domicilio y en cuyo supuesto, el paciente acudiría a consulta de alergia al día siguiente para valoración.

La composición de la IT fue para pólenes (gramíneas, *Olea europea*, *Cupressus arizonica* y *Platanus acerifolia*) aisladamente o en mezcla de hasta tres alérgenos y para alérgenos perennes (*Alternaria alternata*, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, epitelio de perro o gato). Se evaluó, siempre de forma individualizada, el número de RA y severidad de estas de acuerdo con las recomendaciones de la EAACI para reacciones locales y sistémicas.

El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 16.0 para Windows. Las variables continuas se describieron mediante media, mediana, percentiles 25 y 75, desviación estándar y rango. Las variables discretas se presentaron mediante la distribución de frecuencias, porcentajes y, en los casos en que fuera preciso, se calcularon los intervalos de confianza a 95 %. Las comparaciones se realizaron mediante pruebas bilaterales y se consideraron significativas con una $p < 0.05$. Las pruebas para las variables discretas fueron la chi cuadrada de Pearson o la prueba exacta de Fisher; en las variables continuas, la comparación se realizó mediante t de Student para muestras independientes.

Resultados

Se incluyeron 481 pacientes (257 hombres, 224 mujeres), entre cinco y 70 años. 390 recibieron SCIT con extractos polimerizados y 91 con nativos.

Las características de los pacientes y de la IT administrada se detallan en el cuadro 1.

Un 16.8 % de los pacientes sufría dermatitis atópica, 8.9 % presentaba alguna alergia alimentaria, 4 % tenía alergia a fármacos y 7.3 % había presentado algún episodio de urticaria idiopática. El polen de gramíneas fue el más utilizado, tanto en pacientes polisensibilizados como monosensibilizados. Entre los polisensibilizados, el uso de extractos polimerizados que llevaban gramíneas en su composición fue significativamente mayor (89.2 %) respecto a los extractos nativos (78.9 %) ($p = 0.013$). Cuando la composición era 100 % *Cupressus*, el uso de extracto nativo era mayor (55.6 *versus* 4.4 %) y en caso de *Alternaria* y epitelios, 100 % era extracto nativo.

En los 481 pacientes incluidos se administraron 1292 dosis de ITE: 881 con extractos polimerizados y 411 con extractos depot). Solo 30 sufrieron algún tipo de RA (6.2 %): 4.4 % del total de pacientes que recibieron un extracto polimerizado y 14.3 % de los que recibieron uno nativo ($p = 0.001$), obteniendo una razón de momios de 3.657 para presentar algún tipo de reacción con extracto nativo.

En los pacientes que recibieron IT con extractos polimerizados, el tipo de RA fue mayoritariamente local (82.4 %), 11.8 % sistémica leve y solamente una reacción sistémica severa (anafilaxia). Entre los pacientes que recibieron IT con extracto nativo, 66.7 % presentó reacciones locales, 25 % sistémicas leves y solo una reacción sistémica grave. El 100 % de los pacientes que tuvieron algún tipo de RA con extractos nativos recibió tratamiento y solo 76.5 % de los que recibieron un extracto polimerizado.

Discusión

La principal desventaja para el uso de SCIT han sido las RA, que pueden ser incómodas para el paciente y ocasionalmente graves, por lo que ha sido ampliamente evaluada en distintos trabajos.^{4,5,6}

Este estudio de vida real demuestra que la IT es segura cuando se utiliza de acuerdo con su indicación, con extractos estandarizados y en condiciones de seguridad para el paciente. Aunque el riesgo de presentar una RA es bajo, es casi cuatro veces mayor cuando se utiliza un extracto nativo frente a un polimerizado, independientemente de la composición de la IT y de si el paciente era mono o polisensibilizado. Además, destaca que las reacciones con extracto nativo tienden a ser más intensas derivado del mayor

Cuadro 1. Características de los pacientes que recibieron inmunoterapia específica con alérgenos según tipo de extracto administrado (nativo o polimerizado)

	Con extractos nativos	Con extractos polimerizados	p
Sexo			1
Femenino	46.2 %	46.7 %	
Masculino	53.8 %	53.3 %	
Edad (mediana y rango)	34 (6-70)	28 (5-68)	0.013
AP atopía	14.3 %	17.4 %	0.536
Diagnóstico			
Rinoconjuntivitis	42.9 %	37.4 %	0.558
Asma	1.1 %	2.1 %	0.547
Rinoconjuntivitis y asma	56 %	60.5 %	0.380
Pacientes polisensibilizados	83.5 %	82.8 %	
Pacientes monosensibilizados	16.5 %	17.2 %	
Composición de IT en pacientes polisensibilizados (2 o 3 pólenes)			
Gramíneas	78.9 % (71 pacientes)	89.2 % (346 pacientes)	0.013
<i>Olea europea</i>	49.5 % (45 pacientes)	54.2 % (211 pacientes)	0.417
<i>Platanus acerifolia</i>	23.2 % (19 pacientes)	20.9 % (90 pacientes)	0.679
Composición de IT en pacientes monosensibilizados			
Gramíneas	11.1 % (7 pacientes)	88.9 % (56 pacientes)	0.041
<i>Olea europea</i>	40 % (2 pacientes)	60 % (3 pacientes)	0.208
Cupresáceas	55.6 % (5 pacientes)	44.4 % (4 pacientes)	0.046
<i>Platanus acerifolia</i>	0 %	0 %	Nd
Ácaros	0 %	100 % (4 pacientes)	1
Hongo <i>Alternaria</i>	100 % (6 pacientes)	0 %	Nd
Epitelio de gato	100 % (1 paciente)	0 %	0.174
Epitelio de perro	100 % (1 paciente)	0 %	0.174

ITE = inmunoterapia alérgeno específica, AP = antecedentes personales. Nd = no disponible.

uso de medicación para tratarlas. Aunque la tolerabilidad de los extractos nativos ha sido demostrada en modalidades agrupadas,^{7,8} estos sigue provocando mayor número de RA, si bien en nuestro caso un sesgo podría ser el uso exclusivo de extractos nati-

vos para epitelios y *Alternaria*, vinculados con mayor frecuencia a asma y peor control de esta.⁹

En cualquier caso, aunque no exento, el riesgo de reacción sistémica severa es muy bajo. Lo anterior resulta relevante porque, al menos para el polen, los

procedimientos convencionales de administración de IT, aunque seguros, son lentos y a menudo conducen a mala adherencia al tratamiento; en este estudio se demostró que las modalidades de inicio rápidas no se vinculan con pérdida de seguridad. Ninguna otra variable, salvo ser varón, se asoció con mayor riesgo de reacción, 2.7 veces superior respecto a ser mujer; llama la atención que no parece estar influida por tener otros antecedentes de atopía o por el diagnóstico de asma del paciente. Otros estudios¹⁰ vinculan el aumento de reacciones graves con el asma mal controlada, pero en este caso al acudir a un centro

especializado ese factor no pareció influir, puesto que se valoró el grado de control del asma antes de la administración de cada dosis. Es posible que no se haya observado relación con la estación del año en la que se administra la IT.

Conclusión

La SCIT en condiciones de vida real no está libre de riesgo, pero la incidencia de reacciones graves es muy baja, especialmente con extractos polimerizados, incluso cuando se utilizan protocolos agrupados o ultrarrápidos.

Referencias

1. Domínguez-Ortega J, Delgado J, Blanco C, Prieto L, Cimarra M, Henríquez-Sanrana A, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of allergic asthma: a review of current evidence. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(Suppl. 1):1-35. DOI: 10.18176/jiaci.0149
2. Asamoah F, Kakourou A, Dhami S, Lau S, Agache I, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:25. DOI: 10.1186/s13601-017-0160-0
3. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus On (ICON) Allergy Immunotherapy (AIT). *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):556-568. Disponible en: <https://www.eaaci.org/documents/EAACI-ICON-AIT.pdf>
4. Casanovas M, Martín R, Jiménez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of immunotherapy with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(3):434-440. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02667.x
5. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf.* 1994;10(1):5-17. DOI: 10.2165/00002018-199410010-00002
6. Netti E, Giordano D, Ferrannini A, Tursi A. Systemic reactions to allergen immunotherapy: a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2003;25(1):1-11. DOI: 10.1081/IPH-120018279
7. Serrano P, Justicia JL, Sánchez C, Cimarra M, Fernández-Távora L, Orovitg A, et al. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(3):247-252. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60088-9.
8. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(2):126-137. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60003-8
9. Valero A, Quirce S, Dávila I, Delgado J, Domínguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms. *Allergy* 2017; 72:1306-1316.
10. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez-Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017;72(3):462-472. DOI: 10.1111/all.13066

Evaluation of vitamin D serum levels in asthmatic adults and their relationship with asthma control

Evaluación de los niveles séricos de vitamina D en adultos asmáticos y su relación con el control de asma

Sandra Nora González-Díaz,¹ Alfredo Arias-Cruz,¹ Jesús Zacarías Villarreal-Pérez,² Daniel Sánchez-Guerra,¹ Olga Patricia Monge-Ortega³

Abstract

Background: Decreased levels of vitamin D influence on the control and severity of asthma.

Objective: To evaluate the relationship between vitamin D serum levels and asthma control, as well as nutritional status, quality of life and patient comorbidities.

Methods: Cross-sectional, observational, descriptive study of 43 asthmatic patients older than 18 years of age. Multiple logistic and multiple linear regression multivariate analyses of variance were performed; a p-value ≤ 0.05 was considered to be statistically significant.

Results: Insufficient vitamin D levels were determined in 83.7 % of patients; 93 % had at least one asthma exacerbation in the previous year. There was no relationship between vitamin D serum levels and asthma control as measured by ACT and FEV1. There was a significant association between body mass index and vitamin D levels ($p = 0.013$). With a quality of life questionnaire for asthmatic adults, 76.7 % were recorded to have a poor quality of life.

Conclusions: No relationship was observed between vitamin D serum levels and asthma control in the patients. Most patients had insufficient vitamin D serum levels, uncontrolled asthma, and poor quality of life. Overweight and grade I obesity were associated with vitamin D insufficient levels.

Keywords: Asthma; Vitamin D; Asthma control test; Quality of life; Body mass index

Este artículo debe citarse como: González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Villarreal-Pérez JZ, Sánchez-Guerra D, Olga Patricia Monge-Ortega Evaluación de los niveles séricos de vitamina D en adultos asmáticos y su relación con el control de asma. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):362-371

ORCID

Sandra Nora González-Díaz, 0000-0002-3612-0042; Alfredo Arias-Cruz, 0000-0002-4077-4225; Jesús Zacarías Villarreal-Pérez, 0000-0002-6814-062X; Daniel Sánchez-Guerra, 0000-0002-7841-5391; Olga Patricia Monge-Ortega, 0000-0002-6195-417X

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

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

³Hospital San Juan de Dios, Departamento de Alergias, San José, Costa Rica



Resumen

Antecedentes: Los niveles disminuidos de vitamina D influyen en el control y la gravedad del asma.

Objetivo: Evaluar la relación entre niveles séricos de vitamina D y control del asma, así como estado nutricional, calidad de vida y comorbilidades del paciente.

Métodos: Estudio transversal, observacional y descriptivo de 43 pacientes asmáticos mayores de 18 años. Se realizó análisis de varianza multivariados de regresión logística múltiple y lineal múltiples; se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$.

Resultados: Se determinaron niveles insuficientes de vitamina D en 83.7 % de los pacientes; 93 % presentó al menos una exacerbación asmática en el último año. No se evidenció relación entre los niveles séricos de vitamina D y control del asma medido por el Asthma Control Test (ACT) y el volumen espiratorio forzado el primer segundo (FEV1). Se obtuvo asociación significativa entre el índice de masa corporal y niveles de vitamina D ($p = 0.013$). Con un cuestionario de calidad de vida en adultos asmáticos se registró que 76.7 % tenía mala calidad de vida.

Conclusiones: No se observó relación entre los niveles séricos de vitamina D y el control del asma en los pacientes. La mayoría de los pacientes tenía niveles séricos de vitamina D insuficientes, asma descontrolada y mala calidad de vida. El sobrepeso y la obesidad grado I se asociaron con niveles insuficientes de vitamina D.

Palabras clave: Asma; Vitamina D; Prueba de control del asma; Calidad de vida; Índice de masa corporal

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

Recibido: 2018-05-02
Aceptado: 2018-10-26
DOI: 10.29262/ram.v65i4.386

Abreviaturas y siglas

ACT, prueba de control del asma

AQLQ (S), Cuestionario de Calidad de Vida en Adultos Asmáticos

ENSANUT, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.

FEV1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo

IMC, índice de masa corporal.

RIC, rango intercuartílico

WQ, written questionnaire

Antecedentes

El asma es una patología inflamatoria bronquial que produce obstrucción reversible de la vía aérea y se caracteriza por síntomas de disnea de predominio nocturno, acompañada de tos y sibilancias.¹ Afecta aproximadamente a 300 millones de personas en el mundo, su incidencia y prevalencia es variable de acuerdo con la zona geográfica² e impacta de forma negativa la calidad de vida de la persona que la padece, casi de igual forma que la enfermedad isquémica del miocardio y genera un gasto anual en salud de aproximadamente 18 billones de dólares americanos.³

La patología asmática es una enfermedad poligénica, con múltiples endotipos y diferentes fenotipos.⁴ Su fisiopatología es complicada y constituye una lesión del epitelio respiratorio por diferentes agentes. Los dos principales determinantes son la activación inadecuada del sistema inmune innato y la diferenciación de la respuesta inmune adaptativa a una respuesta Th2 o Th17 que favorece la sensibilización, la inflamación y, al final, la remodelación del árbol bronquial.⁵

La vitamina D es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides que se obtiene mediante dos vías: por la transformación del colesterol o er-

gocolesterol por la luz ultravioleta y por la ingestión de alimentos que contienen ergocalciferol.⁶ Existen dos formas: la vitamina D2, llamada ergocalciferol, se deriva del colesterol en la dieta, y la vitamina D3, o colecalciferol, que se deriva del colesterol vía 7-dehidrocolesterol. Las vitaminas D2 y D3 se encuentran de forma natural en algunos alimentos, de los cuales siempre se obtienen cantidades limitadas; es mucho mayor el aporte producido por la piel al exponerse a los rayos ultravioleta B. La forma con actividad biológica de la vitamina D es la 1,25 dihidroxivitamina D o calcitriol, sin embargo, su vida media es corta y sus concentraciones son muy bajas. La 25 hidroxivitamina D tiene una vida media mayor, de dos a tres semanas, y una concentración hasta mil veces mayor que la 1,25 dihidroxivitamina D. La correlación de la 25 hidroxivitamina D es de hasta 95 % con los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D, por lo que es el metabolito de elección a medir en la sangre.⁶

Los niveles de vitamina D son cuantificados por medio de quimioluminiscencia, estudio que analiza la energía liberada en forma de luz al saltar los electrones de las capas más altas del átomo a las más bajas; esta técnica puede ser una de las utilizadas para su medición. Los valores de vitamina D son reportados en nanogramos por mililitro y sus niveles normales se encuentran en valores de 30 a 60 ng/mL; los niveles superiores a 150 ng/mL son tóxicos y entre 10 y 29 ng/mL insuficientes y los inferiores a 10 ng/mL, deficientes.⁷

La vitamina D regula los niveles de calcio en los huesos y su correcta osificación, así como la homeostasis del calcio y el fósforo, favoreciendo la absorción del primero en el intestino, riñón y huesos e inhibiendo la secreción de la hormona paratiroidea, además de que regula el sistema inmunitario.⁷ La 1,25 dihidroxivitamina D reduce el número de células T (Th1 y Th17), así como la producción de interferón gamma, interleucina 2, interleucina 17 e interleucina 25).⁸

ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) de 2006 indica que el nivel de vitamina D promedio en México es de 38 ng/mL.⁹

Los niveles bajos de vitamina D se han asociado con regiones fuera de la zona intertropical, sin embargo, estudios realizados en países en zonas intertropicales han registrado un número importante de casos de vitamina D baja.^{10,11}

Se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D es altamente prevalente en los pacientes con asma bronquial y que los niveles bajos de vitamina D se relacionan con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) disminuido, con exacerbaciones frecuentes y un peor control y mayor gravedad del asma.¹² La deficiencia de vitamina D se ha asociado con aumento de la hiperreactividad de las vías respiratorias, función pulmonar disminuida, peor control del asma y resistencia a los esteroides.¹³ Se realizó recientemente un estudio en niños asmáticos atendidos en el Centro Regional de Alergia e Inmunología, Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, en el cual se obtuvo que 84.2 % de los niños con asma tuvo niveles bajos de vitamina D: el valor observado estuvo entre 15.1 y 35.9 ng/mL, con un valor medio de 24.7 ng/mL y entre los factores de riesgo para la deficiencia y la insuficiencia de vitamina D se encontró el sobrepeso.¹⁴

Asimismo, en Costa Rica, en 2013 Montero *et al.* realizaron un estudio con población de adultos asmáticos en el que documentaron que la insuficiencia de vitamina D se asoció con mayor riesgo de asma grave y que los niveles altos se asociaron con menor riesgo de hospitalización o visita al departamento de emergencias durante el último año.¹⁵ Lo anterior se apoya con otro estudio realizado en niños en 2009 por parte de Brehm *et al.*, quienes concluyeron que niveles bajos de vitamina D aumentan los marcadores de la alergia (nivel de IgE total y conteo de eosinófilos en sangre periférica) y la gravedad del asma.¹⁶ Se ha encontrado, además, que hay asociación entre vitamina D baja y sedentarismo e índice de masa corporal (IMC) elevado.¹⁷

El IMC es un parámetro de la adiposidad del cuerpo humano, que se utiliza para evaluar el estado nutricional.¹⁸ El tejido adiposo regula la actividad inflamatoria del organismo por medio de una variedad de proteínas denominadas adipocinas; las más importantes son la adiponectina y la leptina. En las personas con sobrepeso y obesidad, las adiponectinas están disminuidas y la leptina está aumentada.¹⁹

En la Encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos (NHANES) de 2001-2004 se determinó que la obesidad junto al sedentarismo y observar más de cuatro horas de televisión al día son factores de riesgo para presentar niveles bajos de vitamina D.²⁰

La medición de la calidad de vida de los pacientes con enfermedades respiratorias forma parte de la evaluación del resultado de la intervención terapéutica. Varios cuestionarios sobre calidad de vida han demostrado que reúnen las propiedades psicométricas de fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio, y, por tanto, son aptos para estudios de tipo descriptivo y/o evaluativo en pacientes con asma. Los cuestionarios de calidad de vida del asma: Asthma Quality of Life Questionnaires (AQLQ) fueron de los primeros cuestionarios escritos (*written questionnaire*, WQ) usados en la evaluación de la calidad de vida de los pacientes asmáticos y continúan siendo de gran valor.^{21,22}

Ciertos factores pueden influir sobre la calidad de vida de los pacientes asmáticos, tales como las exacerbaciones, los ingresos hospitalarios debidos al asma, el IMC, el tabaquismo, la edad, el sexo, la asociación con otras patologías crónicas o con patologías psiquiátricas (ansiedad o depresión), el nivel socioeconómico o el efecto de programas educativos. Está descrito que a mayor gravedad y peor control del asma, peor calidad de vida. Los pacientes asmáticos viven peor, según las preguntas relacionadas con los estímulos ambientales. Las personas con trastorno de ansiedad-depresión puntúan con una peor calidad de vida tanto en las preguntas relacionadas con función emocional, como en las relacionadas con sintomatología, limitación de actividades y estímulos ambientales.^{23,24}

Método

Estudio transversal, observacional y descriptivo, en el cual se tuvo como objetivo principal evaluar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y el control del asma en pacientes adultos asmáticos, además de valorar la calidad de vida de los pacientes asmáticos en estudio. Se calculó una muestra de 43 pacientes, que se basó en la media del total de adultos mayores de 18 años de edad con asma atendidos en la consulta externa del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, entre noviembre de 2015 y enero de 2016. Para el cálculo de la media se utilizó un valor α de 1.96 con nivel de significación de 95 % para dos colas, una desviación estándar de 10 ng/mL y una precisión de 3 ng/mL.

A los pacientes se les midió el nivel sérico de vitamina D, específicamente el nivel de la 25-hidroxivitamina D₃, se evaluó la función pulmonar

por medio de espirometría, se calificaron los síntomas del asma por medio del test del control del asma (ACT), se evaluó el estado nutricional por el cálculo del IMC y se les aplicó el Cuestionario de Calidad de Vida para Pacientes Adultos Asmáticos AQLQ(S).

Para registrar la información se utilizó Epi-Info versión 7; los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico Stata versión 14. Las técnicas estadísticas utilizadas fueron tablas de frecuencias simples, tablas de asociación o contingencia, con su respectiva medida de asociación, estadística descriptiva como promedios, porcentajes, cuartiles, desviación estándar, mínimo y máximo, entre otros parámetros estadísticos. La comparación de promedios se realizó por medio del análisis de varianzas, verificando el cumplimiento del supuesto de igualdad de varianzas; en los análisis multivariado de regresión logística y lineal múltiple se utilizó la regresión paso a paso para obtener el mejor modelo y se verificaron los supuestos. En todos los análisis pertinentes el investigador utilizó como nivel de significación un alfa de 5 %; se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$.

Resultados

62.8 % de los pacientes era del sexo femenino; el promedio de edad fue 35.9 ± 14.6 años. El 58.1 % de los pacientes asmáticos en estudio provenía de los municipios de Guadalupe y Monterrey. La rinitis alérgica fue la comorbilidad atópica más prevalente (86 %). El 84 % de los pacientes en estudio presentaron insuficiencia de vitamina D (figura 1) y esta insuficiencia se presentó en todos los pacientes con enfermedades atópicas.

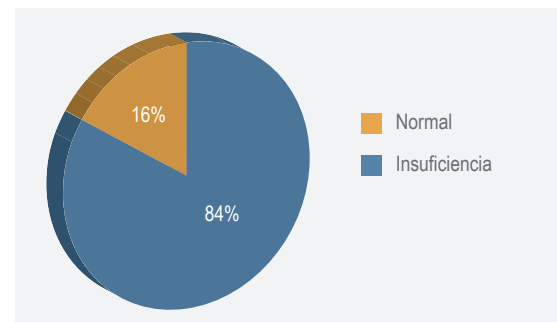


Figura 1. Distribución de los niveles séricos de vitamina D en pacientes adultos asmáticos

El promedio de los niveles séricos de vitamina D fue de 23.5 ± 6.5 ng/mL (cuadro 1), 75 % de los pacientes en estudio tuvo niveles séricos de vitamina D de 27.1 ng/mL o menos.

La mayoría de los pacientes con IMC correspondiente a la clasificación de obesidad GI y la totalidad de los pacientes con sobrepeso (44.2 %) tuvieron insuficiencia de vitamina D (figura 2). Se encontró asociación entre el IMC y el nivel sérico de vitamina D, es decir, se puede considerar que estas dos variables son dependientes ($p = 0.013$); 93 % presentó exacerbaciones del asma en el último año y únicamente 7 % requirió hospitalización en ese último año. El 48.8 % tuvo VEF1 disminuido, considerándose como normal un porcentaje de $VEF1 \geq 80$ %. En 30.2 %, la ACT indicó asma controlada. Un 60.5 % de los pacientes utilizó broncodilatadores de corta acción en el último mes. No se encontró asociación entre niveles de vitamina D y ACT ($p = 0.579$) (cuadro 2), IMC y ACT ($p = 0.571$), niveles de vitamina D y exacerbaciones en el último año ($p = 0.428$), niveles de vitamina D y VEF1 ($p = 0.1798$) y presentar exacerbaciones en el último año y porcentaje de VEF1 ($p = 0.967$).

Se encontró asociación entre presentar exacerbaciones en el último año y ACT ($p = 0.038$). No existió relación entre los niveles séricos de vitamina D y el control del asma en los pacientes medido por ACT y el VEF1.

Se aplicó el AQLQ(S): 76.7 % tuvo un valor menor de 6, que traduce mala calidad de vida. En 43 pacientes la mediana del dominio síntomas fue de 4.7 (rango intercuartílico [RIC] = 3.8-5.8), la mediana del dominio limitación de actividades fue de 5.2 (RIC = 4.1-6.0), la mediana del dominio función emocional fue de 5.0 (RIC = 3.0-6.2) y la mediana del dominio estímulo ambiental fue de 4.5 (RIC ; 3.0-5.5). La puntuación de la calidad de vida general y los dominios de este cuestionario se ajustaron a modelos de regresión lineal múltiple; las puntuacio-

nes promedio de la calidad de vida en general y del dominio de síntomas son explicadas por la variable ACT (cuadro 3), es decir, en los pacientes en quienes el ACT indicó asma no controlada, la puntuación promedio de calidad de vida disminuyó 1.7 veces y el dominio de síntomas, además de disminuir la puntuación promedio del dominio estímulo ambiental y el de la limitación de actividades en más 2 y 1.5 puntos, respectivamente.

La puntuación en el dominio limitación de actividades es explicada también por el sexo: ser hombre aumentó el promedio de puntuación del dominio limitación de actividades en 0.72 veces, en comparación con las mujeres, por lo cual hay protección respecto al sexo femenino. La puntuación del dominio función emocional se explicó por las exacerbaciones en el último mes: el valor promedio de este dominio disminuye 2.8 veces comparado con los pacientes que no tuvieron exacerbaciones en el último mes, además, se explica este dominio por el VEF1, es decir, en los pacientes con VEF1 disminuido el valor promedio del dominio función emocional disminuyó 1.2 veces comparado con los pacientes con VEF1 normal.

Como resultado complementario al objetivo principal de la investigación, se observó que 23.3 % de los pacientes asmáticos tenía antecedente de exposición excesiva al sol directo y de esta proporción, 40 % (cuatro pacientes) se exponía al sol seis horas por día y 30 % (tres pacientes) tres horas por día.

Discusión

En el norte de México es la primera investigación que evalúa los efectos de la vitamina D en el control del asma en adultos. En el presente estudio, el promedio de la población que se manejó fue de edad adulta media, con ligero predominio del sexo femenino, lo cual coincide con los datos estadísticos de la población total atendida en ese Centro Médico de Alergias, que indican que en los meses del estudio

Cuadro 1. Niveles séricos promedio de vitamina D según el sexo de los pacientes adultos con asma

Variable	Sexo	Pacientes	Vitamina D (ng/mL)	Desviación estándar
Niveles séricos de vitamina D	Femenino	27	23.5	6.1
	Masculino	16	23.6	7.3
	Total	43	23.5	6.5

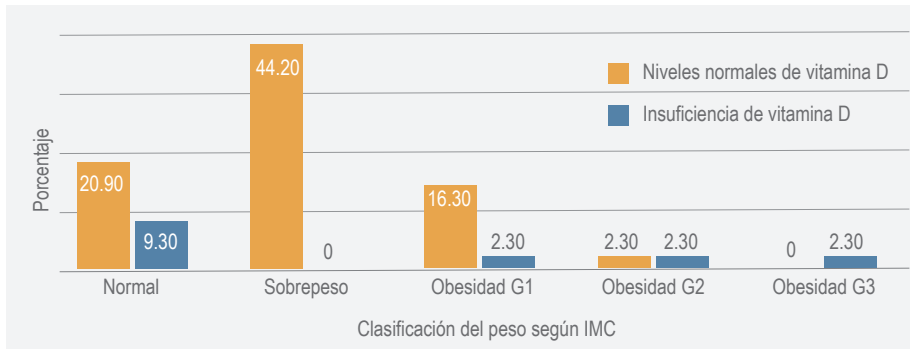


Figura 2. Índice de masa corporal (kg/m²) según los niveles de vitamina D (ng/mL)

se atendió entre 53 y 57 % de pacientes femeninos y que predominó la edad adulta media (Departamento de Estadística de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, 2016).

La medición de la vitamina D fue realizada en la mayoría de los pacientes al comenzar el otoño y en invierno en el hemisferio norte. De acuerdo con Barger *et al.*, los niveles de vitamina D tienen un ciclo anual, hacen un pico al finalizar el verano y hay disminución al finalizar el invierno. Además, el mismo autor indica que la radiación UVB solar es capaz de mantener los niveles adecuados de vitamina D hasta una latitud máxima de 40 grados norte o sur, por lo que se hubiera esperado un mayor número de pacientes con vitamina D normal en nuestra investigación dado que Monterrey se encuentra a 25 grados de la latitud norte.²⁵

Respecto al IMC, la mayoría de los pacientes del sexo femenino tenía un peso normal o sobrepeso y solo una minoría, obesidad. En los hombres, los rangos que predominaron fueron los de sobrepeso y obesidad grado I y un menor porcentaje tenía un peso normal. Todos los pacientes con sobrepeso tuvo insu-

ficiencia de vitamina D. No obstante, como se mencionó, Thacher *et al.* sostienen que el sedentarismo y el aumento del IMC son factores de riesgo para la insuficiencia y deficiencia de la vitamina D.¹⁷

El 83.7 % (43) de los pacientes con asma evaluados presentó niveles bajos de vitamina D en el rango de insuficiencia (10 a 29 ng/mL). Tradicionalmente se ha relacionado los niveles bajos de vitamina D con regiones fuera de la zona intertropical. Sin embargo, estudios realizados en países en zonas intertropicales han mostrado un número importante de casos de vitamina D sérica disminuida. En un estudio realizado con 136 adolescentes de la periferia de la ciudad de Sao Paulo, Brasil, se encontró 60 % de casos de deficiencia de vitamina D.¹⁰ En Costa Rica, Lasky-Su *et al.*, en una corte de 616 niños con asma de seis a 14 años de edad, registraron 26 % de casos con niveles séricos de vitamina D inferiores a 30 ng/mL.¹¹ En ese estudio, al igual que en nuestra investigación, la deficiencia de vitamina D fue más frecuente en las zonas urbanas que en las rurales, ocurriendo en nuestro estudio principalmente en Monterrey y Guadalupe. Este estudio difiere de la prevalencia reportada en ENSANUT en 2006,⁹ donde se observó una prevalencia menor de deficiencia de vitamina D (10 %) y

Cuadro 2. Niveles séricos promedio de vitamina D según el control del asma determinado por elACT

Variable	ACT	Pacientes	Vitamina D ng/mL	Desviación estándar
Niveles séricos de vitamina D	Controlado	13	22.2	5.4
	No controlado	30	24.1	7
	Total	43	23.5	6.5

ACT = test de control del asma

Cuadro 3. Promedio de calidad de vida de los pacientes adultos con asma y resultado del control del asma determinado por el ACT

Variable	ACT	Pacientes	Promedio	Desviación estándar
Calidad de vida	Controlado	13	5.8	1.1
	No controlado	30	4.2	1.2

ACT = test de control del asma

se documentó que el nivel promedio de vitamina D en el norte de México es de 38 ng/mL.

Consideramos que el número elevado de pacientes con insuficiencia de vitamina D en este estudio se debe al sedentarismo y probablemente al fototipo de piel promedio de los pacientes de Nuevo León, porque la única asociación encontrada fue entre el IMC y el nivel sérico de vitamina D de los pacientes, pudiéndose considerar que estas dos variables son dependientes. Todos los pacientes con sobrepeso tuvieron insuficiencia de vitamina D.

Aun cuando la deficiencia de vitamina D se ha asociado con peor control del asma, en nuestro estudio no existió relación entre los niveles séricos de vitamina D y el mal control del asma medido por ACT y VEF1, que no fueron significativos en el modelo de regresión logística. Sin embargo, se encontró relación entre las exacerbaciones en el último año (marcador clínico de control del asma) y el ACT. Más de 90 % de los pacientes presentó exacerbaciones del asma en el último año y casi su totalidad en el último mes; solo 7 % de los pacientes requirió hospitalizaciones por el asma. Las exacerbaciones se asociaron (en forma estadísticamente significativa) con puntuaciones de ACT indicativas de asma no controlada. Las exacerbaciones en el último año y en el último mes constituyen un marcador importante de control del asma.

Más de 50 % de la población en estudio tuvo la necesidad de utilizar broncodilatadores de rescate en el último mes, la mayoría sin necesitar las inhalaciones más de 12 veces a la semana. La mitad de los pacientes tenía función pulmonar disminuida, determinada por VEF1, lo cual es indicativo de mal control de su asma. Sin embargo, no existió asociación entre los niveles de vitamina D y el porcentaje de VEF1 en los pacientes, es decir, se pueden considerar que estas dos variables son independientes. Datos similares fueron reportados por Wijitra *et al.* en relación con la función pulmonar y los niveles

bajos de 1.25OHD3 en un grupo de 125 niños.²⁶ Consideramos primordialmente que la no asociación entre los niveles de vitamina D y el control del asma encontrada en este estudio pudo haber estado condicionada a que la mayoría de la población estudiada tenía niveles insuficientes de vitamina D, y que al ser esta población bastante predominante no fue posible la comparación deseada.

En este estudio se demostró una relación significativa entre el IMC de obesidad II y III y un FEV1 disminuido, lo que coincide con que la obesidad no solo predispone a inflamación de la vía aérea respiratoria si no que le confiere al paciente un trastorno respiratorio restrictivo. Baek *et al.*, en un estudio prospectivo con 368 adolescentes con asma moderado a grave observó una relación entre los niveles de adiponectina con el FEV1 y la capacidad vital forzada.²⁷

A pesar de que las exacerbaciones de asma pueden afectar la función respiratoria, en nuestro estudio no existió asociación entre presentar exacerbaciones en el último año y el porcentaje de VEF1, es decir, se puede considerar que estas dos variables son independientes ($p = 0.967$); tomando en cuenta la clínica en el último mes de los pacientes, tampoco existió asociación entre presentar exacerbaciones en el último mes y el porcentaje de VEF1, es decir, se puede considerar que estas dos variables son independientes. ($p = 0.946$).

No queda duda que la ACT es una prueba predictora de que clínicamente el paciente no está bien en el último mes, tomando en cuenta su sintomatología y guiándonos a si ha tenido o no exacerbaciones, debido a que existe asociación entre presentar exacerbaciones en el último mes y la puntuación de ACT con un valor significativo de p ($p = 0.032$). Además, existió riesgo 8.7 (1,4; 53,9) veces superior de tener puntuaciones de ACT indicativas de asma no controlada si se tiene exacerbaciones en el último mes que si no se presentan; la ACT tiene un valor importante en el seguimiento de los pacientes asmáticos.

Un 76.7 % de los pacientes tenía mala calidad de vida, lo cual está en relación con mal control del asma medido por ACT. De las funciones que valoran calidad de vida, las que presentaron menor puntuación en orden fueron estímulo ambiental, síntomas, área emocional y limitación de actividades. En la literatura se describe que los pacientes con asma grave y persistente presentan disminución de la calidad de vida y el aspecto emocional se encuentra predominantemente afectado.^{23,24}

Un dato complementario en este estudio y de gran importancia en la producción de vitamina D es que casi una cuarta parte de los pacientes asmáticos tenía el antecedente de exposición excesiva al sol directo y la cantidad de horas de exposición que predominó en los pacientes fue de seis horas al día, debido a que generalmente trabajaban al aire libre bajo el sol. En la literatura se menciona que el tiempo de exposición solar necesario para mantener niveles séricos de vitamina D normales es de máximo 20 minutos al día. La principal fuente de vitamina D proviene de la exposición de la piel a la luz solar y solo una pequeña de la ingesta. Normalmente el déficit de vitamina D se asocia con baja exposición al sol, combinada con ingesta pobre de alimentos que contienen vitamina D o procesos que cursan con malabsorción de las grasas.^{28,29} Aun cuando la cuarta parte de los pacientes tuvo exposición excesiva al sol, factor a favor para un adecuado metabolismo de la vitamina D, la mayoría tuvo niveles séricos insuficientes de esta vitamina.

Conclusiones

A pesar de la evidencia en la literatura, en esta investigación no se evidenció relación entre los niveles séricos de vitamina D y el control del asma en los pacientes, determinado mediante ACT y VEF1. No obstante, se observó correlación entre las exacerbaciones en el último año y el ACT.

La mayoría de la población asmática adulta atendida en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica tenía niveles séricos de vitamina D insuficientes y asma no controlada, con mala calidad de vida general en casi 80 % de los pacientes.

El sobrepeso y obesidad grado I se asociaron con nivel insuficiente de vitamina D; estos dos rangos de medición nutricional confieren mala calidad de vida al paciente y se relacionan con capacidad funcional pulmonar disminuida.

Es importante realizar la medición de los niveles séricos de vitamina D por la alta prevalencia de su insuficiencia y por su importancia como marcador de alteración inmunológica.

Además, consideramos que es pertinente la realización de un estudio que cuantifique el promedio de los niveles séricos de vitamina D en la población general del norte de México, que sirva como base a futuras investigaciones regionales, nacionales e internacionales; asimismo, son necesarias más investigaciones en las que se suplemente al paciente asmático con vitamina D para dilucidar la función de esta, debido a que no se ha demostrado que la suplementación de vitamina D mejore el control de las enfermedades atópicas, por lo cual se puede guiar la investigación hacia este tema, ya que la deficiencia de vitamina D puede ser un marcador de inflamación, hiperplasia e hipertrofia de las células musculares lisas de la vía aérea y desregulación inmunológica, más que el objetivo para mejorar el control de enfermedades.

Agradecimientos

Al Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, por permitir un convenio de investigación con el Departamento de Alergias de dicha institución y la medición de la vitamina D en los pacientes.

Referencias

1. FitzGerald M, Bateman E, Boulet L, Cruz AA, Haahtela T, Levy ML, et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA update. Global Initiative for Asthma; 2015.
2. Murherjee A, Zhang Z. Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors. *J Biol Chem.* 2011;286(38):32883-32889. DOI: 10.1074/jbc.R110.197046
3. Cardona V, Custovi A, Demoly P, Muraro A, Virchow JC, Lötvall J, et al. Global Atlas of Asthma. Suiza: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013. Disponible en: http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf

4. Nair P, Dasgupta A, Brightling CE, Chung KF. How to diagnose and phenotype asthma. *Clin Chest Med.* 2012;33(3):445-457. DOI: 10.1016/j.ccm.2012.05.003
5. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med.* 2012;18(5):673-683. DOI: 10.1038/nm.2731
6. De Carvalho-Mesquita K, De Souza-Machado-Igreja A, Carvalho-Costa I. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6):945-953. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132660
7. Brito A, Cori H, Olivares M, Fernanda-Mujica, Cediel G, López-De Roamaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull.* 2013;34(1):52-64. DOI: 10.1177/156482651303400107
8. Reinholz M, Schaubert J. Vitamin D and innate immunity of the skin. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(46):2385-2389. DOI: 10.1055/s-0032-1327277
9. Flores M, Barquera S, Sánchez-Romero LM, Macías N, Díaz E, Lozada A. Concentraciones séricas de vitamina D en niños mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2011.
10. Peters BS, Dos-Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(1):15-21. DOI: 10.1159/000199454
11. Lasky-Su J, Lange N, Brehm JM, Damask A, Soto-Quiros M, Ávila L, et al. Genome-wide association analysis of circulating vitamin D levels in children with asthma. *Hum Genet.* 2012;131(9):1495-1505. DOI: 10.1007/s00439-012-1185-z.
12. Gouda E, Zidan M, Gharraf H, Nazeih-Younan D, Mohamed S, et al. Pattern of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary diseases and in patients with bronchial asthma. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2016;65(2):389-396. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2016.02.005
13. Sandhu M, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(3):191-199. DOI: 10.1016/j.anai.2010.01.013
14. Yong A. Niveles de 1.25 dihidroxivitamina D3 y su relación con el control del asma en niños de 6 a 12 años de edad. [Tesis de posgrado]. México: Universidad Autónoma, Nuevo León; 2015.
15. Montero-Arias F, Sedó-Mejía G, Ramos-Esquivel A. Vitamin D insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(5):283-288. DOI: 10.4168/aaair.2013.5.5.283
16. Brehm J, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(9):765-771. DOI: 10.1164/rccm.200808-1361OC
17. Thacher T, Clarke B. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):50-60. DOI: 10.4065/mcp.2010.0567
18. Sood A. Sex differences: implications for the obesity-asthma association. *Exerc Sport Sci Rev.* 2011;39(1):48-56. DOI: 10.1097/JES.0b013e318201f0c4
19. Boulet L. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):8-21. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x
20. Held U. On the impact of sample size calculation and power in clinical research. *Praxis.* 2014;103(20):1197-1201. DOI: 10.1024/1661-8157/a001791
21. Juniper E, Gyatt G, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring the quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(4):832-838. DOI: 10.1164/ajrccm/147.4.832
22. Juniper E, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest.* 1999;115(5):1265-1270. DOI: 10.1378/chest.115.5.1265
23. Méndez-Guerra MM, Salas-Hernández J, Vargas MH, Pérez-Chavira R, León-Munguía L, Chapela-Mendoza R, et al. Calidad de vida en pacientes asmáticos mexicanos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2003;16(4):234-242. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2003/in034f.pdf>
24. Méndez-Gómez J, Flor-Escriche X. ¿Qué calidad de vida tienen nuestros asmáticos? Aplicación de la versión española reducida del "Asthma Quality of Life Questionnaire" (AQLQ) o mini-AQLQ. España: Departamento de Medicina/Universidad Autónoma de Barcelona; 2010.

25. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxivitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4952-4956. DOI: 10.1210/jc.2002-020636
26. Krotrakulchai W, Praikanahok J, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Manonukul K, Pratumvinit B, et al. The effect of vitamin D status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(5):289-293. DOI: 10.4168/aaair.2013.5.5.289
27. Baek HS, Kim YD, Shin JH, Kim JH, Oh JW, Lee HB, et al. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise induced bronchoconstriction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(1):14-21. DOI: 10.1016/j.anai.2011.03.013
28. Joshi D, Center J, Eisman J. Vitamin D deficiency in adults. *Australian Prescriber.* 2010;33(4):103-106.
29. Pazirandeh S, Burns D. Overview of vitamin D. Uptodate. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d#1>

Prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in school children of the Mexican Bajío region

Prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños escolares en el Bajío de México

Martín Ramírez-Soto,¹ Martín Bedolla-Barajas,² Tania González-Mendoza²

Abstract

Background: The prevalence of allergic diseases markedly varies according to the geographical region.

Objective: To determine the prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in children of six and seven years of age.

Methods: Cross-sectional study that included a sample of almost 15 thousand children in five cities of Mexico. To obtain the prevalence of allergic diseases and their symptoms, the parents of the children answered The International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire. 95% confidence intervals (CI) were estimated for proportions.

Results: Of the total sample, 7466 (52.5 %) were boys and 7463 (47.5%) girls. In general, the prevalence of asthma, exercise-induced asthma and current asthma was 6.1 % (95% CI = 5.7%-6.5%), 2.1 % (95% CI = 1.9%-2.3%) and 11.6 % (95% CI = 11.1% -12.1%), respectively. On the other hand, the prevalence of allergic rhinitis was 5.4 % (95% CI = 5.1%-5.8%), rhinitis with conjunctivitis, 19.2 % (95% CI = 18.6%-19.8%), and current rhinitis, 52.8% (95% CI = 52.0%-53.6%). The prevalence of atopic dermatitis and current dermatitis was 3.4 % (95% CI = 3.1%-3.7%) and 7.8% (95 % CI = 7.4%-8.2%), respectively.

Conclusions: Our results indicate that the prevalence of allergic diseases in school children is similar to that observed in previous studies in Mexico.

Keywords: Asthma; Allergic rhinitis; Atopic Dermatitis; Cross-sectional study

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Soto M, Bedolla-Barajas M, González-Mendoza T. Prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños escolares en el Bajío de México. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):372-378

ORCID

Martín Ramírez-Soto, 0000-0002-9315-0993; Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582; Tania González-Mendoza, 0000-0003-4121-0293

¹Universidad Quetzalcóatl en Irapuato, Guanajuato, México

²Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Jalisco, México

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

Recibido: 2018-07-22
Aceptado: 2018-09-10
DOI: 10.29262/ram.v65i4.527



Resumen

Antecedentes: La prevalencia de enfermedades alérgicas varía notoriamente de acuerdo con la región geográfica.

Objetivo: Determinar las prevalencias de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños de seis y siete años residentes del Bajío, México.

Métodos: Estudio transversal que incluyó una muestra de casi 15 mil niños en cinco ciudades del Bajío. Los padres contestaron el cuestionario de The International Study of Asthma and Allergies in Childhood, de donde se obtuvo la prevalencia de las enfermedades alérgicas y sus síntomas. Se estimaron intervalos de confianza (IC) a 95 % para proporciones.

Resultados: Del total de la muestra, 7466 (52.5 %) fueron niños y 7463 (47.5 %) niñas. En general, las prevalencias de asma, asma con el ejercicio y asma actual fueron 6.1 % (IC 95 % = 5.7-6.5), 2.1 % (IC 95 % = 1.9-2.3) y 11.6 % (IC 95 % = 11.1-12.1), respectivamente. Por su parte, la prevalencia de rinitis alérgica fue de 5.4 % (IC 95 % = 5.1-5.8), de rinitis más conjuntivitis de 19.2 % (IC 95 % = 18.6-19.8) y de rinitis actual de 52.8 % (IC 95 % = 52-53.6). La prevalencia de dermatitis atópica y de dermatitis actual fue de 3.4 % (IC 95 % = 3.1-3.7) y 7.8 % (IC 95 % = 7.4-8.2).

Conclusiones: Los resultados indicaron que la prevalencia de las enfermedades alérgicas en niños escolares es similar a las observadas en estudios previos en México.

Palabras clave: Asma; Rinitis alérgica; Dermatitis atópica; Estudio transversal

Abreviaturas y siglas

ISAAC, The International Study of Asthma and Allergies in Childhood

Antecedentes

Desde hace 20 años, The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)¹ no solamente ha logrado determinar la prevalencia de las enfermedades alérgicas alrededor del mundo, sino que también ha conseguido comparar estas cifras entre las diferentes poblaciones; a la vez, se han identificados diversos factores de riesgo relacionados con su expresión. Con esta técnica, en el mundo la prevalencia de asma en niños escolares ha sido estimada en 9.4 %; en América Latina de 11.2 % y en México de 2.2 a 12.5 %.² En la rinitis alérgica, su prevalencia global es de 12.9 %; en los niños en Latinoamérica de 14.6 % y en nuestro país varía de 3.6 a 12 %.³ Por su parte, la dermatitis atópica tiene una prevalencia mundial de 14.2 %, en Latinoamérica de 12.1 % y en los niños mexicanos de 1.2 a 6.8 %.⁴

Mediante ISAAC se ha logrado determinar la tendencia de la prevalencia de estas enfermedades; en la mayoría de los países que han participado en las diferentes fases se ha observado incremento en la

frecuencia del asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica; México no ha sido la excepción.⁵

Por su alta frecuencia, las enfermedades alérgicas están entre los problemas no comunicables con mayor repercusión sobre la economía de los sistemas de salud, ya sea por sus costos directos (número de hospitalizaciones, visitas a los servicios de urgencias, costos de atención médica, entre otros) o sus costos indirectos (ausentismo escolar o laboral, principalmente).⁶ La programación de los recursos económicos destinados a la salud hace necesario determinar la dimensión del problema que representan las enfermedades alérgicas en las diversas regiones del mundo. Así, nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en una muestra de niños en edad escolar en la región del Bajío mexicano.

Método

El Bajío es el área geográfica localizada en la región centro-occidente de México; aquí confluyen las zonas

no montañosas de los estados de Guanajuato, Aguascalientes, los Altos de Jalisco y Querétaro.

Se trató de un estudio de carácter transversal. Se incluyeron niños de seis a siete años, que al momento de realizar el estudio estuvieron inscritos en alguna de las escuelas que conformaron el marco muestral. De acuerdo con las especificaciones propuestas por ISAAC, un total de 3000 participantes es una muestra suficiente para detectar diferencias significativas entre los centros.¹

Para conformar la población de estudio realizamos un muestreo aleatorizado y por conglomerados. Las escuelas fueron seleccionadas aleatoriamente; solamente se consideraron las escuelas localizadas en la zona urbana. Cada grupo de primero o segundo año fue considerado un conglomerado y se eligieron los necesarios para completar el número de niños estimado para cada ciudad.

Para recolectar los datos se contrataron tres encuestadores, quienes previamente fueron informados sobre el objetivo del estudio. De acuerdo con un programa de visitas preestablecido, los encuestadores acudieron a cada escuela seleccionada en el muestreo. Una vez ubicados los grupos, se pidió la autorización de los maestros para que los niños pudieran llevar un cuestionario estructurado a sus padres, el cual permitiría identificar las enfermedades alérgicas. A los padres de familia o tutores que no respondieron los cuestionarios en un lapso de una semana, nuevamente se les envió otro cuestionario; este procedimiento se hizo hasta un máximo de tres ocasiones.

La prevalencia de las enfermedades alérgicas, asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica fue obtenida de las respuestas afirmativas a las preguntas centrales de ISAAC: ¿alguna vez le han diagnosticado asma a tu hijo?, ¿alguna vez le han diagnosticado rinitis alérgica a tu hijo? y ¿alguna vez le han diagnosticado dermatitis atópica o neurodermatitis o eccema a tu hijo? Se definió asma actual, rinitis actual y dermatitis actual por la presencia de síntomas de estas enfermedades durante los 12 meses previos al estudio.

El estudio contó con la aprobación de la Secretaría de Salud del estado de Guanajuato y la Secretaría de Educación Pública. Los padres otorgaron su consentimiento informado por escrito para incluir a sus hijos en la investigación.

La prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, así como sus síntomas, se estableció

a través de estimar sus frecuencias; complementariamente se estimaron los intervalos de confianza a 95 % (IC 95 %) para proporciones. Se realizó análisis univariados para estimar la magnitud de la asociación a través de razón de momios (RM). La significación estadística se fijó en un valor de $p < 0.05$. Los datos fueron procesados con el sistema SPSS versión 20.0 (IBM, Armonk, NY, Estados Unidos).

Resultados

En general, la tasa de participación fue de 99.5 %. La muestra estuvo constituida por 7466 niños (52.5 %) y 7463 niñas (47.5 %).

En el cuadro 1 se muestran las prevalencias de las enfermedades alérgicas de acuerdo con el área geográfica. La prevalencia global de asma fue de 6.1 % (IC 95 % = 5.7-6.5); las ciudades con mayor y menor prevalencia fueron Salamanca (8.8 %; IC 95 % = 7.8-9.8) y Silao (4.1; IC 95 % = 3.4-4.8), respectivamente. En Irapuato se observó menor frecuencia de asma con el ejercicio (1.2 %); Salamanca fue la ciudad que mostró la mayor (3.2 %). La prevalencia de síntomas de asma durante el año previo (asma actual) fue mayor en Irapuato (18.5 %) y menor en Silao (10.7 %).

Por su parte, la prevalencia de rinitis alérgica fue de 5.4 % (IC 95 % = 5.1-5.8), de rinitis más conjuntivitis de 19.2 % (IC 95 % = 18.6-19.8) y de rinitis actual de 52.8 % (IC 95 % = 52.0-53.6) (cuadro 1). De acuerdo con la ciudad, la rinitis alérgica y la rinoconjuntivitis predominaron en Salamanca (7.7 y 25.8 %). En general, 50 % de los niños de las cinco ciudades tuvieron síntomas de rinitis durante el año previo (rinitis actual).

Finalmente, las prevalencias globales de dermatitis atópica y dermatitis actual fueron 3.4 % (IC 95 % = 3.1-3.7) y 7.8 % (IC 95 % = 7.4-8.2), respectivamente (cuadro 1). La ciudad que mostró mayor prevalencia de ambos problemas fue Salamanca.

En el cuadro 2 se muestran los análisis univariados en los que se compara la prevalencia de las enfermedades alérgicas de acuerdo con la ciudad. En general, la prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica fue significativamente mayor en Salamanca: los niños en Salamanca tuvieron dos veces o más probabilidad de padecer asma que los niños de Silao o Irapuato. En la rinitis alérgica, esta fue 79 % más probable en Salamanca que en León. Del mismo modo, la dermatitis atópica fue

dos veces mayor en Salamanca en comparación con Silao y León.

Discusión

En nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se determina la prevalencia de las enfermedades alérgicas en una amplia región del Bajío, una de las zonas más industrializadas en nuestro país. En general, las prevalencias del asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños de seis a siete años no superaron 10 %. Notoriamente, Salamanca fue la ciudad que mostró las prevalencias más elevadas en comparación con el resto de las poblaciones.

En nuestro estudio, la prevalencia promedio de asma en las cinco ciudades analizadas fue de 6 %,

donde Salamanca fue la más elevada (9 %) y Silao la menor (4 %). En comparación con la información mostrada previamente por ISAAC,¹ los resultados se ubican en un punto intermedio. En México, diversos esfuerzos han sido realizados recientemente para determinar la prevalencia del asma en niños escolares. En dos estudios, uno en la zona sur y otro en la zona de los Altos de Jalisco, la frecuencia del asma fue similar a la obtenida en nuestra investigación, sin embargo, se debe aclarar que ambas ciudades a pesar de ser áreas urbanas no están altamente industrializadas,^{7,8} como el caso del Bajío. Por su parte, en el centro de la República Mexicana, 12 % de los niños escolares de Cuernavaca tuvo asma diagnosticada por un médico,⁹ en tanto en Hidalgo, Puebla

Cuadro 1. Prevalencias de las enfermedades alérgicas en niños escolares

	Salamanca n = 2998			León n = 2984			Celaya n = 2970		
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %
Asma actual	552	18.4	17.0-19.8	438	14.7	13.4-15.9	364	12.2	11.1-13.4
Asma con el ejercicio	96	3.2	2.6-3.8	75	2.5	2.0-3.1	56	1.9	1.4-2.4
Asma	263	8.8	7.8-9.8	207	6.9	6.0-7.8	177	5.9	5.1-6.8
Rinitis actual	1673	55.8	54.0-57.6	1434	48.0	46.3-49.8	1649	55.5	53.7-57.3
Rinoconjuntivitis actual	774	25.8	24.3-27.4	532	17.8	16.5-19.2	489	16.4	15.1-17.8
Rinitis alérgica	231	7.7	6.8-8.7	133	4.5	3.7-5.2	168	5.6	4.8-6.5
Dermatitis actual	326	10.9	9.8-12.0	249	8.3	7.4-9.3	182	6.1	5.3-7.0
Dermatitis atópica	164	5.5	4.7-6.3	82	2.7	4.7-6.3	91	3.1	2.4-3.7

	Irapuato n = 2998			Silao n = 2979			Total n = 14929		
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %
Asma actual	555	18.5	17.1-19.9	319	10.7	9.6-11.8	1728	11.6	11.1-12.1
Asma con el ejercicio	37	1.2	0.8-1.6	49	1.8	1.2-2.1	313	2.1	1.9-2.3
Asma	137	4.5	3.8-5.3	122	4.1	3.4-4.8	906	6.1	5.7-6.5
Rinitis actual	1636	54.6	52.8-56.4	1493	49.8	48.3-51.9	7885	52.8	52.0-53.6
Rinoconjuntivitis actual	522	17.4	16.1-18.8	552	19.9	17.1-19.9	2869	19.2	18.6-19.8
Rinitis alérgica	130	4.3	3.6-5.1	147	4.9	4.2-5.7	809	5.4	5.1-5.8
Dermatitis actual	202	6.7	5.8-7.6	207	6.9	6.0-7.9	1166	7.8	7.4-8.2
Dermatitis atópica	94	3.1	2.5-3.8	80	2.7	2.1-3.3	511	3.4	3.1-3.7

IC = intervalo de confianza.

y Tlaxcala fue de 18, 10 y 7 %, respectivamente.¹⁰ La variedad observada en la cantidad de niños con asma, así como de sus síntomas, en las diferentes regiones de México y el mundo, hace suponer la intervención de diversos factores ambientales en la génesis del asma; entre ellos, probablemente está la contaminación aérea.

En general, la frecuencia de rinitis alérgica en niños escolares en el Bajío superó discretamente el 5 %, cantidad mucho menor al promedio mundial y de Latinoamérica en el mismo grupo de edad.⁴ Al comparar nuestro resultado con otras poblaciones del occidente de México, parece que la prevalencia tiende a ser más consistente^{8,11} sin embargo, difirió notoriamente de los resultados obtenidos en los estados del centro del país, donde la prevalencia superó 10 %.^{9,12} Habitualmente, la rinitis alérgica está ligada a una alta frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos, sobre todo pólenes, de esta manera, no solo los factores genéticos están involucrados en el origen de la alergia sino también diversidad de la flora que existe en nuestro país.

En la dermatitis atópica, los estudios encaminados a determinar su prevalencia en México son escasos; en nuestra investigación difícilmente superó 3 %, similar a la observada en Ciudad Guzmán,¹³ población ubicada al sur del estado de México y en la región de los Altos de Jalisco.⁸ Al comparar nuestro resultado con el escenario mundial, nos pudimos dar cuenta de que la frecuencia de dermatitis atópica fue mucho menor.⁴

¿Por qué Salamanca mostró las cifras de prevalencia más altas que el resto de las ciudades? Es una pregunta que no puede ser satisfactoriamente contestada con este estudio. Probablemente se debe a los altos niveles de contaminantes atmosféricos que han sido registrados en la ciudad, pues es un centro industrial donde se genera energía eléctrica, existe una gran cantidad de industria química y donde aún se practica la quema de los campos agrícolas. En la actualidad, Salamanca está considerada una de las ciudades más contaminadas de México; cada año se presentan múltiples episodios de contingencias ambientales.¹⁴ Sin embargo, existen otros factores que pueden estar contribuyendo al incremento de estas enfermedades, entre ellas la intensa actividad agrícola y ganadera de la región.^{15,16}

Notoriamente, observamos discrepancia entre la cantidad de niños con alguna de las enfermedades alérgicas diagnosticada por un médico y los síntomas. Por ejemplo, aunque la prevalencia de síntomas de asma en el año previo fue muy similar entre Salamanca e Irapuato, la prevalencia de asma difirió importantemente. Esta inconsistencia fue observada en la rinitis alérgica y la dermatitis atópica. Como un dato interesante, más de 50 % de los padres declararon que sus hijos tenían síntomas de rinitis alérgica en los 12 meses previos y esto fue una constante en las cinco ciudades. Estos hallazgos hacen suponer la falta de pericia por parte del personal médico en la detección de estas enfermedades, pero también la posible interpretación errónea que hacen los padres

Cuadro 2. Análisis univariados en los que se compara la prevalencia de las enfermedades alérgicas de acuerdo con la ciudad

	Enfermedad alérgica								
	Asma			Rinitis alérgica			Dermatitis atópica		
	RM	IC 95 %	p	RM	IC 95 %	p	RM	IC 95 %	p
Silao	1			1			1		
Salamanca	2.25	1.80-2.81	< 0.0001	1.61	1.30-2.00	< 0.0001	2.10	1.56-2.68	< 0.0001
León	1			1			1		
Salamanca	1.29	1.07-1.56	0.008	1.79	1.44-2.23	< 0.0001	2.05	1.56-2.68	< 0.0001
Celaya	1			1			1		
Salamanca	1.52	1.24-1.85	< 0.0001	1.39	1.13-1.71	0.002	1.83	1.41-2.38	< 0.0001
Irapuato	1			1			1		
Salamanca	2.00	1.62-2.48	< 0.0001	1.84	1.48-2.30	< 0.0001	1.79	1.38-2.31	< 0.0001

RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza.

en relación con los síntomas de sus hijos o de las preguntas en los cuestionarios.

La determinación de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en los niños mediante el uso del cuestionario es la principal limitación de este tipo de estudios, pues no garantiza la veracidad del diagnóstico, sin embargo, brinda la oportunidad de apreciar el comportamiento epidemiológico de las enfermedades no comunicables.

Si bien es cierto que el tamaño de la muestra es considerable, se debe tomar en cuenta que los resultados representan el comportamiento de los niños que viven solamente en el medio urbano del Bajío y que pudieran diferir en quienes viven en el medio rural, donde se espera que la prevalencia de las enfermedades alérgicas sea menor; también se debe

aclarar que el área geográfica del Bajío es mucho más amplia que las ciudades aquí analizadas, por lo que las prevalencias también pudieran sufrir modificaciones.

Conclusiones

Este estudio expone por primera vez la problemática del asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica en los niños escolares en un área geográfica de México pocas veces analizada. También expone las variaciones en la frecuencia de las enfermedades alérgicas en una misma región.

La ciudad de Salamanca exhibió las mayores cifras de prevalencia de dichas enfermedades, por lo que hacen falta estudios encaminados a esclarecer las causas de dicha observación.

Referencias

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-1232. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)07302-9
2. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476-483. DOI: 10.1136/thx.2008.106609
3. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009;64(1):123-148. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x
4. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251-1258. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
5. Barraza-Villarreal A, Hernández-Cadena L, Moreno-Macias H, Ramírez-Aguilar M, Romieu I. Trends in the prevalence of asthma and other allergic diseases in school children from Cuernavaca, Mexico. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(3):368-374.
6. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):3-8. DOI: 10.1067/mai.2001.112262
7. Bedolla-Barajas M, Barrera-Zepeda AT, López-Zaldo JB, Morales-Romero. Asthma in Mexican school-age children is not associated with passive smoking or obesity. *Asia Pac Allergy*. 2013;3(1):42-49. DOI: 10.5415/apallergy.2013.3.1.42
8. Bedolla-Barajas M, Ramírez-Cervantes F, Morales-Romero J, Jesús Pérez-Molina J, Meza-López C, Delgado-Figueroa N, et al. A rural environment does not protect against asthma or other allergic diseases amongst Mexican children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(1):31-38. DOI: 10.1016/j.aller.2017.01.010
9. Mancilla-Hernández E, González-Solórzano EV, Medina-Ávalos MÁ, Barnica-Alvarado RH, et al. Prevalencia de asma y sus síntomas en población escolar de Cuernavaca, Morelos, México. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(4):351-357.
10. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candia D, Guerrero-Venegas R, Zecua-Nájera Y. Prevalencia de asma y determinación de los síntomas como indicadores de riesgo. *Rev Alerg Mex*. 2015;62:271-278.

11. Bedolla-Barajas M, Cuevas-Ríos G, García-Barboza E, Barrera-Zepeda AT, Morales-Romero J. Prevalencia y factores asociados con la rinitis alérgica en escolares de ciudad Guzmán, México. *Rev Invest Clin.* 2010;62(3):244-251. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2010/nn103h.pdf>
12. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, et al. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México. *Rev Alerg Mex.* 2015;62:196-201.
13. Bedolla-Barajas M, Barrera-Zepeda AT, Morales-Romero J. Dermatitis atópica en niños escolares de Ciudad Guzmán, México. Prevalencia y factores asociados. *Rev Alerg Mex.* 2010;57(3):71-78.
14. Zuk M, Tzintzun-Cervantes G, Rojas-Bracho L. Tercer almanaque de datos y tendencias de la calidad del aire en nueve ciudades mexicanas. México: Instituto Nacional de Ecología/Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales; 2007.
15. Programa para mejorar la calidad del aire en Salamanca 2007-2012. México: Gobierno del Estado de Guanajuato/Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales/Secretaría de Energía/Instituto de Ecología del Estado de Guanajuato/Presidencia Municipal de Salamanca; 2012.
16. Rosales-Castillo JA, Borja-Aburto VH, Olaiz, G, Torres-Meza VM, Olaiz-Fernández G. Los efectos agudos de la contaminación del aire en la salud de la población: evidencias de estudios epidemiológicos. *Salud Publica Mex.* 2001;43(6):544-555.

Perioperative allergy. A 3-year experience

Alergia perioperatoria. Experiencia de tres años

Rodrigo Collado-Chagoya,¹ Rubén Cruz-Pantoja,¹ Javier Hernández-Romero,¹ Cristóbal León-Oviedo,¹
Rosa Isela Campos-Gutiérrez,¹ Andrea Velasco-Medina,¹ Guillermo Velázquez-Sámamo¹

Abstract

Background: Perioperative hypersensitivity reactions constitute a global health problem, with an estimated incidence of 1 per 100,000 procedures and a mortality rate of 0.1 to 9 %. Main risk factors are a history of allergy to other drugs, atopy, associated psychiatric disorders and previous surgeries.

Objectives: To determine the frequency of sensitization and the type of drugs involved in perioperative allergy in a tertiary care hospital, over a 3-year period.

Methods: Retrospective, cross-sectional, descriptive study of perioperative allergy, corroborated by skin tests for each drug and latex, of patients treated at the Allergy and Clinical Immunology Department of Hospital General de México.

Results: Twenty-eight patients diagnosed with perioperative allergy were included. Main triggers were neuromuscular blocking agents (46.42 %), latex (28.52 %) and propofol (14.28 %). The main risk factor was a history of previous surgeries (89.28 %). Most perioperative allergic reactions were mild (71.42 %) and occurred within the postoperative period (60.71 %).

Conclusions: Initial diagnosis and Treatment should always be carried out by the anesthesiologist or surgeon, who should focus on the withdrawal of possible causative agents.

Keywords: Perioperative allergy; Anaphylaxis; Neuromuscular blocking agents; Local anesthetics; Hypnotics; Latex

Este artículo debe citarse como: Collado-Chagoya R, Cruz-Pantoja R, Hernández-Romero J, León-Oviedo C, Campos-Gutiérrez RI, Velasco-Medina A, Velázquez-Sámamo G. Alergia perioperatoria. Experiencia de tres años. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):379-388

ORCID

Rodrigo Collado-Chagoya, 0000-0002-9514-0297; Rubén Cruz Pantoja 0000-0002-8535-796X;
Javier Hernández-Romero 0000-0002-5815-0226; Cristóbal León-Oviedo 0000-0003-4649-1784;
Rosa Isela Campos-Gutiérrez 0000-0002-3146-5519; Andrea Velasco-Medina, 0000-0002-5215-1906;
Guillermo Velázquez-Sámamo, 0000-0002-8247-4300

¹Secretaría de Salud, Hospital General de México, Servicio Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Rodrigo Collado-Chagoya
rodrigo87@hotmail.com

Recibido: 2018-06-25
Aceptado: 2018-09-10
DOI: 10.29262/ram.v65i4.513



Resumen

Antecedentes: Las reacciones de hipersensibilidad perioperatorias constituyen un problema de salud mundial, con una incidencia estimada de uno por cada 100 000 procedimientos y una tasa de mortalidad de 0.1 a 9 %. Los principales factores de riesgo son antecedentes de alergia a otros fármacos, atopia, trastornos psiquiátricos asociados y cirugías previas.

Objetivos: Determinar la frecuencia de sensibilización y tipo de medicamentos implicados en la alergia perioperatoria en un hospital de tercer nivel, durante tres años.

Método: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo de alergia perioperatoria corroborada mediante pruebas cutáneas a cada medicamento y al látex, de pacientes atendidos en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes con el diagnóstico de alergia perioperatoria. Los principales desencadenantes fueron los bloqueadores neuromusculares (46.42 %), el látex (28.52 %) y el propofol (14.28 %). El principal factor de riesgo fue el antecedente de cirugías previas (89.28 %). En su mayoría, las reacciones de alergia perioperatoria fueron leves (71.42 %) y se presentaron en el periodo posoperatorio (60.71 %).

Conclusiones: El diagnóstico y tratamiento iniciales siempre deberán efectuarse por el médico anestesiólogo o el cirujano, enfocados en el retiro de los posibles agentes causales.

Palabras clave: Alergia perioperatoria; Anafilaxia; Bloqueadores neuromusculares; Anestésicos locales; Hipnóticos; Látex

Abreviaturas y siglas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo
AP, alergia perioperatorias
BN, bloqueadores neuromusculares
GTP, guanosín trifosfato

HLA, antígeno leucocitario humano
IgE, inmunoglobulina E
MRGPRX2, receptor X2 acoplado a proteína G
RAM, reacciones adversas a medicamento
RCT, receptor de células T

Antecedentes

Las reacciones de alergia perioperatorias (AP) constituyen un problema de salud mundial debido a su alta morbimortalidad, incidencia subestimada, riesgo de sensibilización previa e incluso sensibilización desde una primera exposición a fármacos y, sobre todo, por la imposibilidad en el quirófano de determinarlas por ausencia de síntomas prodrómicos al efecto farmacodinámico de los mismos y a la ausencia de consensos para su diagnóstico y tratamiento.

Durante el periodo perioperatorio, los pacientes están expuestos a un sinnúmero de fármacos que pueden inducir una reacción de hipersensibilidad, con incidencia estimada de uno en cada 100 000 procedimientos, encontrando una tasa de mortalidad

variable en los distintos países, con un rango de 0.1 a 9 %; en México no existe ningún registro bibliográfico sobre incidencia o prevalencia de reacciones de AP.^{1,2}

En los distintos reportes y estudios acerca de los fármacos más asociados, existe amplia variabilidad, sin embargo, de forma general podemos considerar que más de 90 % de los cuadros de AP es secundario al uso de tres agentes: bloqueadores neuromusculares, látex y antibióticos.^{3,4,5}

Los fármacos son considerados antígenos extraños, reconocidos por la unión del HLA de una célula presentadora que contiene un péptido activador de una célula T, que dispara los mecanismos inmunológicos para su procesamiento antigénico. Existen cuatro principales teorías para explicar cómo un

pequeño antígeno (fármaco) puede desarrollar una reacción de hipersensibilidad:

- *La teoría del hapteno:* aunque el fármaco responsable o su metabolito reactivo sea muy pequeño para ser potencialmente inmunogénico por su cuenta (< 800 dalton), su unión por medio de enlaces covalentes a péptidos endógenos para formar un complejo hapteno-acarreador permite su posterior reconocimiento por receptores de células T.
- *La interacción farmacológica con el receptor inmune:* se postula que el fármaco y su metabolito reactivo pueden unirse de forma directa, reversible y por medio de enlaces no covalentes a la proteína del receptor de células T (RCT) o al antígeno leucocitario humano (HLA), y eludir la vía clásica de procesamiento antigénico en las células presentadoras de antígenos (como el caso de carbamazepina y el oxipurinol).
- *El modelo de repertorio de péptido alterado:* postula que el fármaco responsable de la reacción alérgica ocupa la posición en la unión peptídica de la proteína HLA cambiando la hendidura de la unión y la especificidad del péptido de la unión a HLA (como con abacavir).
- *El modelo de repertorio de RCT:* sugiere que algunos fármacos interactúan directamente con el TCR, pero sin interactuar con otros péptidos o con las moléculas del HLA (como ocurre con el sulfametoxazol).^{6,7}

Las reacciones adversas a medicamento (RAM) perioperatorias pueden dividirse en reacciones inmunológicas mediadas por inmunoglobulina E (IgE), reacciones inmunológicas no mediadas por IgE y mecanismos no inmunológicos. En las reacciones mediadas por IgE (reacciones inmediatas) existe sensibilización primaria al fármaco o a una sustancia de estructura molecular similar (reactividad cruzada), con la posterior formación de IgE específica del fármaco, liberada por células plasmáticas. En una subsecuente exposición al fármaco se presenta la unión del alérgeno específico a los receptores de alta afinidad de IgE en la superficie de mastocitos, basófilos y eosinófilos, causando la degranulación de los mismos y la subsecuente liberación de mediadores preformados como histamina, tripsina, carboxipeptidasa, mediadores de membrana

fosfolipídica como prostaglandinas, leucotrienos y liberación de citocinas *de novo*.⁸

En las reacciones inmunológicas no mediadas por IgE, los mecanismos son regulados por la activación del complemento o por medio de la Inmunoglobulina G (IgG). La activación final del complemento se ha demostrado que posiblemente es mediada IgE o IgG y, por último, en ausencia de IgE o IgG. Los fármacos solubilizados y basados en lípidos excipientes (Cremophor®, BASF, utilizado como diluyente en el propofol o paclitaxel), que forman micelas con lípidos séricos y colesterol que estimulan de forma directa el complemento, causan la liberación de anafilotoxinas (C3a y C5a) y estimulan la activación de mastocitos y basófilos, ocasionando su posterior degranulación y liberación de mediadores inflamatorios.

Por último, en las reacciones no inmunológicas se puede generar una reacción de hipersensibilidad mediante la inhibición en la síntesis de prostaglandinas y el aumento de síntesis de leucotrienos, como sucede con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. Otro mecanismo es la activación directa de células mastocitarias o basófilos, como se ha observado con la vancomicina, por medio de la activación de fosfolipasa C y fosfolipasa A2, por un mecanismo calciodependiente. En los últimos tiempos se ha estudiado el mecanismo mediado por el receptor X2 acoplado a proteína G (MRGPRX2) en el caso de algunos fármacos específicos (opiáceos y quinolonas), que hidrolizan guanósín trifosfato (GTP), modulan positivamente los canales de calcio y causan degranulación mastocitaria y la consecuente liberación de TNF-A y prostaglandina D2, provocando una reacción anafiláctica no inmunológica.⁸

La presentación clínica de un cuadro de AP es similar a cualquier otro cuadro de alergia, sin embargo, goza de ciertas características particulares. Tomando en cuenta el estado de inconciencia inducido en procedimientos de anestesia general, no existe la posibilidad de que el paciente pueda referir la presencia de síntomas prodrómicos (prurito, disnea, opresión torácica, malestar faríngeo), por lo cual la primera manifestación detectada es un signo avanzado de alergia (hipotensión, hipercapnia, disociación mecánica-ventilatoria o arritmias cardíacas). Por lo anterior, las reacciones alérgicas reportadas en el transoperatorio (80 %) normalmente son seve-

ras, mientras que las reacciones alérgicas en el posoperatorio (20 %) tienden a ser leves. Los signos más comunes (70 a 80 %) en un cuadro de alergia perioperatoria tienden a ser las manifestaciones cutáneas como eritema, rash urticariforme y angioedema, seguidas de las respiratorias (50 %) como hipoxemia y disociación mecánico-ventilatoria y las alteraciones cardiovasculares, que pueden ser incluso la primera manifestación clínica de AP, como bradicardia, hipotensión o arritmias cardíacas.^{9,10,11}

El diagnóstico de AP es prácticamente clínico. Los estudios de laboratorio para el apoyo diagnóstico no están recomendados, ya que generalmente requieren tiempo para su procesamiento y pueden indicar una gran cantidad de resultados falsos-positivos y falsos-negativos, por ejemplo, la elevación sérica de triptasa es un marcador propio de degranulación mastocitaria y no de reacción anafiláctica por sí misma, motivo por el cual puede generar falsos-positivos en el caso de fármacos que causan degranulación mastocitaria.^{12,13,14}

El diagnóstico deberá ser sospechado ante cualquier síntoma (si el paciente no está bajo sedación) o signo cutáneo de aparición en el periodo perioperatorio, transoperatorio o posoperatorio (figura 1). El diagnóstico de anafilaxia deberá ser sospechado ante cualquier manifestación sistémica asociada, como hipotensión refractaria a vasopresores, disociación ventilatoria, hipoxemia, broncoespasmo, bradicardia.^{12,13,14}

Ante cualquier sospecha diagnóstica de AP, el tratamiento no debe hacerse esperar, encaminándose principalmente al retiro del fármaco sospechoso, la administración inmediata de un adecuado soporte vital básico (vía aérea, respiración, circulación) y la administración precoz y temprana de epinefrina en caso de reacción severa (anafilaxia); posteriormente deberán contrarrestarse los efectos de los mediadores preformados liberados en respuesta al fármaco causal con la administración de antihistamínicos H1 (difenhidramina), H2 (ranitidina) y uso de corticoides (hidrocortisona).^{15,16}

El diagnóstico específico del fármaco que provoca el cuadro de AP se realiza mediante la historia clínica detallada del paciente, haciendo hincapié en el tiempo y secuencia de exposición a fármacos en el perioperatorio y al comienzo de los síntomas, en la determinación de estudios *in vitro* durante el episodio agudo y las pruebas cutáneas posterior a la remisión del cuadro (cuatro a seis semanas después).^{17,18}

Por otro lado, el diagnóstico y tratamiento inicial de la AP en el quirófano corresponde fundamentalmente al médico anestesiólogo; de forma secundaria, su tratamiento deberá ser de forma multidisciplinaria (terapia intensiva, medicina interna, anestesiología) y el diagnóstico alérgico específico del fármaco potencialmente causal de AP corresponde al alergólogo. El tratamiento ulterior deberá ser un esfuerzo conjunto entre el servicio de anestesia y el servicio de alergia, con el objetivo de ofrecer una

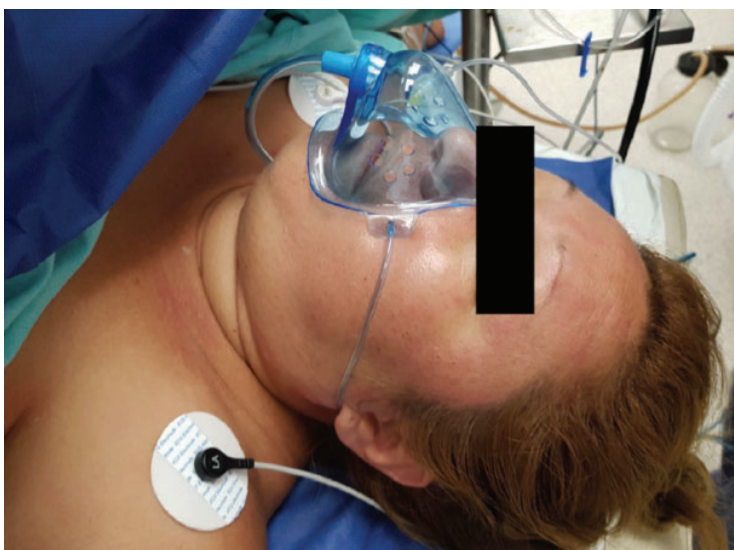


Figura 1. Urticaria sin angioedema durante el periodo posoperatorio en el área recuperación.

adecuada alternativa terapéutica y disminuir potencialmente el riesgo de una futura reacción alérgica.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo de alergia perioperatoria de pacientes del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Previo consentimiento informado, los pacientes enviados o referidos mediante interconsulta al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica fueron

evaluados con estudios de hipersensibilidad inmediata cuatro a seis semanas después de la intervención quirúrgica y la reacción de hipersensibilidad, realizando el estudio de todos los agentes perioperatorios a los que se expuso a cada paciente, que incluyeron anestésicos locales, látex, antibióticos, bloqueadores neuromusculares (BN), benzodiazepinas, opiáceos, antisépticos e hipnóticos sedantes, mediante punción cutánea en la cara anterior del antebrazo con una lanceta estéril con punta de

Cuadro 1. Concentraciones no irritativas de fármacos para pruebas cutáneas de alergia perioperatoria

Fármaco	Grupo	Presentación	Pruebas cutáneas		Pruebas intradérmicas	
			Dilución	C. máx.	Dilución	C. máx.
Cisatracurio	BN	2 mg/mL	Sin diluir	2 mg/mL	1/100	0.02 mg/mL
Rocuronio	BN	10 mg/mL	Sin diluir	10 mg/mL	1/200	0.05 mg/mL
Vecuronio	BN	4 mg/mL	Sin diluir	4 mg/mL	1/10	0.4 mg/mL
Succinilcolina	BN	50 mg/mL	1/5	10 mg/mL	1/500	0.1 mg/mL
Látex (ext. Com.)	Mixto	1 mg/mL	Sin diluir	1 mg/mL	No recomendado	No recomendado
Propofol	Hipnótico	10 mg/mL	1/10 o sin diluir	1-10 mg/mL	1/10	1 mg/mL
Ketamina	Hipnótico	10 mg/mL	1/10 o sin diluir	1-10 mg/mL	1/10	1 mg/mL
Tiopental	Hipnótico	25 mg/mL	Sin diluir	25 mg/mL	1/10	2.5 mg/mL
Midazolam	Hipnótico	5 mg/mL	1/10 o sin diluir	0.5-5 mg/mL	1/10	0.5 mg/mL
Etomidato	Hipnótico	2 mg/mL	Sin diluir	2 mg/mL	1/10	0.2 mg/mL
Fentanilo	Opioides	0.05 mg/mL	Sin diluir	0.05 mg/mL	1/10	0.005 mg/mL
Morfina	Opioides	10 mg/mL	1/10	1 mg/mL	1/1000	0.01 mg/mL
Pirazolonas	AINE	Metamizol 500 mg/mL	1/500	1 mg/mL	1/5000	0.1 mg/mL
Clorhexidina	Antiséptico	5 % 5000 mg/mL	1/1000	5 mg/mL	1/1000,000	0.005 mg/mL
Yodopovidona	Antiséptico	7.5 % 7500 mg/mL	1/1000	7.5 mg/mL	1/1000,000	0.0075 mg/mL
Lidocaína	Amino-amida	20 mg/mL	1/10	2 mg/mL	1/100	0.2 mg/mL
Bupivacaína	Amino-amida	5 mg/mL	1/10	0.5 mg/mL	1/100	0.05 mg/mL
Mepivacaína 3 %	Amino	3 mg/mL	1/10	0.3 mg/mL	1/100	0.03 mg/mL

C. máx. = concentración máxima, BN = bloqueadores neuromusculares, AINE = antiinflamatorios no esteroideos, Amino-amida = antisépticos, anestésicos locales

1 mm, sobre la cual se colocó previamente cada uno de los medicamentos señalados en las dosis dispuestas en los consensos internacionales (European Academy of Allergy and Clinical Immunology y American Academy of Allergy, Asthma & Immunology) (cuadro 1), con control positivo con histamina y control negativo con solución salina fenolada, y su posterior lectura a los 15 minutos, considerando una interpretación positiva ante una pápula mayor a 3 mm de diámetro, comparada con el control negativo.

Ante resultados negativos de la prueba anterior se procedió a la realización de pruebas intradérmicas mediante la inoculación de 0.1 mL del concentrado alergénico diluido conforme lo dispuesto en consensos y revisiones internacionales (cuadro 1), con una jeringa de 1 mL (tipo insulina) y agujas calibre 26 o 27, en un ángulo de 45 grados en la cara anterior del antebrazo, con un control positivo de histamina y control negativo con solución salina fenolada; la lectura se realizó a los 15 minutos y se consideró resultado positivo ante una pápula mayor de 5 mm en el diámetro longitudinal máximo comparado con el control negativo.

Cuadro 2. Características generales población estudiada

Edad promedio	Media \pm DE	
Hombres	49.75 \pm 7.681	
Mujeres	49.5 \pm 7.58	
	n	%
Participantes	28	100
Hombres	8	28.57
Mujeres	20	71.42
Antecedente de cirugía previa		
Sí	25	89.28
No	3	10.71
Antecedente de alergia a fármacos		
Sí	4	14.28
No	24	85.71
Periodo de reacción alérgica		
Preoperatorio	1	3.57
Transoperatorio	10	35.17
Posoperatorio	17	60.71

DE = desviación estándar

Se excluyó a los pacientes con dermatosis generalizada, uso de antihistamínicos o corticoides antes de las pruebas cutáneas, aquellos que no firmaron el consentimiento informado y los programados para un nuevo procedimiento quirúrgico de urgencia.

Se realizó un análisis descriptivo, para lo cual se obtuvieron promedios y desviaciones estándar en variables cuantitativas y frecuencia para variables cualitativas. El análisis de los datos se realizó en el programa estadístico SPSS versión 26.0.

Resultados

En el periodo de estudio se registraron 32 casos de alergia perioperatoria; fueron eliminados dos pacientes por no aceptar los procedimientos de pruebas cutáneas y dos al no acudir a la realización de las



Figura 2. Punción cutánea + histamina (control positivo), solución salina (control negativo), P = propofol, M = midazolam, RO = rocuronio, R = rupivacaína.

mismas,. En total se incluyendo solo 28 pacientes, en los cuales se realizaron 168 pruebas cutáneas y 60 pruebas intradérmicas (cuadro 2).

De los pacientes con alergia perioperatoria, en 67.8 % (19 pacientes) fue posible determinar el agente causal únicamente mediante prueba de punción cutánea y en 32.1 % (9 pacientes) fue necesario la realización de pruebas intradérmicas (figura 2).

42.8 % (12 pacientes) se encontró polisensibilizado y el resto monosensibilizado (57.2 %). Los alé-

rgenos asociados con mayor frecuencia fueron los BN (46.4 % de los pacientes sensibilizados), seguidos por el látex (28.5 %) y el propofol (14.2 %) (cuadro 3).

Respecto al tipo de reacciones alérgicas en los 32 pacientes con interconsulta al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, la muestra preliminar reportó que 30 presentaron AP inmediata y dos retardada (exantema maculopapular y síndrome DRESS); ningún paciente con respuesta retardada acudió al protocolo de diagnóstico subsecuente.

Los 28 pacientes (100 %) de la muestra final presentaron AP. Respecto a la severidad y síntomas, 24 (85.7 %) presentaron manifestaciones cutáneas, tres (10.7 %) síntomas respiratorios y cinco (17.8 %) anafilaxia, de tal forma que 20 (71.4 %) presentaron síntomas leves, tres (10.7 %) síntomas moderados y 15 (17.8 %) síntomas severos (cuadro 4).

Cuadro 3. Agentes causales de alergia perioperatoria		
Característica	n	%
Pacientes	28	100
Bloqueadores neuromusculares	13	46.42
Rocuronio	6	21.42
Vecuronio	6	21.42
Cisatracurio	1	9
Antibióticos	0	0
Cefalosporinas	0	0
Clindamicina	0	0
Penicilina	0	0
Látex	8	28.52
Benzodiazepinas	2	7.14
Midazolam	2	7.14
Opiáceos	3	10.71
Fentanilo	1	3.57
Buprenorfina	1	3.57
Morfina	1	3.57
Tramadol	0	0
Amino-amidas (anestésicos locales)	3	10.71
Lidocaína	3	10.71
Antisépticos	0	0
Clorhexidina	0	0
Yodopovidona	0	0
Hipnóticos	4	14.28
Propofol	4	14.28
Ketamina	0	0
AINE	1	9
Metamizol	1	9
Ácido acetilsalicílico	0	0

Cuadro 4. Características de alergia perioperatoria		
Característica	n	%
Número participantes	28	100
Síntomas y signos compatibles alergia perioperatoria	28	100
Síntomas cutáneos	24	85.71
Rash urticariforme	22	78.57
Angioedema	4	14.28
Eritema	20	71.42
Síntomas respiratorios	3	10.71
Broncoespasmo (sibilancias)	2	7.14
Hipoxemia	1	3.5
Síntomas cardiovasculares	5	17.85
Bradicardia	2	7.14 %
Hipotensión	4	14.28
Paro cardiorrespiratorio	0	0
Síntomas gastrointestinales	0	0
Síntomas neurológicos	0	0
Severidad de reacciones de hipersensibilidad		
Reacción hipersensibilidad leve	20	71.42
Reacción hipersensibilidad moderada	3	10.71
Reacción hipersensibilidad severa (anafilaxia)	5	17.85

Discusión

Las reacciones de hipersensibilidad perioperatorias constituyen un problema de salud en el mundo debido a su alta morbimortalidad, la incapacidad para prevenirlos, el riesgo de sensibilización por la administración necesaria de medicamentos en múltiples ocasiones e incluso en una primera exposición, la alternancia en la presentación clínica, el difícil diagnóstico precoz y la dificultad para determinar el fármaco o agente causal debido a la administración de diferentes fármacos durante la cirugía y, por último, a la ausencia de consensos de diagnóstico y tratamiento de AP.

La tasa de incidencia de anafilaxia durante anestesia varía conforme a cada población y país, por ejemplo, se ha registrado 1:2000 a 1:20 000 de prevalencia mundial, 1:3500 en Canadá, 1:6000 en Noruega, 1:10 000 a 1:20 000 en Australia y 1:34 000 en Estados Unidos.⁴ En México no existe registro bibliográfico sobre incidencia o prevalencia de reacciones de hipersensibilidad perioperatorias, sin embargo, en los resultados de nuestro estudio la severidad de estas reacciones no difirieron de lo observado en otros países.

Los factores de riesgo y pronósticos más importantes para el desarrollo de alergia perioperatoria reportados son edad, presencia de atopia, alergia a fármacos, antecedente de cirugía previa, tratamiento con inhibidores de enzima convertidora angiotensina, betabloqueadores y antidepresivos tricíclicos. Los principales factores pronósticos de severidad en la alergia perioperatoria son retraso en el diagnóstico y antecedente de alergia previa a fármacos.

En nuestro estudio, el principal factor de riesgo fue el antecedente de cirugía previa (89 %), por lo que consideramos que en la mayoría de las reacciones de AP en el Hospital General de México se tuvo una primera sensibilización al agente casual en un evento quirúrgico previo.

Respectos a análisis de mayor escala, un estudio francés reportó que los agentes causales de alergia perioperatoria fueron los bloqueadores neuromusculares (69 %) el látex (12 %), los antibióticos (8 %), los hipnóticos (3 %), los coloides (2 %), los anestésicos tipo amino-amidas y los antisépticos.¹ Por otro lado, en Estados Unidos se reporta a los antibióticos como la primera causa de AP (50 %). Existen reportes especiales de mayor incidencia de AP a antisépticos en Noruega y Suecia.⁴ En nuestra investigación, la AP fue secundaria en mayor parte al uso de bloqueadores

neuromusculares. Llamamos la atención dos aspectos: la ausencia del uso de reversores de relajantes musculares, que probablemente podrían disminuir la incidencia y mejorar el pronóstico de las AP, así como la ausencia de reacciones alérgicas a antibióticos, que pudiera explicarse por el uso frecuente de cefalosporinas de tercera generación como agente profiláctico en los cirugías, el cual tiene un menor grado de reactividad cruzada en pacientes con alergia a penicilinas (< 3 %) y, por ende, menor potencial alergénico a los antibióticos usados en otros países.

En cuanto a la presentación clínica, en la literatura se reportan las manifestaciones cutáneas (80 %) y las respiratorias (50 %).⁶ En nuestro estudio, las manifestaciones cutáneas se observaron en 84 % de los pacientes y en mucho menor medida las respiratorias (10 %), probablemente debido a la gran cantidad de reacciones posoperatorias reportadas en nuestro estudio en el periodo posoperatorio (60.71 %) y al menor número en el transoperatorio.

El diagnóstico de AP es prácticamente clínico, por lo que deberá ser sospechado por el médico anestesiólogo o el cirujano ante cualquier síntoma o signo cutáneo o respiratorio de aparición en el periodo transoperatorio o posoperatorio, mientras que el diagnóstico de anafilaxia deberá ser sospechado ante cualquier manifestación sistémica asociada (hipotensión refractaria a vasopresores, disociación ventilatoria, hipoxemia, broncoespasmo, bradicardia). En nuestra experiencia, el diagnóstico de sospecha siempre fue realizado por el médico anestesiólogo y el contacto con el servicio de alergia fue realizado por el servicio tratante (cirugía general, ginecobstetricia, urología, etcétera). En nuestra unidad hospitalaria no contamos con la medición de triptasa sérica, por lo cual el diagnóstico fue fundamentalmente clínico, lo cual podría generar cierto sesgo.

El diagnóstico y tratamiento específico fue realizado por el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia mediante pruebas cutáneas y pruebas intradérmicas (considerando su simplicidad, rapidez, bajo costo y alta especificidad), debido a la falta de disponibilidad de pruebas *in vitro*. Después de la determinación del agente causal específico de AP se ofreció tratamiento alternativo y se indicó evitar fármacos que pudieran tener algún tipo de reactividad cruzada. En nuestra experiencia se sugirió como tratamiento alternativo en AP a bloqueadores neuromusculares, el cisatracurio, con menor grado de reactividad cruzada, y como

segunda opción la inducción anestésica con agentes inhalados o con combinaciones de opioides y agentes hipnóticos (como midazolam, propofol, fentanilo). En el caso de AP a látex, el uso de un quirófano libre de látex y el uso de guantes de nitrilo o polivinilo fueron la indicación prescrita. En el caso de AP a hipnóticos (propofol) se recomendó el uso de etomidato o ketamina para los pacientes con riesgo cardiovascular o inestabilidad hemodinámica. En el caso de alergia a anestésicos locales se recomendó un anestésico local del grupo amidas, el cual previamente haya demostrado negatividad en las pruebas cutáneas. En el caso de AP a AINE se recomendó el uso de COX selectivos (celecoxib, etorixocib o parecoxib).

Conclusiones

En el Hospital General de México y en la población mexicana que se atiende en el área de quirúrgica, las reacciones alérgicas perioperatorias más frecuentes fueron las de hipersensibilidad inmediata. Los signos cutáneos fueron los más encontrados (85.71 %). La ma-

yoría de las reacciones de AP fueron leves (71.42 %). El factor de riesgo más común fue la sensibilización a un alérgeno en una cirugía previa (89.28 %). Los alérgenos más frecuentes de alergia perioperatoria fueron los bloqueadores neuromusculares (46.42 %), el látex (28.52 %) y el propofol (14.28 %).

Es importante conocer la frecuencia de los medicamentos y sustancias asociados con AP en México, por la alta morbimortalidad e impacto de este evento en la medicina legal y porque su pronóstico depende principalmente de un diagnóstico y tratamiento tempranos. El diagnóstico y tratamiento iniciales siempre deberán efectuarse por el médico anestesiólogo o cirujano encargado, orientados al retiro de los posibles agentes causales, al adecuado soporte vital y a la administración temprana de adrenalina. Después de la remisión del cuadro, el abordaje diagnóstico específico de las sustancias responsables de dicho cuadro deberá realizarlo el médico alergólogo, para fundamentar un tratamiento alternativo en cualquier futura exposición o cirugía.

Referencias

1. Laxenaire MC, Mertes PM, Benabes B. Anaphylaxis during anaesthesia: results from a two-year survey in France. *Br J Anaesth.* 2001;87(4):549-558. DOI: 10.1093/bja/87.4.549
2. Krøigaard M, Garvey LH, Menné T, Husum B. Allergic reactions in anaesthesia: are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth.* 2005;95(4):468-471. DOI: 10.1093/bja/aei198
3. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):525-546. DOI: 10.1016/j.iac.2014.03.004
4. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Canada P, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(5):350-356.
5. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Cabrera-Freitag P, de la Borbolla JM, Moncada R et al. The incidence of perioperative hypersensitivity reactions: a single-center, prospective, cohort study. *Anesth Analg.* 2015;121(1):117-123. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000776
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255-1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9
7. Muñoz-Cano R, Picado C, Valero A, Bartra J. Mechanisms of anaphylaxis beyond IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(2):73-82. DOI: 10.18176/jiaci.0046
8. Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(4):310-315. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283036a90
9. Golden D, Wallace DV, Bernstein J, Dinakar C, Greenhawt M, Khan DA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3 Suppl 2):S483-S523. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.010
10. Levy JH, Yegin A. Anaphylaxis: what is monitored to make a diagnosis? How is therapy monitored? *Anesthesiol Clin North Am.* 2001;19(4):705-715. DOI: 10.1016/S0889-8537(01)80008-0
11. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy.* 2007;62(5):471-487. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01347.x

12. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-712. DOI: 10.1111/all.12142
13. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernández J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-863. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x
14. Brown SG, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust*. 2006;185(5):283-289.
15. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37. DOI: 0.1097/WOX.0b013e318211496c
16. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):9. DOI: 10.1186/1939-4551-7-9
17. Campbell RL, Li JTC, Nicklas RA, Sadosty AT, Bernstein D, Blessing-Moore J, et al. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:599-608. DOI: 10.1016/j.anai.2014.10.007
18. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):43-61. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03155.x
19. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-1045. DOI: 10.1111/all.12437

Critical review of ISAAC results for atopic dermatitis in tropical cities

Revisión crítica de los resultados del ISAAC para dermatitis atópica en ciudades del trópico

Jorge Sánchez,¹ Andrés Sánchez,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

In different epidemiological medical tests —specifically the ones tested in tropical regions— a substantial increase has been observed in the prevalence of atopic dermatitis. ISAAC is the largest international test to analyze dermatitis epidemiology, which tested the prevalence of the most prevalence of the most common childhood atopic diseases in almost 200 points in more than 50 countries around the world. According to that test, the prevalence of dermatitis in tropical countries, especially in those from Latin America, was higher in comparison with other regions with a mode of 15%. That percentage among those populations using the same survey suggests that some genetic and environmental factors have an important effect on the development of dermatitis. However, considering that the surveys were completed by participants, it is possible that there was a misidentification of the disease and a tilt made from the patient, therefore comparative tests with cohort studies of the region are needed in order to determine if they are clinically relevant or not. In this article, we compare the prevalence of dermatitis reported by the ISAAC in tropical countries and some studies using other commonly diagnostic methods tested in the region.

Keywords: Atopy; Dermatitis; Eczema; Tropical zone

How to cite this article: Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Critical revision of ISAAC results for atopic dermatitis in tropical cities. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):389-399

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.

Email: Jorge Sánchez. jorgem.sanchez@udea.edu.co

Received: 2017-11-18

Accepted: 2018-03-09

DOI: 10.29262/ram.v65i4.341



Resumen

En diversos análisis epidemiológicos —especialmente en aquellos realizados en regiones del trópico— se ha observado notable aumento en la prevalencia de la dermatitis atópica. El estudio internacional más extendido que evalúa la epidemiología de la dermatitis es el estudio ISAAC, que examinó la prevalencia de las enfermedades atópicas más prevalentes en la infancia en casi 200 centros en más de 50 países del mundo. De acuerdo con este estudio, la prevalencia de dermatitis en países tropicales, especialmente de América Latina, fue mayor en comparación con otras regiones, con una moda de 15 %. Esta mayor prevalencia entre poblaciones que utilizan la misma encuesta sugiere que algunos factores genéticos y ambientales tienen un efecto importante en el desarrollo de la dermatitis. Sin embargo, teniendo en cuenta que las encuestas fueron completadas por los participantes, es posible que existiera sesgo e identificación errónea de la enfermedad por parte del individuo, por lo que es necesario realizar estudios comparativos con los estudios de cohorte de la región para determinar si son clínicamente relevantes o no. En este artículo comparamos la prevalencia de dermatitis reportada por el estudio ISAAC en países tropicales y algunos estudios en la región que utilizaron otros métodos diagnósticos.

Palabras clave: Atopia; Dermatitis; Eccema; Zona tropical

Abbreviations and acronyms

AD, atopic dermatitis

FRAAT, Risk Factors for Asthma and Atopy in the Tropics

IgE, immunoglobulin E

ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood

WAO, World Allergy Organization

Background

Atopic dermatitis (AD) or allergic eczema affects a large percentage of the population around the world, specifically children under 5 years old (5% to 25%).^{1,2,3} Some European and American tests suggest that this disease usually begins before the age of two, but can occur at any time of life, although in most patients it disappears before puberty, it may extend into adulthood.^{4,5} There are no significant differences between genders in the first years of life, but it seems to be more common in women (3 of 5 patients) than in men (2 of 5) after the 6 years.^{6,7} This disease has been recognized as an important factor for the development of other allergic diseases such as food allergy, rhinitis and asthma.^{8,9,10} Dermatitis has a wide clinical spectrum. The acute features involve intensely pruritic erythematous papules with excoriation and serious exudate and the chronic condition is characterized by lichenification, papules and exco-

riations.^{11,12,13} The burden of those clinical symptoms has significant physical and social impact. Parents of children with AD have reported associated feelings of guilt, exhaustion, frustration, resentment and helplessness over their child's condition.¹⁴ Kemp *et al.*, reported that family stress associated with caring of children with moderate to severe AD was significantly greater than the ones with diabetes mellitus.¹⁵

The financial burden along with the physical and social impact of AD is also considerable. With cost of physician visits, treatment and work loss over 500 million dollars per year in only The United States and The United Kingdom.^{14,16}

There is a growing concern over a noted increase in the prevalence of AD in many epidemiologic tests, nevertheless there is a high variation in the frequencies, that it may depend on many reasons such as populations characteristics and the diagnostic criteria selected in each test.¹⁷ Some international ap-

proaches using the same diagnostic tool have shown significant regional differences. ISAAC is the most widespread international test which evaluates dermatitis epidemiology, which tested the prevalence of atopic childhood diseases in more than 1,000,000 children of age between 6 to 7 and 13 to 14 years old in almost 200 sites in more than fifty countries around the world. ISAAC determined the presence of dermatitis using a questionnaire completed by the participants based with the Williams diagnostic criteria of dermatitis.¹⁸ In ISAAC's phases ONE and THREE several sites from tropical countries were included. According to that test, the prevalence of dermatitis in tropical countries, especially in those from Latin America, was higher in comparison with other regions with a mode of 15%. That percentage among those populations using the same survey suggests that some genetic and environmental factors have an important effect on the development of dermatitis. However, considering that the surveys were completed by participants, it is possible that there was a misidentification of the disease and a tilt made from the patient are possible.

In the present article we compared the prevalence of dermatitis reported by ISAAC in tropical countries and some tests using other methodological approach. In addition, we evaluate the impact of infectious skin problems on the differential diagnosis of atopic dermatitis.

Challenges in the diagnosis of atopic dermatitis

According to the recommendation of the World Allergy Organization (WAO), the general term for a local skin inflammation should be dermatitis. and propose the term eczema to replace the term previously used as syndrome eczema/dermatitis.¹⁹ They also recommend limiting the use of the term atopic eczema, when a mediation immunoglobulin E (IgE) is demonstrated in the pathology of the disease, and non-atopic eczema when it is discarded. While confirmatory immunological tests are done, the recommend only using the term eczema. however in many countries the term dermatitis is used as equivalent to eczema, therefore in this article both are used as interchangeable terms.

The diagnosis of atopic dermatitis is based on a set of clinical symptoms and features, but there is

not a worldwide accepted diagnostic test.^{20,21} The presence of pruritus is an essential symptom in patients with dermatitis who usually also have eczematous or lichenified injuries with periods of exacerbation and control. The distribution of eczema can change with time. According to some European tests children under the age of two years face and the extensor region were involved and are more common in toddlers than in the elderly, where folds features become more relevant. However, that distribution is not exclusive to each age group. The Hanifin and Rafka diagnostic criteria proposed over 30 years ago.²² summarized the four main characteristics to be considered when auscultating a patient with suspected AD. All diagnostics criteria that appeared subsequently—including Williams criteria—are based on them.²³

- Pruritus
- Distribution and typical morphology
- Chronic or recurrent symptoms
- Personal or family history of asthma, rhinitis and/or dermatitis.

For diagnosis, is essential the presence of pruritus and at least two of the other criteria. Other symptoms such as xerosis, follicular hyperkeratosis, total IgE, conjunctivitis, tendency to skin infections, facial erythema, Dennie Morgan double fold, and sensitization to food, contact dermatitis and seborrheic dermatitis could support the diagnosis and are considered “minor criteria”.

As we can notice, these symptoms are not pathognomonic of dermatitis and could be present in other skin diseases. In tropical countries especially in under development areas, other causes of pruritus and lichenified injuries are common (scabies, papular urticarial, seborrheic dermatitis, miliaria, infection induced rashes, etc.):

- Miliaria (also called “sweat rash” or “heat rash”) is a skin disease common for its small and itchy rashes.²⁴ It is a common illness in hot and humid conditions, such as in the tropics and during the summer season in subtropical regions. Although it affects people of all ages, it is especially common in children and infants due to their underdeveloped sweat glands.
- Papular urticarial is caused by a hypersensitivity

reaction to some insect's protein like flea, tick and mosquito.

- Scabies is common skin diseases especially in children under the age of 10 years (9%) caused by infection with the mite *Sarcoptes scabiei*.^{25,26} The characteristic symptoms of scabies infection include intense itching and superficial damage.

Some prospective studies have shown that in some tropical areas like South Indian, Brazil and Turkey more than 30% of children under the age of 7 years old could be infected with miliaria and the main differential diagnosis is dermatitis.^{27,28,29} In this studies, more than 15 000 children under the age of 14 years old were evaluated and 4 000 of them had a skin disorder. The results of three tests agree that in most of the 50% of dermatoses the etiology was infectious skin diseases like scabiosis, nevertheless between 50 to 80% of those cases were initially diagnosed as dermatitis by the physician. Dermatitis was the second dermatoses most frequent found in those three tests but with only a 9% of prevalence (6.5% to 12%). Because of the similarity between injuries caused by these diseases and dermatitis, sometimes they may represent a diagnostic challenge for the physician and require additional tests to make the correct diagnosis. It is also common that some of these diseases are present simultaneously hindering the proper diagnosis and initiation of appropriate treatment. In Nigeria, a study in which were included 1066 children under the age of 12 years old observed that about 20% of those children with dermatoses have two or more skin disease.³⁰ Dermatitis was virtually absent (less than the 1%) but in the 60% of those patients they have another skin disorder being infection diseases like pityriasis or scabies.

ISSAC results about dermatitis.

As we mentioned before, ISAAC is a worldwide epidemiological test.³¹ The vision of ISAAC is to evaluate the prevalence of asthma and other allergic conditions among children living in different regions of the world. And to make comparisons within and between those countries. The study population was made up by school students in two age groups: 6 to 7 years old (parental completion of questionnaires), and 13 to 14 years old (self-completion of questionnaires). In both age groups, a questionnaire was used

to assess symptoms of asthma, rhino-conjunctivitis, and allergic eczema.^{31,32} Although the questionnaire had questions about three most common allergic diseases an age range selection was performed focusing on asthma: the older age group has been chosen to reflect the period when mortality from asthma is more common. The younger age group has been chosen to give a reflection of early childhood years, when asthma is more prevalent, and hospital admission rates are higher. If we consider that dermatitis usually starts in the first two years of life and some cohort studies show a remission rate at 5 years of 80%, the selected age range generates a recall tilt.³²

A sample size of 3,000 participants per age group was recommended in order to provide sufficiently accurate estimates of symptom severity, although smaller sample sizes (minimum of 1 000) were permitted for prevalence comparisons among participants sites.³¹

The core questionnaire was translated from English into the languages spoken by the populations that were tested. And those translations were validated prior to phase 2 and 3. The following questions from ISAAC survey were focused about dermatitis:

- Have you (has your child) ever had an itchy rash which was coming and going for at least six months?
- Have you (has your child) had this itchy rash at any time in the past 12 months?
- Has this itchy rash at any time affected any of the following places: the folds of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, under the buttocks, or around the neck, ears or eyes?
- Only for 6 to 7 year-olds: At what age did this itchy rash first occur? (under 2 years of age, 2 to 4 years of age, 5 years old or more).
- Has this itchy rash cleared completely at any time during the past 12 months?
- In the past 12 months, how often, approximately, have you (has your child) been kept awake at night due to this itchy rash? (never in the past 12 months; less than 1 night per week; one or more nights per week).
- Have you (has your child) ever had eczema?

In addition to those questions, two combinations of symptoms were evaluated:⁴

- Current symptoms (affirmative responses to

questions 2 and 3).

- Current symptoms of severe eczema (answered who have current symptoms of eczema as above and who have 1 or more nights per week sleep disturbance form rash).

The two age groups were analyzed separately. Symptom prevalence was calculated by dividing the number of positive responses to each individual question by the number of completed questionnaires. As we can see, 5 of the 7 questions are focused on pruritus, and the positive response by the survey would suggest that the child has or had dermatitis. However, except for the question about the distribution of lesions, none of these questions can differentiate if the itching was secondary to other common skin conditions, especially those described earlier in this review.

Until 1999, when the results of ISAAC phase 1 were published, little was known about the prevalence of atopic eczema outside Northern Europe.¹⁸ In ISAAC phase 1, data available for 256, 410 children between the ages of 6 and 7 years old in 90 sites and 458 623 teenagers between the ages of 13 and 14 years old in 153 sites worldwide showed a tremendous variability in the prevalence of symptoms of eczema. From less than 2% in Iran to over 16% in Sweden in children aged 6 to 7 years old. And from less than 1% in Albania to over 17% in Nigeria for those aged 13 to 14 years old.¹⁸

According to ISAAC phase 1 and phase 3 results, more than 1,000,000 children were included and it was observed that the prevalence of *eczema ever* in tropical countries among children aged 6 to 7 years old, varied from 5% in Jodhpur, India to 44% in Quito, Ecuador. The presence of current eczema varied from 0.9% in Jodhpur to 22.5% in Quito. In children between 13 to 14 years old, the prevalence ranged from 0.2% in Tibet, China to 24.6% in Barranquilla, Colombia. All sites in tropical areas from Latin America and Asia showed a significantly higher risk of current symptoms. La Habana, Cuba and San Pedro Sula, Honduras were the sites with the highest risk of current symptoms of severe eczema in tropical region.

In the ISAAC relationships between different factors related to the prevalence of current symptoms of eczema and the severity in each country were evaluated, but only economical income was

associated with dermatitis. For 6 to 7 year-olds, there was a significant negative correlation between national income per capita and mean country prevalence (excluding Cuba) of current symptoms of dermatitis ($r = -0.564$, 95% CI = -0.856 to -0.0003 , $p = 0.01$), but not for severe dermatitis ($r = -0.539$, 95% CI = -0.846 to -0.036 , $p = 0.057$). However, for 13 to 14 year-olds, both relationships were significant ($r = -0.678$, 95% CI = -0.886 to -0.275 , $p < 0.001$ and $r = -0.548$, 95% CI = -0.870 to -0.209 , $p < 0.01$, respectively). There were no significant relationships between dermatitis and many factors evaluated, among them: infant mortality rate; percentage of population with potable water; percentage of population with sewage disposal services; annual proportion of registered deaths under five years of age due to intestinal infectious disease.

To summarize, the ISAAC provides information about the prevalence of atopic dermatitis in the general population in various countries as to compare the results and identify possible risk factors. However, the age of the patients who underwent the questionnaire and kind of questions answered by self-reporting may lead to some recall tilt especially in tropical regions, where many other itchy skin diseases are highly prevalent.

Comparison of ISAAC and other epidemiological tests

For the same reason as you can see the cutaneous lesions, eczema is more readily confirmed by objective tests than either asthma or rhinitis. In theory, that could facilitate the identification of the skin disease by the patient. Nonetheless, in regions with a high prevalence of other similar skin diseases, the diagnosis could be a real clinical challenge even for specialized doctors (figure 1).

Some comparisons of parental report and physician examination of eczema in Britain, have suggested that eczema has a high prevalence in The United Kingdom,^{33,34} but the frequency observed was significantly different among studies (parental report: 27% vs physician report 14%). Even so, in some populations like Iran, the prevalence of ever eczema before 6 years of age evaluated by ISAAC questionnaires' and medical examination is similar.^{35,36} The different results between auto-reported and medical report suggest that many factors in each region could affect the validity of knowledge of the disease, the sociocultural

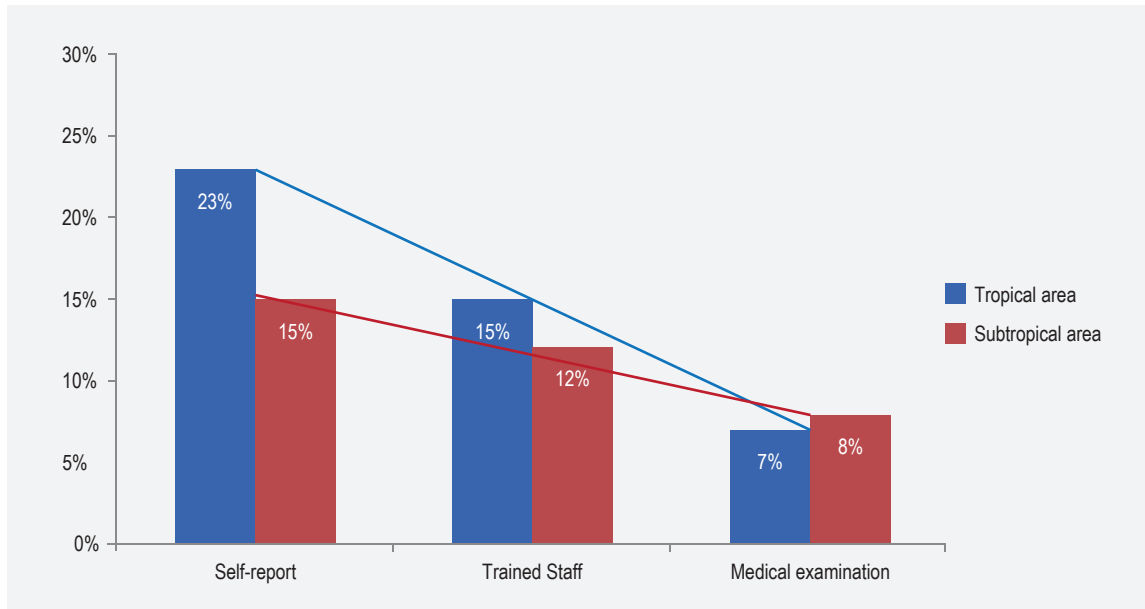


Figure 1. Prevalence of dermatitis in tropical and subtropical area. Evaluation of prevalence was conducted in three by three methodological ways: self-report, trained staff and medical examination.

characteristics of the population, dermatitis definition used, the prevalence of other skin conditions and other factors.³⁷

In tropical areas, one of the most highlight results of ISAAC phase 3 was the increasing prevalence of dermatitis compared with phase 1 and the high prevalence of dermatitis in Latin America countries. The higher frequency of current dermatitis among children 6 to 7 year-olds was observed in Barranquilla, Colombia with 24%. Those results are in stark contrast with data from similar study for Dennis *et al.*, due in the same city (Barranquilla), at the same year, with the same ISSAC questionnaire and similar size population which parent-reported prevalence of less than 7% of current eczema.³⁸ In that test, the prevalence of medical diagnostic of eczema was less than 2%. The frequency of severe eczema was similar between tests. Taking in consideration that the population, and the time of evaluation was the same, one possible explanation for the disparity between parent-reported results is that in the Dennis *et al.* test, parents received instructions for fill the questionnaire directly for a physician and in the ISAAC this explanation was given for no-physician personnel trained to conduct question-

naire. Dennis test also shows a difference between parent-reported prevalence and medical diagnosis, which is result to the physician's ability to make differential diagnoses to various itchy skin conditions. In a second test Dennis *et al.*, observed 10 years later, using the same methodology, that the prevalence of parent-reported eczema according ISSAC questionnaire, in Barranquilla was 11% and according medical diagnosis less than 7%.³⁹ The increased prevalence agrees to the latest ISAAC reports, then again, the total prevalence differed between tests.

In another test from Cartagena, Colombia, which is located very near to Barranquilla, data from the Risk Factors for Asthma and Atopy in the Tropics (FRAAT) birth cohort with 326 children, shown that none of the children at age of three had developed atopic dermatitis. Given the ISAAC carried out the survey among families with children over 6 years and FRAAT results were in population with less than 3 years, those results suggested that in some cities in Latin America, the onset of dermatitis is later in life (> 3 years) similar that found in some tropical countries located in the South-East Europe.⁶ Nonetheless in the follow-up test FRAAT at 5 years, it has shown no change in the prevalence

of dermatitis (0%) (data provided by authors). Another possible explanation (again) could be the methodology of data recollection. In Barranquilla, ISAAC questionnaire was recollecting by medical students who distributed the questionnaire and explained to parents. In the FRAAT cohort, eight patients present a skin disorder initially diagnosed as dermatitis, but an allergist reevaluated the eight patients and in all cases the diagnosis of dermatitis was discharged: five were sick with popular urticaria, two with scabies and the last one with ictiosis vulgaris. It is possible that the high prevalence observed in Barranquilla could be due to other skin itchy disorders which the patient or their parents do not have the ability to differentiate. Nevertheless, as it is mentioned above, comparing rates of dermatitis is difficult because of the differences in tests designs, populations and case definitions.

Previous test suggest that the prevalence estimated by ISAAC project may overestimate the atopic eczema burden for countries. However, in some occasions parent-report could underestimate prevalence. According to ISAAC records in Buenos Aires, Argentina, the prevalence of ever eczema dermatitis was around 10%. Dei Cas *et al.*⁴⁰ a test was composed of children in early infancy, this could partially explain the disparity with ISAAC results: Prospective tests suggest that there is a natural history of improvement of dermatitis by the onset of adolescence.^{41,42} However, if that was the case, it would question the reliability of the ISAAC questionnaire by a high rate of recall tilt.

The ISAAC set out to use a group of standardized questions relating to symptoms of atopic eczema with the goal of minimizing the cultural and social variations associated with the use of disease labels such as eczema.^{43,44} Although these questions have been effective in previous community validation tests most of them conducted in North Europe,^{45,46,47} more direct validation tests of those questions is required and it cannot be assumed that the same discriminatory functions applies in tropical regions such as Latin America, Asia and Africa where other itchy dermatoses, such as scabies and onchocerciasis, are common in childhood.

Gruchalla *et al.*, in a test in Cuba, shown marked differences according ISAAC questionnaire and physicians diagnostic of dermatitis.⁴⁸ A total of 398 children from five randomly selected elemen-

tary schools were included in the study. Their age range was between 5 and 13 years old (median eight years); parent or guardian of each child was interviewed by using an extended version of the ISAAC questionnaire. Additionally, each child was clinically examined by a physician. A Thorough inspection of the skin for signs of atopic dermatitis was done. For AD, the answers to the seven core questions yielded symptom percentages between 8% and 26%. Using the ISAAC definition for AD¹⁸ (affirmative answer to core questions 2 and 3), 9% of the children were diagnosed as suffering from AD, and 3.5% were suffering from severe atopic dermatitis. When physician evaluation was done, only 5 (<2%) children showed clinical signs of atopic dermatitis. In that test, the authors observed a significant difference in dermatitis prevalence if they evaluated ISAAC questionnaires; considering the score that Yamada *et al.*⁴⁹ (core questions on atopic eczema are graded a score for 0 to 2; positive for atopic eczema if global score is at least 3), 119% had AD. Despite the limitation of this data by the sample size, Cuba test shows a significant variation in dermatitis prevalence according the system used in questionnaires to defined dermatitis and in both systems dermatitis prevalence was overestimate according clinical examination.

Some other points to keep in mind when evaluating the results of the ISAAC test are:^{31,50}

- The definition of atopic eczema used in ISAAC overemphasizes flexural eczema and underestimates other patterns of presentation of dermatitis that may be more common in some populations like lichenification in Afro-American patients.
- The generalizability of the ISAAC data is also limited by the fact that most of the data refer to children residing in urban settings, rendering it less able to examine factors that might only be revealed by examining rural/urban differences.
- The nature of this school-based questionnaire test also means that children who do not attend school are excluded in the overall prevalence estimates.
- Like all prevalence tests, it is unclear to which extent the global variation in atopic eczema prevalence reflects factors affecting disease chronicity (e.g. access to an effectiveness of treatment) as opposed to disease incidence.
- Even though ISAAC is the largest and most com-

prehensive survey of atopic eczema symptoms conducted to date, there are still large gaps on the globe from which very little data is presented.

- The low participation from some tropical regions as Central Africa and Asia is especially disappointing.

Several of the studies presented in this review highlight the need for medical examination to determine the real epidemiology of dermatitis, physician-diagnosed dermatitis usually contains a combination of history and clinical examination, sometimes supplemented with physiological and laboratory tests. However, the precise diagnostic measures and criteria used differ considerably from one test to another. While physicians agree that certain criteria are necessary to diagnose dermatitis, they disagree on the combinations of factors that are needed to do so. To our knowledge, only a few studies tried to arrive at a more accurate assessment of dermatitis prevalence by combining the ISAAC questionnaire with physician examination.

Conclusion

Atopic eczema is a common health problem for children and adolescents throughout the world. Symptoms of atopic eczema exhibit wide variations in prevalence both within and between countries inhabited by similar ethnic groups, suggesting that environmental factor may be critical in determining disease expression. Although several population tests of atopic eczema have been conducted, very little is known about the comparative prevalence of atopic eczema, especially outside Europe. The ISAAC permit comparisons to estimate the global burden of atopic eczema, to generate new hypotheses on disease causes that may only become apparent when

Table 1. Points to take in mind when atopic dermatitis prevalence according ISAAC results was evaluate

Although the ISAAC questionnaire had questions about the three most common allergic diseases, age range selection was performed focusing on asthma and this age range different from the most common age for dermatitis, increasing the risk of recall bias.

ISSAC questions about atopic dermatitis are focus in itchy but other clinical characteristics like type of cutaneous lesions are under estimate.

ISSAC questions have not enough specificity to differentiate atopic dermatitis from other skin diseases common in tropical areas.

High variability in atopic dermatitis prevalence in the ISAAC this explanation was given for no-physician personal trained to conduct the questionnaire.

Most of the ISAAC reports about atopic dermatitis prevalence were focus in the results of questionnaire without confirmatory test of atopy.

prevalence data on a global scale are examined. And to test existing hypotheses regarding disease etiology on a wider scale. Nevertheless, ISAAC has some limitations and the results must be taken with precaution especially in tropical regions where other skin itchy disorders are frequent (table 1). Tests that include objective skin examinations are required to confirm the prevalence in said regions.

Grants

The present work was funded by the University of Antioquia and the IPS Universitaria. We declare that there was no external nor private financing in the realization of the present paper.

References

1. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251-1258. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
2. Sá DC, Festa C. Inflammasomes and dermatology. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):566-578. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20165577
3. 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

4. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):99-106. DOI: 10.1016/j.anai.2009.10.002
5. Genuneit J, Braig S, Brandt S, Wabitsch M, Florath I, Brenner H, et al. Infant atopic eczema and subsequent attention-deficit/hyperactivity disorder: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(1):51-56. DOI: 10.1111/pai.12152
6. Grize L, Gassner M, Wüthrich B, Bringolf-Isler B, Takken-Sahli K, Sennhauser FH, et al. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy.* 2006;61(5):556-562. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01030.x
7. Weber AS, Haidinger G. The prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents' education: results of two cross-sectional studies conducted in Upper Austria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(7):1028-1035. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01030.x
8. Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ.* 2002;324(7350):1376-1379. DOI: 10.1136/bmj.324.7350.1376
9. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy.* 2000;55(3):240-245. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00391.x
10. Fernández-Caldas E, Puerta L, Caraballo L. Mites and allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2014;100:234-242. DOI: 10.1016/j.anai.2016.08.018.
11. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2003;361(9352):151-160. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12193-9
12. 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.
13. De Bruin Weller MS, Rockmann H, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA. Evaluation of the adult patient with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(3):279-291. DOI: 10.1111/cea.12030
14. Lapidus CS, Schwarz DF, Honig PJ. Atopic dermatitis in children: who cares? Who pays? *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 1):699-703. DOI: 10.1016/0190-9622(93)70096-C
15. Kemp AS. Cost of illness of atopic dermatitis in children: a societal perspective. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(2):105-113.
16. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):107-113. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1998.02034.x
17. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(3):227-234.
18. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(1 Pt 1):125-138. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70536-1
19. 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
20. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy.* 2012;67(12):1475-1482. DOI: 10.1111/all.12049
21. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2012;67(1):99-106. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x
22. Hanifin JM. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: consider the context. *Arch Dermatol.* 1999;135(12):1551. DOI: 10-1001/pubs.Arch Dermatol.-ISSN-0003-987x-135-12-dlt1299
23. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2314-24.
24. Haas N, Martens F, Henz BM. Miliaria crystallina in an intensive care setting. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(1):32-34. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2004.01444.x
25. Thomas J, Peterson GM, Walton SF, Carson CF, Naunton M, Baby KE. Scabies: an ancient global disease with a need for new therapies. *BMC Infect Dis.* 2015;15:250. DOI: 10.1186/s12879-015-0983-z

26. Heukelbach J, Wilcke T, Winter B, Feldmeier H. Epidemiology and morbidity of scabies and pediculosis capitis in resource-poor communities in Brazil. *Br J Dermatol.* 2005;153(1):150-156. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06591.x
27. Karthikeyan K, Thappa DM, Jeevankumar B. Pattern of pediatric dermatoses in a referral center in South India. *Indian Pediatr.* 2004;41(4):373-377.
28. Bechelli LM, Haddad N, Pimenta WP, Pagnano PM, Melchior E, Fregnan RC, et al. Epidemiological survey of skin diseases in schoolchildren living in the Purus Valley (Acre State, Amazonia, Brazil). *Dermatologica.* 1981;163(1):78-93.
29. Inanir I, Sahin MT, Gündüz K, Dinç G, TüreIA, Oztürkcan S. Prevalence of skin conditions in primary school children in Turkey: differences based on socioeconomic factors. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(4):307-311. DOI: 10.1046/j.1525-1470.2002.00087.x
30. Ogunbiyi AO, Owoaje E, Ndahi A. Prevalence of skin disorders in school children in Ibadan, Nigeria. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(1):6-10. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2005.22101.x
31. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8(3):483-491.
32. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW, Committee IS. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(1):10-6.
33. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ.* 1992;304(6831):873-875. DOI: 10.1136/bmj.304.6831.873
34. Ziyab AH, Raza A, Karmaus W, Tongue N, Zhang H, Matthews S, et al. Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(12):1776-1784. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03633.x
35. Farrokhi S, Gheybi MK, Movahhed A, Dehdari R, Gooya M, Keshvari S, et al. Prevalence and risk factors of asthma and allergic diseases in primary schoolchildren living in Bushehr, Iran: phase I, III ISAAC protocol. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2014;13(5):348-355
36. Farajzadeh S, Esfandiarpour I, Sedaghatmanesh M, Saviz M. Epidemiology and clinical features of atopic dermatitis in kerman, a desert area of Iran. *Ann Dermatol.* 2014;26(1):26-34. DOI: 10.5021/ad.2014.26.1.26
37. Craig-Müller SA, Reichenberg JS. The other itch that rashes: a clinical and therapeutic approach to pruritus and skin picking disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(6):31. DOI: 10.1007/s11882-015-0532-2
38. Dennis R, Caraballo L, Garcia E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(6):568-574. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61265-3
39. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:17. DOI: 10.1186/1471-2466-12-17
40. Dei-Cas I, Dei-Cas P, Acuña K. Atopic dermatitis and risk factors in poor children from Great Buenos Aires, Argentina. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(3):299-303. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02916.x
41. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5):765-771. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.064
42. Illi S, Von-Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):925-931. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.01.778
43. Chou JS, LeBovidge J, Timmons K, Elverson W, Morrill J, Schneider LC. Predictors of clinical success in a multidisciplinary model of atopic dermatitis treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(5):377-383. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3462

44. Kidon MI, Chiang WC, Liew WK, Ong TC, Tiong YS, Wong KN, et al. Mite component-specific IgE repertoire and phenotypes of allergic disease in childhood: the tropical perspective. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(2):202-10. [http://dx.doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01094.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01094.x).
45. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):12-17. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1996.d01-925.x
46. Popescu CM, Popescu R, Williams H, Forsea D. Community validation of the United Kingdom diagnostic criteria for atopic dermatitis in Romanian schoolchildren. *Br J Dermatol.* 1998;138(3):436-442. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1998.02121.x
47. Jøhnke H, Vach W, Norberg LA, Bindslev-Jensen C, Høst A, Andersen KE. A comparison between criteria for diagnosing atopic eczema in infants. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):352-358. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06491.x
48. Gruchalla RS, Gan V, Roy L, Bokovoy J, McDermott S, Lawrence G, et al. Results of an inner-city school-based asthma and allergy screening pilot study: a combined approach using written questionnaires and step testing. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(5):491-499. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61842-X
49. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2002;12(1):34-41.
50. Solé D, Mallol J, Wandalsen GF, Aguirre V. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(4):311-323.

Regulatory B cells (Bregs) role in allergic diseases

Participación de los linfocitos B reguladores (Breg) en las enfermedades alérgicas

Itze Cecilia Navarro-Hernández,¹ Rodrigo Cervantes-Díaz,¹ Sandra Romero-Ramírez,¹
Víctor Andrés Sosa-Hernández,¹ Ari Kleinberg,¹ David Eduardo Meza-Sánchez,¹ José L. Maravillas-Montero¹

Abstract

Immune tolerance, both to exogenous antigens and autoantigens, is essential for restraining undesired inflammatory responses that might result in severe damage to body tissues or cause chronic diseases. During the past few decades, different cell populations and molecules by them secreted have been associated with suppressing and regulatory mechanisms of immune responses. Although B cells typically acquire relevance as precursors of antibody-producing cells, they can also develop potent regulatory functions through the production of soluble molecules or by establishing direct cellular interactions mediated by different surface proteins implicated in signal transduction. While most studies of regulatory B cells define the role of these lymphocytes in autoimmune diseases, evidence of their importance and mechanisms of action in allergic diseases has accumulated in recent years. As a result, regulatory B cells appear to be relevant elements for the establishment or loss of allergen tolerance in different allergic diseases, although they still have been little explored.

Keywords: Regulatory B cells; Allergy; Interleukin-10; Immune tolerance; Immune response

Este artículo debe citarse como: Navarro-Hernández IC, Cervantes-Díaz R, Romero-Ramírez S, Sosa-Hernández VA, Kleinberg A, Meza-Sánchez DE, Maravillas-Montero JL. Participación de los linfocitos B reguladores (Breg) en las enfermedades alérgicas. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):400-413

ORCID

Itze Cecilia Navarro-Hernández, 0000-0002-1715-575X; Rodrigo Cervantes-Díaz, 0000-0001-7245-7315
Sandra Romero-Ramírez, 0000-0002-9751-087X Víctor Andrés Sosa-Hernández, 0000-0003-4203-4228;
Ari Kleinberg, 0000-0002-7898-9213; David Eduardo Meza-Sánchez, 0000-0003-0392-296X;
José L. Maravillas-Montero, 0000-0003-3755-662X

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

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

Recibido: 2018-07-29
Aceptado: 2018-10-19
DOI: 10.29262/ram.v65i4.529



Resumen

La tolerancia inmunológica, tanto a los antígenos exógenos como a los autoantígenos, es esencial para restringir las respuestas inflamatorias no deseadas que pudieran derivar en daño grave a los tejidos del organismo o provocar enfermedades crónicas. Durante las últimas décadas, diversas poblaciones celulares y moléculas secretadas por estas se han asociado con mecanismos supresores y reguladores de las respuestas inmunes. Aunque las células B adquieren relevancia típicamente como precursoras de células productoras de anticuerpos, también son capaces desarrollar potentes funciones reguladoras a través de la producción de moléculas solubles o mediante el establecimiento de interacciones celulares directas mediadas por diferentes proteínas de superficie implicadas en transducción de señales. Si bien la mayoría de los estudios de células B reguladoras definen el papel de estos linfocitos en enfermedades autoinmunes, en años recientes se ha acumulado evidencia de su importancia y mecanismos de acción en enfermedades alérgicas. Las células reguladoras B parecen ser elementos relevantes en el establecimiento o pérdida de la tolerancia a alérgenos en diferentes enfermedades alérgicas, si bien aún han sido poco explorados.

Palabras clave: Células B reguladoras; Interleucina-10; Tolerancia inmunológica; Respuesta inmune

Abreviaturas y siglas

Breg, B reguladores

DC, células dendríticas

EAE, encefalitis autoinmune experimental

FasL, ligando de Fas

GzmB, granzima B

IDO, indolamina 2,3-dioxigenasa

Ig, inmunoglobulina

IL, interleucina

LEG, lupus eritematoso generalizado

LPS, lipopolisacáridos

MHC-II, moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II

PBMC, células mononucleares de sangre periférica

pDC, células dendríticas plasmacitoides

PD-L1, ligando de muerte celular programada 1

Tfh, T foliculares

TolBC, células B tolerogénicas

Treg, T reguladores

Antecedentes

Las enfermedades alérgicas representan un grupo amplio de patologías que presentan manifestaciones clínicas diversas. Estas entidades son generalmente el resultado de una respuesta inflamatoria exacerbada hacia ciertos antígenos, denominados genéricamente como alérgenos, que puede derivar en desórdenes tales como asma alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, hipersensibilidad por contacto, alergias alimentarias, entre otros.

En condiciones homeostáticas, la inducción y mantenimiento de la tolerancia inmunológica a antígenos ambientales inocuos o antígenos propios, es clave en la prevención de respuestas inflamatorias crónicas. Un elemento esencial en el manteni-

to de esta homeostasis inmune y la tolerancia lo constituyen las poblaciones de células reguladoras. Durante años, diversos grupos de investigación se han enfocado en dilucidar el papel de las diferentes subpoblaciones de linfocitos T reguladores (Treg) en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y alérgicas, así como su contribución en el establecimiento de la tolerancia hacia autoantígenos y alérgenos.^{1,2,3,4,5} En contraste, otros tipos celulares de origen hematopoyético con funciones supresoras en contextos inflamatorios no han recibido mayor atención y en la actualidad representan un campo de estudio bastante prometedor que incluye poblaciones tales como las células B reguladoras.

A pesar de que los linfocitos B fueron descubiertos hace más de 50 años,⁶ las primeras evidencias que sugieren la existencia de un papel regulador por parte de tales células datan de hace más de 40 años. Durante la década de 1970 se generaron algunos reportes en los que se observó que durante el desarrollo de algunos esquemas de inmunización en cobayos se generaba una población de células de identidad desconocida, capaces de suprimir reacciones de hipersensibilidad retardada, también llamada de tipo 4.^{7,8} Gracias a la implementación de métodos de separación de poblaciones linfocitarias mediante cromatografía de afinidad,⁷ así como al empleo de ciclofosfamida como inhibidor de la funcionalidad de los linfocitos B,⁹ se demostró que estos últimos eran los responsables de ejercer tales respuestas supresoras. Los mecanismos moleculares precisos de estos resultados no fueron identificados en dichos estudios tempranos, por lo que el estudio del potencial regulador de las células B no recibió mayor atención en años inmediatos posteriores.

En la actualidad se han descrito múltiples subpoblaciones reguladoras de linfocitos B, tanto en modelos animales como en humanos, que median sus funciones a través de diversos mecanismos y que contribuyen importantemente en el control de respuestas inflamatorias en enfermedades alérgicas.

Establecimiento del papel supresor de los linfocitos B

En 1996 se presentó nuevamente evidencia importante de la contribución de estas células en la modulación de fenómenos inflamatorios. Dichos datos provienen del uso de uno de los modelos animales de enfermedad autoinmune más comúnmente empleados en inmunología: la encefalitis autoinmune experimental (EAE), donde ratones (u otros animales) son inmunizados con mielina para inducir el desarrollo de una respuesta mediada principalmente por células T, que genera síntomas semejantes a los de la esclerosis múltiple en humanos. Dichas manifestaciones se observan a manera de debilidad o parálisis, particularmente en extremidades posteriores, de la cual los individuos afectados suelen recuperarse espontáneamente al paso de algunos días. De forma interesante, cuando se empleó este modelo de enfermedad en la cepa de ratones μ MT, deficientes en la cadena pesada de IgM y, por lo tanto, carentes de células B, se observó que estos

animales son incapaces de recuperarse de la EAE, lo que demostró el papel esencial de los linfocitos B en la protección contra la inflamación producida en esta patología.¹¹

Años más tarde, entre 2002 y 2003 se demostró, a través del uso de modelos animales, la existencia de células B productoras de IL-10 capaces de suprimir la progresión de inflamación intestinal crónica,¹² la EAE¹³ y la artritis inducida por colágeno.¹⁴ Debido a ello, se generó el concepto de la existencia de una o varias poblaciones de linfocitos B reguladores (Breg) capaces de ejercer funciones supresoras a través de la secreción de IL-10 y con repercusiones importantes en enfermedades autoinmunes y alérgicas. A partir de entonces, se han desarrollado múltiples esfuerzos para caracterizar a las células Breg tanto funcional como fenotípicamente, lo cual ha derivado en la identificación de distintas subpoblaciones de dichas células, tanto en ratones (cuadro 1) como en humanos (cuadro 2).

Mecanismos reguladores de las células Breg

Las células Breg ejercen su efecto principalmente a través de la secreción de citocinas.¹⁵ Múltiples estudios refieren a IL-10 como la citocina clave para ejercer efectos inmunomoduladores por parte de esta y de otras poblaciones de células hematopoyéticas.^{12,13,14} Esta molécula desarrolla múltiples efectos supresores sobre distintos tipos celulares y se le reconoce como un importante factor inductor de tolerancia inmunológica en pacientes que sufren enfermedades inflamatorias crónicas.¹⁶ TGF- β también se ha identificado como un factor supresor secretado por las células Breg; esta citocina se halla involucrada en múltiples procesos que incluyen la modulación de respuestas inflamatorias y la remodelación de tejidos.

Uno de sus papeles más relevantes respecto a la generación y mantenimiento de tolerancia inmunológica está dado por su capacidad para promover la diferenciación de células *naive* T CD4⁺ a células Treg.¹⁶ Finalmente, para el caso específico de las células B productoras de IL-35 se ha detectado que esta población juega un papel importante en el control de las respuestas inflamatorias en algunas enfermedades autoinmunes o infecciosas.¹⁶ Finalmente, también se reconoce que los linfocitos B son capaces de secretar la citocina reguladora IL-35.¹⁷ Se ha

Cuadro 1. Subpoblaciones de células Breg (CD19 ⁺) de ratón		
Nombre	Fenotipo	Moléculas reguladoras
Fenotipo similar a B1a (CD5 ⁺)		
B1a	CD5 ⁺	IL-10
B10	CD1d ^{hi} CD5 ⁺	IL-10
KB1a (killer B)	IgM ^{hi} CD1d ^{hi} CD5 ⁺ FasL ⁺	FasL
ToIBC (tolerogenic B)	CD5 ⁺ CX3CR1 ⁺	TGF-β
Fenotipo inmaduro/transicional		
Transicionales 2	CD21 ^{hi} CD23 ^{hi} CD24 ^{hi}	IL-10
Fenotipo similar a zona marginal (ZM)		
Precusores ZM	CD21 ^{hi} CD23 ⁻	IL-10
ZM	CD24 ⁺ IgM ⁺ IgD ^{hi} CD1d ^{hi}	IL-10
GIFT-15	B220 ⁺ CD21 ⁺ CD22 ⁺ CD23 ⁺ CD24 ⁺ CD1d ⁺ CD138 ⁺ IgD ⁺ IgM ⁺	IL-10
Fenotipo plasmablasto/célula plasmática		
Células plasmáticas	IgM ^{hi} CD138 ^{hi} TACI ⁺ CXCR4 ⁺ CD1d ^{int} TIM1 ^{int}	IL-10, IL-35
Células plasmáticas	CD138 ^{hi} PD-L1 ⁺ B220 ⁺ IgA ⁺	IL-10, PD-L1
Plasmablastos	CD138 ⁺ CD44 ^{hi}	IL-10

detectado que la población de células B que produce dicho factor desempeña un papel importante en el control de las respuestas inflamatorias en algunas enfermedades autoinmunes o infecciosas.¹⁶ En este sentido, se reconoce que IL-35 es capaz de generar tolerancia a través de la inducción de la proliferación de células Treg, capaces de suprimir respuestas Th17.¹⁸

Más allá de las citocinas, las células Breg son capaces de ejercer su función supresora a través de

otros mediadores, entre los que se incluyen moléculas transmembranales como el ligando de Fas (FasL), el ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) y las moléculas coestimuladoras CD80/CD86,^{19,20,21,22,23,24} así como componentes solubles que pueden ser secretados al medio extracelular como la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), la granzima B (GzmB) o la adenosina;²⁵ todos elementos implicados en mecanismos reguladores resumidos en la figura 1.

Cuadro 2. Subpoblaciones de células Breg (CD19 ⁺) humanas		
Nombre	Fenotipo	Moléculas reguladoras
B inmaduras	CD24 ^{hi} CD38 ^{hi}	IL-10, PD-L1, CD80, CD86
B10	CD24 ^{hi} CD27 ⁺	IL-10
iBregs	No definido	TGF-β, IDO
Células B GzmB ⁺	CD38 ⁺ CD1d ⁺ IgM ⁺ CD147 ⁺	GzmB ⁺ , IL-10, IDO
Br1	CD25 ^{hi} CD71 ^{hi} CD73 ^{lo}	IL-10, IgG4
Br3	CD5 ⁺	TGF-β
Plasmablastos	CD27 ^{int} CD38 ⁺	IL-10
No definido	CD39 ⁺ CD73 ⁺	Adenosina
No definido	TIM1 ⁺	IL-10

Mención especial merece la producción de anticuerpos IgG4 por parte de las células Breg, particularmente en el contexto de la inducción de tolerancia a alérgenos en el humano. Se trata de un subtipo de IgG con características muy significativas: posee una capacidad de unión al complejo C1q bastante

limitada, por lo que no es capaz de activar eficientemente la vía clásica del complemento.²⁶ Al igual que el resto de subtipos de inmunoglobulinas, esta molécula posee dos cadenas pesadas y dos ligeras, pero los puentes disulfuro que unen las dos cadenas pesadas son inestables, permitiendo su disociación y

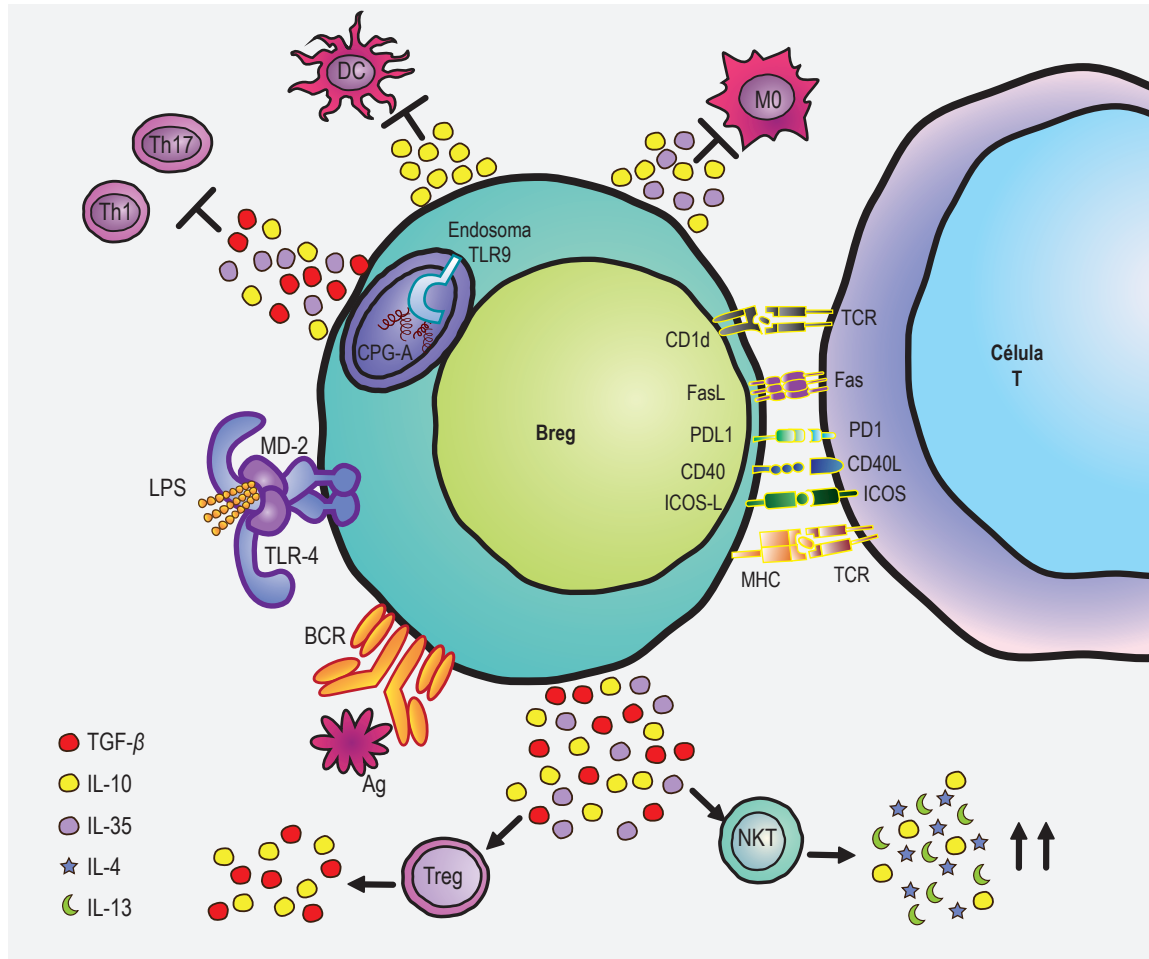


Figura 1. Mecanismos supresores de las células B reguladoras. Las células Breg poseen una variedad de receptores que permiten la activación de estas, la expresión y subsecuente secreción de moléculas reguladoras. Los receptores son TLR-4/MD-2 (reconoce LPS), TLR-9 presente en endosomas (reconoce CpG), BCR (reconoce Ag), y la señalización de CD40 (reconocimiento de otra célula). Las moléculas secretadas pueden ejercer una función inhibitoria sobre las células Th1 y Th17 (TGF- β , IL-10, IL-35); hacia las células dendríticas (IL-10) y en los macrófagos (IL-35, IL-10). Estas moléculas pueden hacer que las células Treg y las *natural killer T* (NKT) proliferen y a su vez estas secreten diversas moléculas. Cabe mencionar que existen diferentes subpoblaciones de células Breg que pueden expresar diversas moléculas que ayudarán a la activación o inhibición de células, por ejemplo, CD1d interacciona con NKT. Otras moléculas que presentan las Breg son FasL, PD-L1, CD40, ICOS-L y MHC que interaccionan respectivamente con Fas, PD-1, CD40L, ICOS y TCR, presentes en las células T.

mezcla con otros fragmentos similares de inmunoglobulina (Ig) G4, generando así anticuerpos divalentes detectados *in vivo*,²⁷ que poseen en consecuencia una pobre capacidad para formar inmunocomplejos. Además, se considera que IgG4 compite usualmente por la unión a alérgenos con la IgE, por lo cual puede desempeñar una función de bloqueo de las respuestas inflamatorias mediadas por este isotipo, particularmente implicado en las alergias a través de la unión a receptores de alta afinidad presentes en mastocitos y basófilos.^{16,28}

Origen de las células Breg

La diversidad fenotípica y funcional, tanto de las células Breg de ratón como las humanas, deja en claro que la función inmunosupresora de los linfocitos B no está restringida a una subpoblación específica de este linaje hematopoyético. En este sentido, y a diferencia de lo que ocurre con los fenotipos efectoros de linfocitos T CD4⁺ (Th1, Th2, Th17, Treg, etcétera), ningún factor de transcripción que defina la función reguladora de las células B ha sido identificado; además, los fenotipos de las distintas clases de Breg son diversos, compartiendo solamente algunas de las moléculas con las que se caracterizan. Ejemplo de ello son algunas de las subpoblaciones de Breg en ratón: las células B10 del bazo comparten características con las células B1 CD5⁺^{29,30} de la cavidad peritoneal, con las células B de zona marginal (CD1d^{hi}CD21⁺CD23⁻)³¹ y con las células inmaduras en estadio transicional 2 (CD21^{hi}CD23^{hi}CD24^{hi}).³²

A pesar de dicha variabilidad, se reconoce que las señales generadas vía BCR son esenciales tanto para el desarrollo como para el desarrollo de propiedades reguladoras en las células Breg;^{30,33} adicional a ello se sabe que las llamadas células pro-B10 (células Breg precursoras), requieren mayor estimulación dada por citocinas y sus receptores, diversas moléculas transmembranales además de señalización vía TLR, para facilitar la inducción de una conformación transcripcionalmente activa del gen de IL-10.³⁴ Por ejemplo, se ha observado que distintos agonistas de TLR4, TLR7 y TLR9 inducen la secreción de IL-10 por parte de células B10.^{35,36}

Asimismo, se reconoce la participación de moléculas tales como el receptor de IL-21, moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHC-II) y CD40, en el desarrollo de funciones efectoras de células Breg.¹⁵ Finalmente, se reconoce

que algunas vías de señalización son esenciales para la generación de células B productoras de IL-10, siendo este el caso de la vía PI3K/Akt.³⁷

La contribución de otras poblaciones celulares en el desarrollo de las células Breg también es relevante. Un ejemplo claro de esto lo representan las células dendríticas plasmacitoides (pDC) humanas que al producir IFN- α , promueven la estimulación de células B inmaduras CD24^{hi}CD38^{hi} que comienzan a secretar IL-10, para a su vez suprimir la producción de IFN- α por parte de las pDC, completando un circuito de regulación que se ve alterado en algunas patologías como el lupus eritematoso generalizado (LEG). En esta enfermedad, el número de células Breg se encuentra alterado posiblemente por la hiperactivación patológica de las pDC, que además de secretar IFN- α generan otras citocinas proinflamatorias como IL-6 o IL-12.³⁸

De forma interesante, existen reportes de que la microbiota intestinal puede desempeñar también un papel importante en el desarrollo de células Breg. Gracias al empleo de modelos murinos de generación de artritis, inducida por la administración de albúmina sérica bovina metilada, se ha observado la producción elevada de IL-1 β e IL-6 que, a su vez, inducen la diferenciación de linfocitos Breg productores de IL-10. Cuando dichos experimentos se reproducen en animales tratados con una mezcla de antibióticos (vancomicina, neomicina y metronidazol) para eliminar a la mayoría de las bacterias comensales intestinales,³⁹ se detecta una reducción tanto en la función secretora de IL-10 como en el número de células Breg en los bazos de dichos animales.⁴⁰

De acuerdo con lo mencionado y a los datos publicados por distintos grupos interesados en este tipo de células, aún permanece la interrogante de si existe algún progenitor común que pueda dar origen a un compartimento especializado de linfocitos B con propiedades reguladoras; sin embargo, la idea de la existencia de cierta plasticidad intrínseca de las distintas subpoblaciones de células B, que les permite adquirir propiedades supresoras de acuerdo con el contexto donde se ubiquen, parece ser más viable en la actualidad.

Células Breg en la inducción de tolerancia contra alérgenos

La mayoría de los estudios relacionados con la función de los linfocitos Breg se han enfocado en es-

tablecer su papel durante el desarrollo de enfermedades autoinmunes; sin embargo, existe también un número creciente de evidencia que relaciona estas subpoblaciones celulares con el mantenimiento y restauración de la tolerancia contra alérgenos. De forma general, los mecanismos a través de los cuales las células Breg ejercen su función incluyen la inducción de células Treg, la supresión directa de células T efectoras, la supresión indirecta de estas mismas células T efectoras mediante la inhibición de la maduración o polarización de células dendríticas (DC) y la producción de anticuerpos como IgG4. Para el caso de los procesos alérgicos, dichos mecanismos son también observables, lo que implica diferentes subpoblaciones de células Breg de acuerdo con el contexto patogénico específico del que se trate.

Alergias alimentarias

Las alergias alimentarias afectan aproximadamente a 8 % de los niños y hasta 3 % de los adultos. Este tipo de afecciones tiene un fuerte componente genético ya que hasta 70 % de los pacientes posee antecedentes familiares positivos para la enfermedad. Entre los alimentos que más frecuentemente se asocian con alergias están los cacahuates, diversas nueces, pescados y mariscos, leche de vaca, huevos, soya y trigo.

El síntoma más común de alergia a un alimento es la urticaria eritematosa principalmente en el tronco del cuerpo, aunque también suele presentarse angioedema en las mucosas, que se manifiesta generalmente con hinchazón de los labios. Cuando el angioedema es severo puede ocurrir hinchazón de la lengua y de las mucosas de la garganta, causando la obstrucción del flujo de aire a los pulmones, una complicación grave que puede causar afecciones en la respiración. Otros síntomas de alergia incluyen rinitis, conjuntivitis, diarrea, dolor abdominal, vómitos y en casos severos puede sobrevenir un choque anafiláctico.

Respecto a su origen, las alergias alimentarias se pueden dividir de forma general en las mediadas por anticuerpos de clase IgE y las independientes a la participación de esta inmunoglobulina.^{41,42} Las reacciones mediadas por IgE presentan un inicio rápido tras ingerir el alimento involucrado, frecuentemente en cuestión de algunos minutos; además, las células habitualmente implicadas en estas reacciones son los mastocitos y los basófilos, debido principalmente a que presentan altos niveles del receptor

de alta afinidad para IgE (FcεRI).⁴³ En contraparte, las reacciones de hipersensibilidad alimentarias no mediadas por IgE presentan un inicio subagudo o crónico, promovidas principalmente por células T.⁴²

Aparte de la implicación de los granulocitos y los linfocitos T, existen pocas evidencias de la contribución de otros linajes leucocitarios en las alergias alimentarias; sin embargo, se han desarrollado algunos estudios enfocados a la participación de las células Breg en este contexto patológico, en los que se ha encontrado diversos mecanismos y subpoblaciones implicadas. Una de estas últimas son las células Breg productoras de TGF-β, que se ha detectado en pacientes alérgicos desempeñando un papel clave en la inducción de tolerancia para el caso de alergias alimentarias independientes de la presencia de IgE.^{44,45} Estas células, también nombradas Br3 con fenotipo CD24^{hi}CD27⁺ han sido caracterizadas en casos de pacientes con alergia a la leche de vaca. En ensayos donde se estimulan *in vitro* células de individuos sanos y de pacientes con alergia a la leche de vaca con caseína (principal componente proteico y alérgeno de la leche), se observó la proliferación de células con fenotipo Br3 en los individuos tolerantes a la leche, no así los alérgicos, por lo que se deduce que dicha población de linfocitos está involucrada en la generación de tolerancia a la caseína a través de la secreción de TGF-β.⁴⁴

En cuanto a las células Breg humanas productoras de IL-10 se han generado observaciones muy similares a las obtenidas con el estudio de las células Br3. Empleando el mismo tipo de ensayos de estimulación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC), se ha observado un decremento en los números de linfocitos B productores de IL-10 en individuos alérgicos a la leche de vaca. En contraparte, los que exhiben tolerancia al mismo alimento muestran un incremento en los números de esta población celular que es conocida como linfocitos Br1 y que se caracteriza por un fenotipo CD25^{hi}CD71^{hi}CD73^{lo}.⁴⁶

A pesar de que se conoce poco acerca de los estímulos que favorecen la aparición de estas poblaciones reguladoras, se conocen algunos ejemplos al respecto gracias a algunos estudios llevados a cabo con pacientes alérgicos. En diversos protocolos de inmunoterapia oral con alérgenos aunada a la administración de IFN-γ, se reconoce la participación de esta última citocina en la inducción de tolerancia a

diversos alimentos, tanto en alergias mediadas por IgE como en otras independientes de dicha inmunoglobulina.^{47,48,49} Algunos de estos procedimientos reportan que tras la administración combinada de IFN- γ y leche en pacientes alérgicos se presenta una proporción incrementada de células Br1 y Br3 al estimular sus PBMC con caseína en ensayos *in vitro*.^{44,49,50}

Curiosamente, los modelos animales parecen reproducir lo que se ha observado en humanos. De forma interesante y en analogía con lo descrito en pacientes para el caso de las células Br1, algunos estudios en ratones reportan la importancia de las células B CD5⁺ productoras de IL-10 en la supresión de las respuestas alérgicas inducidas por caseína mediante la inducción de células T reguladoras Foxp3⁺.⁵¹ Además, en concordancia con lo que sucede con las células Br3 humanas, hallazgos en modelos murinos posicionan a las llamadas células B tolerogénicas (TolBC) productoras de TGF- β , como una población capaz de inducir la generación de células Treg intestinales para suprimir la inflamación en alergias alimentarias caracterizadas por una respuesta Th2.⁵²

Asma alérgica

El término asma se emplea para denominar una serie de enfermedades que se caracterizan por una obstrucción de las vías respiratorias, fundamentalmente los bronquios, inducida por aspiración de alérgenos. La obstrucción bronquial se caracteriza porque es reversible, ya sea total o parcialmente, cuando se aplican broncodilatadores o en ocasiones de forma espontánea. Dicha obstrucción se da por una disminución en el diámetro luminal de los bronquios que se genera tanto por contracción del músculo liso, como por la inflamación de la pared bronquial que suele generar una gran cantidad de moco.⁵³

Muchos de los modelos murinos para el estudio de la enfermedad alérgica a nivel de vías aéreas inferiores han arrojado múltiples datos acerca de la participación de células Breg y su papel supresor ejercido a través de la secreción de IL-10, modulando la generación de células Treg Foxp3⁺; dichos linfocitos de ratón se han designado como células B10 y son típicamente definidas por marcadores superficiales como CD1d (en altos niveles) y CD5.^{54,55,56}

Debido al interés reciente en estudiar este tipo de linfocitos reguladores, muchos de los esfuerzos de investigación se han dado en torno al estableci-

miento de nuevos marcadores para su identificación. El análisis del fenotipo de las células B10 de ratón muestra que la molécula CD9 representa un marcador importante y novedoso para ciertas poblaciones de células B reguladoras.⁵⁷ CD9 es una molécula perteneciente a la familia de las tetraspaninas, moléculas transmembranales reguladoras de asociaciones laterales con múltiples elementos también presentes en la membrana plasmática (y otros compartimentos membranosos celulares) determinando su localización y función.⁵⁸ Recientemente, se demostró que estas células CD9⁺ son capaces de inhibir la inflamación en vías aéreas inducidas por componentes de ácaros.

Además, en ensayos de transferencia adoptiva de dichas células B CD9⁺ se observó la supresión de inflamación de vías aéreas en modelos murinos de alergia a través de la secreción de IL-10.⁵⁷ Debido a que no se ha caracterizado la presencia de dicha tetraspanina en las subpoblaciones murinas ya definidas, queda por determinar si dicho marcador es capaz de definir una nueva clase de células Breg o modula funciones importantes en aquellas células supresoras reportadas previamente.

Además de la IL-10, el TGF- β producido por células B también contribuye al establecimiento de tolerancia contra alérgenos en el tracto respiratorio. En modelos murinos donde se administra ovoalbúmina en aerosol por vía respiratoria, se ha establecido que la exposición aguda, en un esquema de administración no mayor a retos diarios durante una semana, induce sensibilización al alérgeno; sin embargo, el esquema de exposición crónica a la misma proteína durante seis semanas resulta en el establecimiento de tolerancia.

Al realizar ensayos de transferencia adoptiva de linfocitos B aislados de los ganglios hiliares de ratones expuestos crónicamente a ovoalbúmina a ratones sensibilizados se observó la supresión de la inflamación alérgica de vías aéreas. Curiosamente, a través del empleo de ratones deficientes de IL-10, se demostró que dicho efecto protector no depende de esta última citocina.⁵⁹ Posteriormente se demostró que la población de células B productoras de TGF- β que se expande selectivamente en los ratones tolerantes a ovoalbúmina es la responsable de dicho efecto supresor mediado por la inducción de células T CD4⁺ Foxp3⁺. A diferencia de las células esplénicas Breg productoras de IL-10, estos

linfocitos B reguladores productores de TGF- β se hallan principalmente localizados en ganglios regionales, mediando una respuesta supresora muy localizada.⁶⁰

En humanos, las respuestas de hipersensibilidad en vías aéreas también han demostrado tener relación con las células Breg. En este sentido, la población humana equivalente a las células B10 de ratón poseen un fenotipo CD24^{hi} CD27⁺ y se halla significativamente reducida numéricamente en pacientes con asma alérgica. Estos linfocitos B10 humanos exhiben también una capacidad mínima para producir IL-10 en respuesta a la estimulación *in vitro* con lipopolisacárido (LPS) o productos de ácaros.⁶¹

Rinoconjuntivitis alérgica

La rinitis consiste en una inflamación de la mucosa nasal y se caracteriza por síntomas como secreción excesiva de mucosidad nasal (rinorrea), estornudos, congestión o escozor nasal. La rinitis alérgica inducida por alérgenos es la forma más frecuente de rinitis no infecciosa y está asociada con una respuesta mediada por IgE. La conjuntivitis alérgica es una enfermedad asociada habitualmente a la rinitis alérgica, por lo que se le denomina rinoconjuntivitis alérgica, con síntomas que incluyen lagrimeo y escozor ocular, así como congestión y enrojecimiento.⁶²

Recientemente se reportó que las personas que sufren de rinitis alérgica poseen niveles reducidos de linfocitos Breg CD25^{hi} (Br1) en circulación cuando son comparadas con controles no alérgicos. Además de dicha reducción en los números de Breg, se reporta que estos mismos pacientes presentan también una proporción reducida de linfocitos T con fenotipo CD4⁺ PD-1⁺ CXCR5⁺ similar a linfocitos T foliculares (Tfh) y niveles bajos de IL-21 circulante.⁶³

Las células Tfh son una población especializada de células T cooperadoras que favorecen las respuestas de linfocitos B en los órganos linfoides secundarios cuando se exponen a antígenos específicos. En dicha ubicación, estas células son capaces de secretar diversas citocinas entre las que destaca IL-21. Debido a que se sabe que la diferenciación de células Breg es influida por la función de las células Tfh, es posible que la disminución en esta última subpoblación en pacientes con rinitis alérgica sea responsable de los números reducidos de Breg en estas personas y, por tanto, de la patología alérgica que presentan.

Hipersensibilidad por contacto

La dermatitis por contacto es una condición inflamatoria de la piel inducida por la exposición frente a algún agente ambiental. Usualmente se asocia con una respuesta alérgica solo en aproximadamente 20 a 30 % de los casos. La dermatitis alérgica o hipersensibilidad por contacto se asocia con una reacción inflamatoria de hipersensibilidad celular tipo IV (clasificación de Gell y Coombs) mediada por linfocitos T, que desarrollan los individuos sensibilizados al alérgeno determinado al que son expuestos.⁶⁴

Como puede esperarse, se han señalado que las células Breg, particularmente la población B10 murina (CD1d^{hi} CD5⁺), constituyen un elemento regulador de la inflamación que se genera en la piel de ratones en modelos de hipersensibilidad por contacto^{65,66} que además, se aprecia exacerbada tanto en duración como en intensidad en animales deficientes en CD19, lo que sugiere un papel inhibitor de la enfermedad para esta molécula.⁶⁷ En este sentido se ha descrito que esta población B10 es capaz de suprimir los efectos inflamatorios de la exposición a alérgenos en un modelo murino experimental de hipersensibilidad por contacto a través de la secreción de IL-10.^{33,68} Igual que en otros casos, la transferencia adoptiva de esta población proveniente de animales sensibilizados ha probado su eficacia al momento de reducir la inflamación en individuos alérgicos sensibilizados con el mismo alérgeno.^{33,68}

Alergia a venenos de himenópteros

Las picaduras de himenópteros (abejas, avispas y hormigas, entre otros) comúnmente originan reacciones cutáneas caracterizadas por eritema, picazón o dolor, que se resuelven en poco tiempo usualmente sin requerir algún tipo de tratamiento. Los pacientes alérgicos al veneno de himenópteros pueden en cambio presentar una gran variedad de síntomas tras la picadura, que van desde reacciones localizadas de severidad moderada hasta choque anafiláctico.⁶⁹

Para el estudio de este tipo de alergias se han obtenido evidencias interesantes de la participación de las células Breg a través del aislamiento de linfocitos B con reconocimiento específico de la fosfolipasa A2 del veneno de abeja (el principal alérgeno presente en este compuesto) a partir de apicultores no alérgicos; dichas células demostraron poseer una capacidad incrementada de producir IL-10 y de secreción de anticuerpos IgG4. La caracterización del

fenotipo de estos linfocitos indica que se trata de linfocitos Br1 (CD25^{hi} CD71^{hi} CD73^{lo}), previamente identificados por su elevada capacidad de producción de dicha citocina y de anticuerpos IgG4 con propiedades antiinflamatorias.²⁴ Debido a que esta población de linfocitos Breg se incrementa en pacientes alérgicos sometidos a inmunoterapia específica con la fosfolipasa A2, se reconoce su importancia en mediar la supresión del fenómeno de hipersensibilidad en estos individuos.^{24,70}

Conclusiones

En las últimas décadas se ha reconocido la importancia de diversas poblaciones leucocitarias en los procesos de regulación de las respuestas inflamatorias. Tradicionalmente el papel clave en dichos procesos se les ha asignado a los linfocitos T, sin embargo, además de esta estirpe celular, destacan las funciones de las células B reguladoras. Además de su contribución en diversas enfermedades autoinmunes, existe fuerte evidencia a favor de un papel prominente de

estos linfocitos en la inflamación alérgica. A través del estudio de enfermedades y modelos de alergia tanto en ratones como en humanos, se ha logrado la identificación de múltiples fenotipos de células Breg que ejercen su función moduladora a través de distintos mecanismos que actualmente continúan explorándose con interés creciente para su potencial aplicación inmunoterapéutica. A pesar de ello, aún existen múltiples preguntas por responder respecto al origen y contribuciones de los linfocitos Breg en cualquier padecimiento inflamatorio, pero especialmente, en el contexto de las patologías alérgicas.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo brindado por los donativos 240314 de CONACyT, IA204316 y IA202318 de PAPIIT-DGAPA-UNAM. Itze Cecilia Navarro Hernández, Rodrigo Cervantes Díaz, Sandra Romero Ramírez y Víctor Andrés Sosa Hernández son beneficiarios de las becas 587790, 621797, 619451 y 632393 de CONACyT, respectivamente.

Referencias

1. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):18-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.030
2. Goodman WA, Cooper KD, McCormick TS. Regulation generation: the suppressive functions of human regulatory T cells. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):65-79.
3. Harrison OJ, Powrie FM. Regulatory T cells and immune tolerance in the intestine. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(7). DOI: 10.1101/cshperspect.a018341
4. Milojevic D, Nguyen KD, Wara D, Mellins ED. Regulatory T cells and their role in rheumatic diseases: a potential target for novel therapeutic development. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6:20. DOI: 10.1186/1546-0096-6-20
5. Noval Rivas M, Chatila TA. Regulatory T cells in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):639-652. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.003
6. Santos-Argumedo L. Phenotypic and functional diversity of B lymphocytes. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(4):302-311.
7. Katz SI, Parker D, Turk JL. B-cell suppression of delayed hypersensitivity reactions. *Nature.* 1974;251(5475):550-551.
8. Neta R, Salvin SB. Specific suppression of delayed hypersensitivity: the possible presence of a suppressor B cell in the regulation of delayed hypersensitivity. *J Immunol.* 1974;113(6):1716-1725.
9. Sabbele NR, Van-Oudenaren A, Benner R. The effect of cyclophosphamide on B cells and 'background' immunoglobulin-secreting cells in mice. *Immunopharmacology.* 1988;15(1):21-30.
10. O'Garra A, Stapleton G, Dhar V, Pearce M, Schumacher J, Rugo H, et al. Production of cytokines by mouse B cells: B lymphomas and normal B cells produce interleukin 10. *Int Immunol.* 1990;2(9):821-832.
11. Wolf SD, Dittel BN, Hardardottir F, Janeway CA. Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice. *J Exp Med.* 1996;184(6):2271-2278. DOI: 10.1084/jem.184.6.2271

12. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Takedatsu H, Blumberg RS, Bhan AK. Chronic intestinal inflammatory condition generates IL-10-producing regulatory B cell subset characterized by CD1d upregulation. *Immunity*. 2002;16(2):219-230. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00274-1
13. Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol*. 2002;3(10):944-950.
14. Mauri C, Gray D, Mushtaq N, Londei M. Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells. *J Exp Med*. 2003;197(4):489-501.
15. Van-De-Veen W, Stanic B, Wirz OF, Jansen K, Globinska A, Akdis M. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):654-665. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.006
16. Van-De-Veen W, Akdis M. Role of IgG4 in IgE-mediated allergic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1434-1435. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.022
17. Egwuagu CE, Yu CR. Interleukin 35-producing B cells (i35-Breg): a new mediator of regulatory B-cell functions in CNS autoimmune diseases. *Crit Rev Immunol*. 2015;35(1):49-57.
18. Shen P, Roch T, Lampropoulou V, O'Connor RA, Stervbo U, Hilgenberg E, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*. 2014;507(7492):366-370. DOI: 10.1038/nature12979
19. Blair PA, Noreña LY, Flores-Borja F, Rawlings DJ, Isenberg DA, Ehrenstein MR, et al. CD19(+) CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity*. 2010 Jan 29;32(1):129-140. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.11.009
20. Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, Dilillo DJ, Yanaba K, Venturi GM, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood*. 2011;117(2):530-541. DOI: 10.1182/blood-2010-07-294249
21. Khan AR, Amu S, Saunders SP, Fallon PG. The generation of regulatory B cells by helminth parasites. *Methods Mol Biol*. 2014;1190:143-162. DOI: 10.1007/978-1-4939-1161-5_11
22. Klinker MW, Reed TJ, Fox DA, Lundy SK. Interleukin-5 supports the expansion of fas ligand-expressing killer B cells that induce antigen-specific apoptosis of CD4(+) T cells and secrete interleukin-10. *PLoS One*. 2013;8(8):e70131. DOI: 10.1371/journal.pone.0070131
23. Shalpour S, Font-Burgada J, Di-Caro G, Zhong Z, Sánchez-López E, Dhar D, et al. Immunosuppressive plasma cells impede T-cell-dependent immunogenic chemotherapy. *Nature*. 2015;521(7550):94-98. DOI: 10.1038/nature14395
24. Van-De-Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1204-1212. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.014
25. Maravillas-Montero JL, Acevedo-Ochoa E. Human B regulatory cells: the new players in autoimmune disease. *Rev Invest Clin*. 2017;69(5):243-246. DOI: 10.24875/RIC.17002266
26. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol*. 2014;5:520. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00520
27. Van Der Neut Kofschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science*. 2007;317(5844):1554-1557. DOI: 10.1126/science.1144603
28. Aalberse RC, Platts-Mills TA, Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis, and the modified TH2 response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(6):45. DOI: 10.1007/s11882-016-0621-x
29. O'Garra A, Chang R, Go N, Hastings R, Haughton G, Howard M. Ly-1 B (B-1) cells are the main source of B cell-derived interleukin 10. *Eur J Immunol*. 1992;22(3):711-717. DOI: 10.1002/eji.1830220314
30. Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, Poe JC, Fujimoto M, Tedder TF. A regulatory B cell subset with a unique CD1dhiCD5+ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses. *Immunity*. 2008;28(5):639-650.

31. Gray M, Miles K, Salter D, Savill J. Apoptotic cells protect mice from autoimmune inflammation by the induction of regulatory B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(35):14080-14085. DOI: 10.1073/pnas.0700326104
32. Evans JG, Chavez-Rueda KA, Eddaoudi A, Meyer-Bahlburg A, Rawlings DJ, Ehrenstein MR, et al. Novel suppressive function of transitional 2 B cells in experimental arthritis. *J Immunol*. 2007;178(12):7868-7878. DOI: 10.4049/jimmunol.178.12.7868
33. Yanaba K, Bouaziz JD, Matsushita T, Tsubata T, Tedder TF. The development and function of regulatory B cells expressing IL-10 (B10 cells) requires antigen receptor diversity and TLR signals. *J Immunol*. 2009;182(12):7459-7472. DOI: 10.4049/jimmunol.0900270
34. Yoshizaki A, Miyagaki T, DiLillo DJ, Matsushita T, Horikawa M, Kountikov EI, et al. Regulatory B cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature*. 2012;491(7423):264-268. DOI: 10.1038/nature11501
35. Kalampokis I, Yoshizaki A, Tedder TF. IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells) in autoimmune disease. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 1):S1. DOI: 10.1186/ar3907
36. Khan AR, Amu S, Saunders SP, Hams E, Blackshields G, Leonard MO, et al. Ligation of TLR7 on CD19(+) CD1d(hi) B cells suppresses allergic lung inflammation via regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2015;45(6):1842-1854. DOI: 10.1002/eji.201445211
37. Matsushita T, Le Huu D, Kobayashi T, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Naka K, et al. A novel splenic B1 regulatory cell subset suppresses allergic disease through phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1170-1182. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1319
38. Menon M, Blair PA, Isenberg DA, Mauri C. A regulatory feedback between plasmacytoid dendritic cells and regulatory B cells is aberrant in systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2016;44(3):683-697. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.012
39. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229-241. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002
40. Rosser EC, Oleinika K, Tonon S, Doyle R, Bosma A, Carter NA, et al. Regulatory B cells are induced by gut microbiota-driven interleukin-1beta and interleukin-1 β production. *Nat Med*. 2014;20(11):1334-1339. DOI: 10.1038/nm.3680
41. Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(3):225-240. DOI: 10.1007/s12016-012-8339-6
42. Manuyakorn W, Tanpowpong P. Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatr Int Child Health*. 2018;17:1-9. DOI: 10.1080/20469047.2018.1490099
43. Sihra BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB. Expression of high-affinity IgE receptors (Fc epsilon RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(5):699-706.
44. Lee JH, Noh J, Noh G, Choi WS, Cho S, Lee SS. Allergen-specific transforming growth factor-beta-producing CD19+CD5+ regulatory B-cell (Br3) responses in human late eczematous allergic reactions to cow's milk. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31(5):441-449. DOI: 10.1089/jir.2010.0020
45. Noh G, Lee JH. Regulatory B cells and allergic diseases. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(3):168-177. DOI: 10.4168/aaair.2011.3.3.168
46. Noh J, Lee JH, Noh G, Bang SY, Kim HS, Choi WS, et al. Characterisation of allergen-specific responses of IL-10-producing regulatory B cells (Br1) in cow milk allergy. *Cell Immunol*. 2010;264(2):143-149. DOI: 10.1016/j.cellimm.2010.05.013
47. Lee JH, Noh G, Noh J, Lee S, Choi WS, Kim HS, et al. Clinical characteristics of oral tolerance induction of IgE-mediated and non-IgE-mediated food allergy using interferon gamma. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(4):e39-e47. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3345
48. Noh G, Lee SS. A pilot study of interferon-gamma-induced specific oral tolerance induction (ISOTI) for immunoglobulin E-mediated anaphylactic food allergy. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(10):667-675. DOI: 10.1089/jir.2009.0001

49. Noh J, Noh G, Lee SJ, Lee JH, Kim A, Kim HS, et al. Tolerogenic effects of interferon-gamma with induction of allergen-specific interleukin-10-producing regulatory B cell (Br1) changes in non-IgE-mediated food allergy. *Cell Immunol.* 2012;273(2):140-149. DOI: 10.1016/j.cellimm.2011.12.006
50. Lee SJ, Noh G, Lee JH. In vitro induction of allergen-specific interleukin-10-producing regulatory B cell responses by interferon-gamma in non-immunoglobulin E-mediated milk allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(1):48-54. DOI: 10.4168/aaair.2013.5.1.48
51. Kim AR, Kim HS, Kim DK, Nam ST, Kim HW, Park YH, et al. Mesenteric IL-10-producing CD5⁺ regulatory B cells suppress cow's milk casein-induced allergic responses in mice. *Sci Rep.* 2016;6:19685. DOI: 10.1038/srep19685
52. Liu ZQ, Wu Y, Song JP, Liu X, Liu Z, Zheng PY, et al. Tolerogenic CX3CR1⁺ B cells suppress food allergy-induced intestinal inflammation in mice. *Allergy.* 2013;68(10):1241-1248. DOI: 10.1111/all.12218
53. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and management of asthma in adults: a review. *JAMA.* 2017;318(3):279-290. DOI: 10.1001/jama.2017.8372
54. Husaarts L, Van-Der-Vlugt LE, Yazdanbakhsh M, Smits HH. Regulatory B-cell induction by helminths: implications for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(4):733-739. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.05.012
55. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:221-241. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074934
56. Smits HH, Everts B, Hartgers FC, Yazdanbakhsh. Chronic helminth infections protect against allergic diseases by active regulatory processes. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10(1):3-12. DOI: 10.1007/s11882-009-0085-3
57. Braza F, Chesne J, Durand M, Dirou S, Mahay G, Magnan A, et al. A regulatory CD9(+) B-cell subset inhibits HDM-induced allergic airway inflammation. *Allergy.* 2015;70(11):1421-1431. DOI: 10.1111/all.12697
58. Reyes R, Cardeñes B, Machado-Pineda Y, Cabañas C. Tetraspanin CD9: a key regulator of cell adhesion in the immune system. *Front Immunol.* 2018;9:863. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00863
59. Singh A, Carson WF, Secor ER, Guernsey LA, Flavell RA, Clark RB, et al. Regulatory role of B cells in a murine model of allergic airway disease. *J Immunol.* 2008;180(11):7318-7326.
60. Natarajan P, Singh A, McNamara JT, Secor ER, Guernsey LA, Thrall RS, et al. Regulatory B cells from hilar lymph nodes of tolerant mice in a murine model of allergic airway disease are CD5⁺, express TGF-beta, and co-localize with CD4⁺Foxp3⁺ T cells. *Mucosal Immunol.* 2012;5(6):691-701. DOI: 10.1038/mi.2012.42
61. Van Der Vlugt LE, Mlejnek E, Ozir-Fazalalikhani A, Janssen Bonas M, Dijkstra TR, Labuda LA, et al. CD24(hi)CD27(+) B cells from patients with allergic asthma have impaired regulatory activity in response to lipopolysaccharide. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(4):517-528. DOI: 10.1111/cea.12238
62. Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: a literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(1):43-52. DOI: 10.1016/j.anai.2018.03.028
63. Kim AS, Doherty TA, Karta MR, Das S, Baum R, Beppu A, et al. Regulatory B cells and T follicular helper cells are reduced in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1192-1195. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.017
64. Fonacier LS, Dreskin SC, Leung DY. Allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S138-S149. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.039
65. Jin G, Hamaguchi Y, Matsushita T, Hasegawa M, Le Huu D, Ishiura N, et al. B-cell linker protein expression contributes to controlling allergic and autoimmune diseases by mediating IL-10 production in regulatory B cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1674-1682. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.044
66. Mazer B. Is there a place for B cells as regulators of immune tolerance in allergic diseases? *Clin Exp Allergy.* 2014;44(4):469-471. DOI: 10.1111/cea.12274

67. Watanabe R, Fujimoto M, Ishiura N, Kuwano Y, Nakashima H, Yazawa N, et al. CD19 expression in B cells is important for suppression of contact hypersensitivity. *Am J Pathol.* 2007;171(2):560-570. DOI: 10.2353/ajpath.2007.061279
68. Vitale G, Mion F, Pucillo C. Regulatory B cells: evidence, developmental origin and population diversity. *Mol Immunol.* 2010;48(1-3):1-8. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.09.010
69. Falcó SN, Ferré Ybarz L. Hipersensibilidad a veneno de himenópteros. España: Asociación Española de Pediatría. 2013;1:135-144.
70. Boonpiyathad T, Meyer N, Moniuszko M, Sokolowska M, Eljaszewicz A, Wirz OF, et al. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers. *Allergy.* 2017;72(3):407-415. DOI: 10.1111/all.12966

Research protocol VII. Validity and reliability of the measurements

El protocolo de investigación VII. Validez y confiabilidad de las mediciones

Miguel Ángel Villasís-Keever,¹ Horacio Márquez-González,² Jessie Nallely Zurita-Cruz,³ Guadalupe Miranda-Navales,¹ Alberto Escamilla-Núñez¹

Abstract

The concept of validity in research refers to what is true or what is close to the truth. It is considered that the results of an investigation will be valid when the study is free of errors. The errors or biases appear in the development of research, are due to methodological problems and, in general, can be grouped into three: selection bias, measurement bias and confusion bias. In this article, measurement biases will be addressed; this type of error has three axes: 1) the research subject, 2) the instrument for the measurement of the variable (s), and 3) those who make the evaluation of the measurement (s). To improve the obtaining of data and to prevent errors, some strategies can be followed: in every study protocol, it is necessary to include the operational definition of the variables; the subjects that will carry out the measurements or surveys must be trained. If measuring instruments are used, their proper functioning must be verified; when questionnaires are included, they must be validated in the language in which they will be applied, they have had a process of adaptation to the language of the participants in the study, and self-applicable ones are preferred. It is necessary to quantify the variability of the measurements from the statistical point of view to increase the validity of a study.

Keywords: Validity; Reliability; Bias

Este artículo debe citarse como: Villasís-Keever MÁ, Márquez-González H, Zurita-Cruz JN, Miranda-Navales G, Escamilla-Núñez A. El protocolo de investigación VII. Validez y confiabilidad de las mediciones. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):414-421

ORCID

Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811; Horacio Márquez-González, 0000-0001-9041-5813; Jessie Nallely Zurita-Cruz, 0000-0003-1389-7964; María Guadalupe Miranda-Navales, 0000-0003-3262-2608; Alberto Escamilla-Núñez, 0000-0002-5357-9891

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Unidad de Investigación en Síntesis y Análisis de la Evidencia, Ciudad de México, México

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

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Ciudad de México, México

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

Recibido: 2018-10-11

Aceptado: 2018-10-15

DOI: 10.29262/ram.v65i4.560



Resumen

El concepto de validez en investigación se refiere a lo que es verdadero o se acerca a la verdad. Se considera que los resultados de una investigación son válidos cuando el estudio está libre de errores. Los errores o sesgos que se presentan en el desarrollo de una investigación se deben a problemas metodológicos y pueden agruparse en tres categorías: sesgos de selección, sesgo en la medición y sesgo de confusión. En este artículo se abordan los sesgos de medición, tipo de error que tienen tres ejes: el sujeto de investigación, el instrumento para la medición de las variables y el evaluador de las mediciones. Para mejorar la obtención de los datos y prevenir los errores se pueden seguir algunas estrategias: incluir la definición operacional de las variables, la capacitación de los sujetos que van a realizar las mediciones o encuestas, la verificación del adecuado funcionamiento de los instrumentos de medición, la validación de los cuestionarios en el idioma en el que se van a aplicar, su adecuación al idioma de los participantes en el estudio y que de preferencia sean autoaplicables. Es necesario cuantificar la variabilidad de las mediciones desde el punto de vista estadístico, para aumentar la validez de un estudio.

Palabras clave: Validez; Confiabilidad; Sesgo

Antecedentes

Desde hace años se ha reconocido que para obtener los mejores resultados en la práctica clínica es fundamental tomar decisiones incorporando los resultados de los estudios de investigación, tanto al realizar un diagnóstico, prescribir medicamentos o establecer el pronóstico de alguna enfermedad. Para lograrlo, la metodología utilizada debe ser la correcta, ya que las fallas en el diseño o en la ejecución del estudio puede llevar a conclusiones erróneas o sin validez.

El concepto de validez en investigación se refiere a lo que es verdadero o lo que se acerca a la verdad. En general se considera que los resultados de una investigación serán válidos cuando el estudio está libre de errores. Para establecer si un determinado estudio es válido, se debe analizar la presencia de sesgos (errores sistemáticos) como mínimo en los siguientes puntos: el diseño de investigación, los criterios de selección y la forma de llevar a cabo las mediciones, es decir, la manera de registrar y evaluar las variables de estudio. De esta forma, se considera que un estudio tiene *validez interna* cuando está libre de sesgos.

En lo que se refiere al diseño de investigación y, como ha sido mencionado en otros artículos de la serie “El protocolo de investigación” de *Revista Alergia de México*, el paso primordial es la selección del diseño más apropiado cuando se planea la realización de cualquier proyecto, tomando en cuenta el objetivo principal de la investigación. Por ejemplo, cuando se va a evaluar la eficacia de un nuevo tratamiento se debe seleccionar un ensayo clínico controlado y aleatorizado, en tanto que el seguimiento de una cohorte es el diseño básico en un estudio donde se desea establecer el pronóstico de una enfermedad. Por otra parte, tanto el estudio de casos y controles como las cohortes son los mejores si se desea analizar las causas o factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades. Cuando por alguna razón los investigadores no han elegido el mejor diseño para dar respuesta al objetivo de su estudio, los resultados de dicha investigación no tendrán la solidez o el grado de validez necesaria para ser incorporados en la práctica, ya que existe cierto grado de incertidumbre.

Respecto a la población de estudio, los investigadores tienen que identificar las características idóneas para conseguir sus objetivos. Así, desde un

principio deberán señalar las características de los participantes, y cuando aplique, la forma de determinar cómo se establece el diagnóstico de la enfermedad, así como su estadio o gravedad. Todo deberá estar consignado en los criterios de selección, tanto de los inclusiones, exclusión y eliminación.

Finalmente, es indispensable describir cómo se van a ejecutar las mediciones que se analizarán, para así determinar la validez de un estudio de investigación. En un artículo previo en esta serie se abordó el tema de variables y se señaló la necesidad de expresar las definiciones por utilizar (conceptual y operacional), así como identificar su tipo (desde el punto de vista metodológico), la escala y las unidades de medición. De esta forma, el objetivo del presente artículo es explicar los aspectos que deben tomarse en cuenta para que las mediciones en un estudio tengan los atributos necesarios para considerarlas válidas.

Definiciones

SI bien, ya señalamos el concepto de validez, antes de continuar es necesario establecer los términos y definiciones que se utilizarán a lo largo del texto, ya que existen conceptos que pueden confundir al lector dado que en la literatura abundan diferentes significados para un mismo concepto, o bien en la traducción del idioma inglés al español se utilizan diferentes términos.

Errores sistemáticos o sesgos

Los sesgos son errores que se presentan siempre en el desarrollo de una investigación, de ahí que se denominen errores sistemáticos. Este tipo de errores se deben particularmente a problemas metodológicos y, generalmente, pueden agruparse en tres: sesgos de selección, sesgo en la medición y sesgo de confusión. El primer tipo ocurre cuando los criterios de selección de la población por estudiar no son congruentes con los objetivos del estudio. Los sesgos de confusión se generan específicamente cuando se lleva a cabo el o los análisis estadísticos, tanto por la selección del tipo de como en su interpretación. Los sesgos de medición (motivo principal de este artículo) suceden al momento de la recolección de las variables de resultado; este tipo de errores tiene tres ejes:

- El sujeto de investigación.
- El instrumento para la medición de la o las variables.
- Quienes hacen la evaluación de las mediciones.

Errores aleatorios

El error aleatorio puede definirse como la fluctuación o variación natural y periódica de cualquier variable que se mide (temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación arterial de oxígeno, entre otras). En un estudio de investigación clínica se debe tener en cuenta que el error aleatorio ocurre tanto por la variabilidad humana innata y por la casualidad, de ahí su nombre. En general se considera que estos errores no se pueden eliminar, pero pueden ser disminuidos mediante diferentes estrategias, como aumentando el tamaño de muestra y estandarizando las mediciones en los participantes de la investigación.

Confiabilidad

Los resultados de un estudio pueden considerarse confiables cuando tienen un alto grado de validez, es decir, cuando no hay sesgos. Sin embargo, este término se utiliza más cuando se están desarrollando instrumentos o escalas clínicas (por ejemplo, para evaluar depresión, calidad de vida, gravedad de las enfermedades). Así, una vez que se establece que una escala es reproducible y consistente, entonces puede concluirse que es confiable.

Consistencia

Esta característica o atributo se refiere a la capacidad de un instrumento para obtener los mismos resultados al medir una variable; las mediciones deben realizarse bajo las mismas condiciones de los participantes y de su entorno. El término consistencia también se usa cuando distintos estudios de investigación derivan en las mismas conclusiones.

Reproducibilidad

Este término se utiliza más frecuentemente para describir una metodología o técnica para la obtención de resultados, más que la obtención de resultados similares. Es común que también este concepto se describa como repetitividad.

Precisión y exactitud

Ambos términos están relacionados y se refieren a la capacidad que tienen los instrumentos o escalas al momento de la medición de las variables; una medición tendrá mayor validez cuanto más precisa y exacta sea. Para entender mejor ambos conceptos, se presenta la figura 1. Si con un instrumento se obtienen resultados con poca variabilidad entonces se

puede asumir que es más preciso (por ejemplo, una báscula tiene mayor precisión al medir gramos que aquella que solo mide kilos completos). Mientras que la exactitud (en inglés, *accuracy*) de un instrumento se establece por su capacidad de obtener resultados “verdaderos” o “libres de sesgos”

Fuentes de sesgo al hacer mediciones

Como ya se mencionó, las principales fuentes de sesgos de medición pueden ser tres:

- Por el instrumento con que se realiza la medición.
- Por el observador.
- Por las personas que realizan la evaluación
- Por el participante o sujeto en estudio.

Sesgos por el instrumento de medición

Habitualmente para medir las variables es necesario utilizar instrumentos. Estos instrumentos de evaluación pueden ser dispositivos médicos (como esfigmomanómetros, básculas, termómetros), sistemas automatizados (como equipos para medir niveles de hemoglobina, electrolitos séricos, química sanguínea), así como encuestas, cuestionarios o escalas que pueden responder tanto pacientes como médicos. Es necesario tener en cuenta que cualquiera de los anteriores puede tener limitaciones técnicas o metodológicas para medir exactamente lo que se desea. Uno de los objetivos de la utilización de cualquiera de estos instrumentos en la investigación, al igual que la aplicación de pruebas diagnósticas utilizadas

en la clínica, es tratar de recuperar los datos de cada participante para clasificarlo como enfermo, sano, con alguna comorbilidad, o bien, por su gravedad o estadio de la enfermedad. Específicamente cuando no se usa el método ideal para hacer el diagnóstico de la condición de los participantes en estudio, existirá un sesgo denominado de mala clasificación, el cual está incluido dentro del grupo de los sesgos de selección.

Otra finalidad de los instrumentos es la medición de las variables de interés, en particular las variables de desenlace. Por ejemplo, si se desea determinar la eficacia de un medicamento para rinitis alérgica, entonces lo más apropiado sería utilizar un cuestionario donde se determine cómo se presenta la sintomatología, antes y después de brindar el tratamiento. En otro ejemplo, los niveles de hemoglobina obtenidos mediante equipos de laboratorio automatizados servirán para establecer la eficacia de los medicamentos para pacientes con anemia.

Por lo anterior, cuando no se utilizan los instrumentos más apropiados se presentarán sesgos para medir variable en estudio; por ejemplo, si se desea evaluar cómo ha mejorado la anemia de un paciente, la medición de niveles de hemoglobina en sangre será más exacto que cuando solo se usan datos clínicos. También habrá errores en la medición al no calibrar o realizar mantenimiento regular de los instrumentos o equipos utilizados en la investigación; en este último punto, será importante reconocer que,

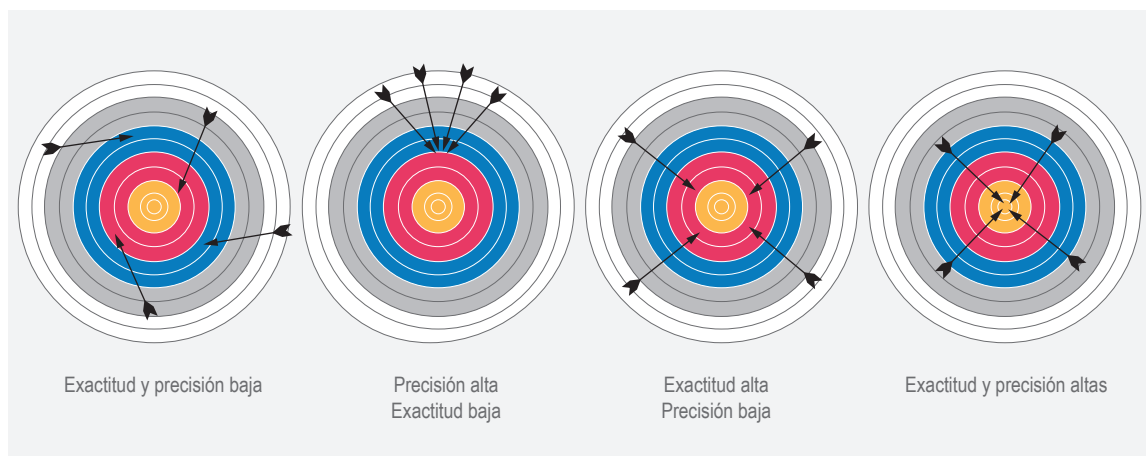


Figura 1. Ejemplos de precisión y exactitud de las mediciones.

al descuidar ambas situaciones, los datos obtenidos tendrán más variabilidad (es decir, menor precisión) por lo que el estudio tendrá menor calidad y, por ende, validez.

Sesgo por el evaluador

Es posible que existan errores en la medición de las variables de estudio por las personas encargadas de recolectar los datos; estas personas también son conocidos como investigadores, observadores o evaluadores. En este rubro, los errores consisten, en general, en tres aspectos principales que suceden durante la ejecución de una investigación:

- En la forma de llevar a cabo el levantamiento o recolección de los datos.
- En la interpretación de dichos datos.
- En el número de los observadores.

Respecto al primer rubro, si en una investigación se requiere que la medición de los datos sea mediante la participación de observadores, los sesgos existirán si desde un inicio la manera en que se realizarán las mediciones no están bien definidas, es decir, cuando no se ha considerado un proceso de estandarización de dichas mediciones. Una persona con *conocimiento del tema* puede suponer que la medición será de acuerdo con lo que realiza regularmente, cuando para los fines del proyecto es necesario se realice de forma diferente. Por lo anterior, es importante tener en cuenta que no siempre es suficiente que la persona encargada de hacer las evaluaciones tenga un perfil determinado (por ejemplo, ser médico, enfermera o nutricionista), sino que es necesario definir la forma como se harán las mediciones, de preferencia usando criterios universalmente aceptados. A fin de garantizar que el estudio sea reproducible debe haber claridad en la manera en la que se van a efectuar cada una de las mediciones, sin importar que las mediciones sean “rutinarias” o “sencillas”, tales como la toma de la presión arterial, el peso o la estatura, o bien, la identificación de signos y síntomas para evaluar la modificación de la gravedad de una enfermedad, como pueden ser las exacerbaciones (o crisis) asmáticas.

En cuanto al aspecto de la interpretación de las variables, es posible que existan sesgos a pesar de los procesos de estandarización, ya que las mediciones (principalmente las que se obtienen basadas

en datos clínicos) están sujetas a ser obtenidas en forma diferente a la realidad. Existen investigaciones donde los observadores pueden, inconscientemente, hacer juicios equivocados sobre las condiciones de los participantes de la investigación. Lo anterior puede ocurrir, por ejemplo, en un estudio donde se evalúa la efectividad de un fármaco en comparación con un placebo; si el observador sabe que un paciente está recibiendo el placebo es posible que interprete que hay poca mejoría, o viceversa. Esta misma situación sucede en investigaciones donde se buscan los factores asociados con las enfermedades; si el investigador conoce que un sujeto determinado tiene la enfermedad en estudio, es posible que interrogue con mayor intensidad sobre los posibles factores asociados con el desarrollo de dicha enfermedad, en comparación con quienes no tienen la enfermedad. Para evitar este sesgo, siempre será necesario que los observadores realicen sus mediciones objetivamente; la mejor estrategia es el cegamiento de los observadores. Siguiendo con los escenarios señalados, al momento de hacer las mediciones los observadores no deberán conocer si están recibiendo el fármaco o placebo, o bien, las condiciones de los participantes, es decir, con o sin enfermedad.

Sesgo por el sujeto de investigación

Durante la ejecución de un proyecto de investigación clínica se pueden presentar sesgos en el momento de hacer las mediciones, al no tomar en cuenta que en los participantes de los estudios puede haber variaciones en sus características clínicas, más cuando estas constituirán una parte fundamental de los datos por recabar. Las condiciones clínicas incluyen tanto datos clínicos (tensión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura), como datos obtenidos de muestras de laboratorio (glucosa, electrolitos, saturación de oxígeno). Las modificaciones en estos datos pueden ser normales o fisiológicas, como puede consecuencia de la hora del día, por ejercicio, o bien, antes o después de consumir alimentos.

Por lo anterior, en la planeación de cualquier investigación es primordial que, para obtener confiablemente los datos, debe haber algún proceso de estandarización. Por ejemplo, en el caso que se desee evaluar la presión arterial, será importante que su medición sea en posición sedente, después de un periodo de reposo y en el brazo no dominante; mien-

tras que, si se trata de medir glucemia o lípidos, lo mejor será después de un periodo de ayuno.

Sesgo por el número de evaluadores

En los protocolos de investigación puede ser necesaria la participación de más de un evaluador. Además de considerar que los evaluadores pueden tener variaciones individuales en el momento de la medición de las variables (lo cual se conoce como *variabilidad intraobservador*), será necesario tener en cuenta la posibilidad que se presenten variaciones de las mediciones entre los diferentes evaluadores; de ahí que, para garantizar que un estudio es confiable la *variabilidad interobservador* debe ser mínima. Para lograrlo, es necesaria la estandarización de las mediciones, donde es indispensable llevar a cabo un proceso de capacitación, a fin de que las evaluaciones sean semejantes entre los diferentes evaluadores.

Cómo mejorar la confiabilidad de las mediciones

Uno de los puntos básicos para determinar la validez de un estudio son la forma de realizar las mediciones; así, todo investigador tiene que asegurarse que las mediciones sean apropiadas para los objetivos del estudio, que estén en consonancia con lo conocimiento universal, que tengan una adecuada distribución de respuestas en la población y, que sean objetivas.

Para mejorar la obtención de los datos y para prevenir los errores, se pueden seguir las estrategias que a continuación se señalan, con las cuales, además se logrará reducir el error aleatorio y aumentar la precisión de las mediciones:

1. Todo protocolo de estudio requiere la definición operacional de las variables. Esta definición incluirá las instrucciones específicas para realizar las mediciones. La descripción puede ser extensa y detallada por lo que se recomienda agregarla en un anexo, o bien elaborar un manual de procedimientos.
2. El siguiente paso es capacitar a los sujetos que harán las mediciones, las encuestas, o registrarán las variables. No es suficiente con entregarles el manual, debe verificarse su desempeño y evaluar sus registros. En general, cualquier medición mejora su precisión si se realiza varias veces.

3. De emplearse instrumentos de medición (mecánicos o digitales), deberá verificarse su funcionamiento. Siempre que sea posible deberán emplearse instrumentos automatizados que no requieran la participación de otro sujeto, para así registrar únicamente la respuesta sin intervención del observador.
4. Al incluir cuestionarios, de preferencia deberán seleccionarse los que estén validados, en su caso, aquellos en idioma diferente (en este caso, al español) utilizar los que han tenido un proceso de adecuación y adaptación al idioma de los participantes en el estudio. Son preferibles los instrumentos autoaplicables a aquellos que requieren una entrevista

En el cuadro 1 se resumen las principales fuentes de sesgo y estrategias para aumentar a validez de las mediciones.

Cómo medir la variabilidad de las mediciones

Se ha señalado que cuando hay mínima variabilidad, tanto intraobservador como interobservador, los estudios tendrán mayor validez. Por lo tanto, antes de iniciar cualquier proyecto de investigación es necesario determinar, desde el punto de vista estadístico, la magnitud de dicha variabilidad. Se recomienda hacer un estudio piloto con pocos participantes para poder llevar a cabo la evaluación de los observadores.

Los análisis estadísticos apropiados para analizar la variabilidad dependerán de la escala de medición de la variable de interés. Cuando la variable a medir es cualitativa, ya sea categórica (presencia o ausencia de algún síntoma) u ordinal (gravedad de las enfermedades) se puede utilizar el índice de Kappa. Este índice ayuda a evaluar la concordancia (es decir, lo contrario de la variabilidad) intra e interobservador, para las variables categóricas se deberá seleccionar Kappa simple, y para las ordinales Kappa ponderado. Los valores que se pueden obtener van de 0 a 1; así, entre más cerca del 1.0 se puede asumir muy baja variabilidad.

En el caso de que se la escala sea cuantitativa (peso, estatura, número de leucocitos, etcétera) se puede emplear el coeficiente de variación intraclass, que se expresa e interpreta aproximadamente igual que el índice Kappa. O también, se puede ele-

Cuadro 1. Síntesis de las fuentes de sesgo y forma de control para mejorar la validez de mediciones		
Fuente de sesgo	Posible falla	Forma de control
Observador/investigador	Variabilidad intraobservador Variabilidad interobservador	Estandarización Capacitación
Observador/investigador	Conocimiento previo de la condición clínica del sujeto de investigación Conocimiento de los objetivos del estudio	Cegamiento
Instrumento de medición: equipos	Problema de calibración Falta de mantenimiento	Estandarización
Instrumento de medición: escalas, cuestionarios	No es el apropiado/válido Obtención incompleta de datos	Selección del mejor instrumento* Estandarización
Participante del estudio	Variabilidad "normal" o fisiológica (ciclo circadiano) Variabilidad por incidentes (ej. ejercicio, ingestión de alimentos o medicamentos)	Estandarización Aumentar tamaño de muestra

*Instrumento válido, versión adaptada al idioma de los participantes, de preferencia autoaplicable.

gir análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas; para este último, después de llevar a cabo los cálculos correspondientes, si indica que el valor de $p > 0.05$, entonces se determina que hay poca variabilidad.

De acuerdo con cada proyecto de investigación, de detectarse por los análisis estadísticos que existe (amplia) variabilidad intra o interobservador, los investigadores deberán realizar un proceso de capacitación para verificar que las mediciones se realizan conforme a lo planeado. Después de la capacitación, nuevamente deberán hacerse los análisis estadísticos correspondientes. El estudio no podrá iniciarse hasta que los resultados de los análisis indiquen que no hay variabilidad o esta es mínima.

Aumentar el tamaño de muestra es una estrategia más que ayuda a aumentar la precisión y, por consiguiente, disminuye la variabilidad

Validez en escalas o cuestionarios

Además de todo lo señalado, para los propósitos de este artículo parece conveniente señalar algo sobre otros términos que se mencionan en diversos textos y artículos, como validez aparente, validez de contenido, validez de constructo, validez de criterio, validez concurrente y validez divergente, entre otros.

Todos esos términos habitualmente son utilizados, particularmente, en el proceso de construcción y desarrollo de escalas o cuestionarios para medir variables o fenómenos que son subjetivos, o bien, cuando se requiere incluir diferentes datos clínicos y de laboratorio para llegar a un diagnóstico o establecer la gravedad de alguna enfermedad, tales como las escalas para evaluar calidad de vida, estilos de vida satisfacción, depresión, ansiedad. Este tema en particular se abordará en un artículo posterior de esta misma serie.

Referencias

1. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-641. DOI: 10.1136/jech.2003.008466
2. Hernández-Ávila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Publica Mex*. 2000;42:438-446.
3. Hulley SB, Cummings SR, Broewner WS, Grady DG, Newman TB. *Diseño de investigaciones clínicas*. EE. UU.: Lippincot, Williams & Wilkins; 2014.

4. Pannucci CJ, Wilkins EG. Identifying and avoiding bias in research. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(2):619-625. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181de24bc
5. Sessler DI, Imrey PB. Clinical research methodology 1: study designs and methodologic source of error. *Anesth Analg.* 2015;121(4):1034-1042. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000815
6. Sitthi-amorn C, Poshyachinda V. Bias. *Lancet.* 1993;342(8866):286-288. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91823-5
7. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(2):c94-c99. DOI: 10.1159/000312871
8. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):189-202.
9. Vetter TR, Mascha EJ. Bias, confounding, and interaction: lions and tigers, and bears, oh my! *Anesth Analg.* 2017;125(3):1042-1048. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002332
10. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S. A systematic review classifies sources of bias and variation in diagnostic test accuracy studies. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(10):1093-1104. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.05.014

Metabolic syndrome and chronic urticaria

Síndrome metabólico y urticaria crónica

Iván Chérrez-Ojeda,¹ Daniel Simancas-Racines,² Leonardo Greiding,³ Iván Tinoco-Morán⁴

Hemos leído el artículo original titulado: “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”, realizado por Arias-Cruz *et al.*¹ En este interesante artículo, los autores encontraron que 72.2 % de los pacientes con urticaria crónica tiene obesidad y sobrepeso. Dado que México es uno de los países con mayor número de habitantes con problemas de peso (70 % de la población adulta padece sobrepeso u obesidad²), estos hallazgos tendrían una implicación en el manejo de los pacientes con urticaria crónica. Incluso, los autores detallan prevalencias de 17 % para hipertensión arterial (más del doble que estudios internacionales³) y de 30 % para síndrome metabólico en pacientes con urticaria crónica, lo cual podría estar asociado a urticaria más severa y no controlada.⁴

La obesidad y la hipertensión arterial, al ser componentes del síndrome metabólico, hacen que el estudio mexicano sugiera buscar datos de síndrome metabólico en pacientes con urticaria crónica, puesto que estos tienen 1.5 veces más probabilidad de desarrollar hipertensión arterial posterior al diagnóstico.⁵ Cabe señalar que los autores manifiestan haber realizado prueba de chi cuadrado para evaluar la asociación estadística entre las variables en estudio; sin embargo, esta prueba no permite establecer asociaciones, sino más

Este artículo debe citarse como: Chérrez-Ojeda I, Simancas-Racines D, Greiding L, Tinoco-Morán I. Síndrome metabólico y urticaria crónica. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(4):422-423

ORCID

Iván Chérrez-Ojeda, 0000-0002-1610-239X; Daniel Simancas-Racines, 0000-0002-3641-1501; Leonardo Greiding, 0000-0001-5593-3359; Iván Tinoco-Morán, 0000-0003-3892-5431

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

²Universidad Tecnológica Equinoccial, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Centro de Investigación en Salud Pública y Epidemiología Clínica, Quito, Ecuador

³Instituto Argentino de Alergia e Inmunología, Buenos Aires, Argentina

⁴Práctica privada, Machala, Ecuador

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

Recibido: 2018-10-02

Aceptado: 2018-10-16

DOI: 10.29262/ram.v65i4.554



observar diferencias significativas entre los factores de comparación y estimar la probabilidad de que los hallazgos no sean efectos del azar.⁶

Sería interesante utilizar las pruebas estadísticas de riesgo relativo o razón de momios en el próximo estudio de los mexicanos, con la finalidad de establecer la asociación entre los pacientes que tienen síndrome metabólico y urticaria crónica, así como solo síndrome metabólico, y así determinar si la urticaria crónica es un factor de riesgo.

Los hallazgos de este importante estudio aportan un dato de relevancia para la práctica clínica, puesto que en todo paciente con urticaria crónica se deberá evaluar el índice de masa corporal, y en aquellos con aumento de este pudiese justificarse la búsqueda de síndrome metabólico, ya que el tratamiento oportuno de esta condición podría mejorar también los síntomas de urticaria crónica.⁴ Estudios posteriores serán necesarios para investigar el riesgo de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y diabetes en los pacientes con urticaria crónica.

Referencias

1. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v65i3.398>
2. Teresa Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Rivera-Dommarco J, Hernández-Ávila M, coordinadores. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino 2016, México. Disponible en <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
3. Thomsen SF, Pritzier EC, Anderson CD, et al. Chronic Urticaria in the Real-life Clinical Practice Setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; DOI: 10.1111/jdv.14210.
4. Young-Min Y, Hyun-Jung J, Eui-Kyung H, Young-Hee N, Joo-Hee K, Yoo-Seob S, et al. Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: clinical implications. *Acta Derm Venereol* 2013;93:156–60. DOI: 10.2340/00015555-1443.
5. Heng-Wei C, Hui-Man C, Hung-Rong Y, Chung YH, Yu-Chen L, Jen-Huai C. Association between chronic idiopathic urticaria and hypertension: A population-based retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(6):554-558. DOI: 10.1016/j.anai.2016.04.001
6. Dawson B. Bioestadística Médica. Cuarta edición. Manual Moderno: Bogotá; 2005.

Oral lichen planus. Case report and literature review

Liquen plano bucal. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Francisco Germán Villanueva-Sánchez,¹ Lilia Haidé Escalante-Macias,¹ Graciela Zambrano-Galván,¹ Juan Carlos Cuevas-González,² Ixchel Araceli Maya-García³

Abstract

Background: Oral lichen planus is a chronic inflammatory skin disease of autoimmune nature, with infiltration of T lymphocytes that destroy the basal stratum, which causes white striae, erosions, ulcers and breaks in epithelial continuity.

Case report: 54-year-old woman with multiple reticular and erosive lesions in the region of the buccal mucosa and lateral borders of the tongue, as well as desquamative gingivitis. Treatment with mometasone was started thrice daily for 20 days and intermittently with miconazole gel to prevent iatrogenic mycosis by the corticosteroid. The patient was examined at 20 days, after which 80 % improvement of the lesions that had central ulcerations was observed, which allowed the ingestion of food and fluids without pain and improved the quality of life.

Conclusions: In autoimmune diseases, clinical-histopathological correlation is important for a definitive diagnosis to be established. Clinical follow-up of these patients should be carried out in the long term, in order to achieve remission of the lesions, control of the disease and avoid future complications.

Keywords: Oral lichen planus; Dermatological autoimmune disease; Malignization potential

Este artículo debe citarse como: Villanueva-Sánchez FG, Escalante-Macias LH, Zambrano-Galván G, Cuevas-González JC, Maya-García IA. Liquen plano bucal. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):424-430

ORCID

Francisco Germán Villanueva-Sánchez, 0000-0003-3567-5393; Lilia Haidé Escalante-Macias, 0000-0003-0338-7266; Graciela Zambrano-Galván, 0000-0003-4502-4017; Juan Carlos Cuevas-González, 0000-0002-6981-8025; Ixchel Araceli Maya-García, 0000-0002-4951-3216

¹Universidad Juárez del Estado de Durango, Facultad de Odontología, División de Estudios de Posgrado e Investigación, Durango, México

²Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Departamento de Estomatología, Chihuahua, México

³Universidad Autónoma de Campeche, Campeche, México

Correspondencia: Francisco Germán Villanueva-Sánchez villanueva@ujed.mx

Recibido: 2017-11-20

Aceptado: 2018-02-05

DOI: 10.29262/ram.v65i4.342



Resumen

Antecedentes: El liquen plano bucal es una enfermedad dermatológica inflamatoria crónica de base autoinmune, con infiltración de linfocitos T que destruyen el estrato basal, lo que ocasiona estrías blancas, erosiones, úlceras y diluciones epiteliales de continuidad.

Reporte de caso: Mujer de 54 años con múltiples lesiones reticulares y erosivas en región de la mucosa yugal y bordes laterales de la lengua, así como gingivitis descamativa. Se inició tratamiento con mometasona tres veces al día por 20 días e intermitentemente con miconazol en gel, para prevenir micosis iatrogénica por el corticosteroide. La paciente fue revisada a los 20 días, al cabo de los cuales se observó mejoría de 80 % de las lesiones con ulceraciones centrales, lo que permitió la ingesta de alimentos y líquidos sin dolor y mejoró la calidad de vida.

Conclusiones: En las enfermedades autoinmunes es importante la correlación clínico-histopatológica para establecer el diagnóstico definitivo. El seguimiento clínico de estos pacientes se debe realizar a largo plazo, para lograr la remisión de las lesiones, control de la enfermedad y evitar futuras complicaciones.

Palabras clave: Liquen plano bucal; Enfermedad autoinmune dermatológica; Potencial de malignización

Antecedentes

El liquen plano es una enfermedad autoinmune dermatológica inflamatoria crónica, en la que se produce actividad linfocitaria T contra los blancos de células basales de los epitelios y la dermis; se presenta con relativa frecuencia afectando la cavidad bucal, en especial la mucosa bucal. Se observa con mayor frecuencia en adultos en edad media entre la tercera y quinta década de la vida, en raras ocasiones afecta a pacientes pediátricos, no así a mujeres, respecto a las cuales la proporción es de 3:2 en comparación con los varones.^{1,2} Aproximadamente 1 % de la población probablemente esté afectada por liquen plano. La prevalencia mundial oscila entre 0.1 y 2.2 %. Las lesiones en piel han sido descritas y clasificadas como pápulas poligonales de color púrpura pruriginosas, que convencionalmente aparecen en las superficies dérmicas de flexión, tanto en extremidades superiores e inferiores; pueden no ser identificadas por el paciente hasta que causan prurito.^{1,2,3}

El liquen plano reticular es más común aún que la forma erosiva, sin embargo, esta última ha sido descrita en numerosos estudios. Lo anterior tal vez se deba a que la forma erosiva es sintomática y en algunas ocasiones muy dolorosa y obliga al paciente a acudir de inmediato al especialista. La forma reticular en la mayoría de las ocasiones es asintomática e involucra bilateralmente la parte posterior de la

mucosa bucal; las demás superficies de la mucosa bucal pueden estar afectadas, como el borde lateral y dorsal de la lengua, la encía, el paladar y el borde bermellón del labio. El liquen plano reticular se da por las características de un patrón de líneas blancas ramificadas entrelazadas, a las cuales se le conocen como estrías de Wickham; en algunas superficies anatómicas pueden no ser evidentes, como en la parte dorsal lingual, donde se observan con características de placas queratósicas y atrofia papilar.^{1,4,5}

El liquen plano erosivo no es tan frecuente como el reticular, sin embargo, es más significativo: las lesiones son sintomáticas en la mayoría de los casos, causan dolor de moderado a severo que afecta a los individuos que lo padecen, clínicamente se presentan áreas atróficas eritematosas con ulceraciones centrales en diferentes grados. Los bordes eritematosos atróficos son circunscritos por estrías blancas. En algunas ocasiones, la atrofia y la ulceración se presentan en el tejido gingival, ocasionando gingivitis descamativa.^{1,4,5}

El liquen plano se caracteriza histopatológicamente por diferentes grados de ortoqueratosis y paraqueratosis, que se presentan en la superficie epitelial dependiendo del sitio donde se tomó la biopsia; el tamaño del estrato espinoso puede variar, los clavos epiteliales pueden tener la apariencia de dientes de sierra, la degeneración hidrópica es evidente;

estas anomalías frecuentemente están acompañadas de un intenso infiltrado de predominio linfocitario T en banda subepitelial. La degeneración de los queratinocitos se puede observar en el área de interfaz entre el epitelio y el tejido conectivo y se conoce como cuerpos de Civatte.^{1,6,7,8}

El diagnóstico se establece correlacionando las características clínicas e histopatológicas; los auxiliares diagnósticos permiten determinarlo objetivamente. El protocolo terapéutico se define de acuerdo con el grado de severidad de presentación y el tipo de liquen: la mayoría de los casos reticulares pueden mantenerse en observación periódica y en el tipo erosivo son necesarios corticosteroides tópicos para controlar localmente la sobrerespuesta inmunológica (betametasona, clobetasol gel, mometasona, etcétera); la aplicación por una o dos semanas favorece la reparación y cicatrización del tejido comprometido. Es posible que se presente candidiasis iatrogénica si fuera necesario utilizar un gel antimicótico (miconazol) intermitente alternado con corticosteroides.^{9,10}

Existe controversia respecto al probable potencial de transformación maligna del liquen plano, sobre todo en su forma erosiva; en la mayoría de los pacientes en quienes se ha reportado esta transformación no se encuentra bien documentado el caso. Se cree que en algunas ocasiones puede estar presente una lesión sincrónica, como leucoplasia,



Figura 1. Estrías blancas reticulares en mucosa yugal del lado derecho y máculas eritematosas, indicativas de estrías de Wickham.

con diferentes grados de displasia que al final evoluciona a presentación maligna. Algunos investigadores argumentan que la atrofia de epitelio lo hace más lábil a los carcinógenos, resultando en un alto riesgo e incremento de transformación maligna. En el aspecto molecular se han realizado estudios que evalúan la pérdida de heterocigosidad, la cual se ha mostrado preservada tanto en el epitelio sano como en la mucosa oral reactiva, sin embargo, la heterocigosidad es afectada en los microcarcinomas de células escamosas o carcinomas invasores. Faltan estudios al respecto que permitan contar con resultados concluyentes.^{11,12}

Caso clínico

Mujer de 54 años referida de la Clínica de Diagnóstico, Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango, por múltiples lesiones en espejo, placas blancas en mucosa yugal, bordes laterales de lengua y encía insertada, que en algunas ocasiones se ulceraban y eran dolorosos. La paciente refería sensación de ardor y dolor con alimentos irritantes, lo que limitaba en forma importante la ingesta, incluso en más de tres ocasiones la paciente se automedicó antiinflamatorios no esteroideos.



Figura 2. En mucosa yugal del lado izquierdo, lesión en espejo, presencia de estrías blancas poco uniformes que no desprenden al momento de frotarlas, dispuestas de la región posterior a anterior.

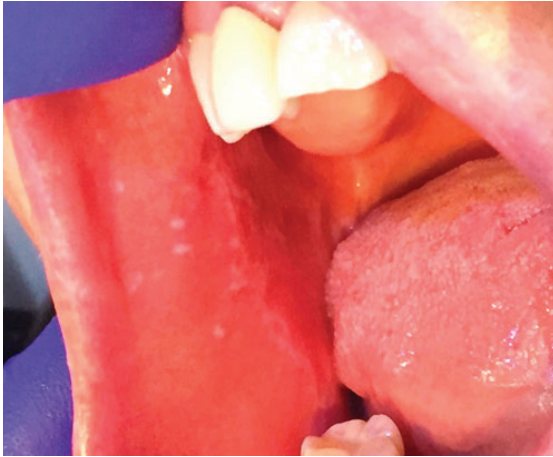


Figura 3. Lesiones blancas reticulares en mucosa bucal del lado derecho y presencia de línea eritematosa gingival y lesiones descamativas correspondiente a la región de órganos dentarios 11,12 y 21.

A la valoración clínica intraoral se observaron mucosas hidratadas, placas reticulares blancas dispuestas bilateralmente en mucosa yugal, lesiones eritematosas centrales, bordes laterales derecho e izquierdo con placas reticulares blanquecinas, úlcera central del lado derecho en reparación y lesiones reticulares blancas con centro eritematoso en mucosa de encía insertada en región de órganos dentarios anteriores superiores e inferiores. La paciente manifestó sintomatología dolorosa a la ingesta de alimentos y líquidos de dos años de evolución desde la aparición de la primera lesión (figuras 1 a 3).

Al interrogatorio directo refirió antecedente de hipertensión arterial de seis años de evolución, controlada con antihipertensivos de primera generación. Sus antecedentes personales no patológicos no fueron trascendentes para el padecimiento que aquí se refiere. Respecto a sus antecedentes heredofamiliares, mencionó que la madre cursaba con artritis reumatoide y una hermana con hipersensibilidad tipo IV.

Debido a las características clínicas mencionadas y a las lesiones eritematodescamativas en la mucosa bucal, se consideró pénfigo vulgar, penfigoide y eritema multiforme como diagnósticos diferenciales, sin embargo, las estrías de Wickham bilaterales hicieron pensar en el liquen plano. Para corroborar el diagnóstico se decidió realizar biopsia incisional, previa explicación y firma del consen-

timiento informado; todo el procedimiento se realizó sin complicaciones trans o posoperatorias. Se dieron indicaciones y medidas generales; la muestra fue fijada en formol a 10 % y enviada al laboratorio de histopatología para procesamiento.

La evaluación macroscópica consistió en un fragmento de tejido de mucosa oral con forma de huso, café obscuro, con hemorragia reciente hacia la periferia, que en su totalidad medía $1.8 \times 1.5 \times 1.7$ cm. A la evaluación microscópica se observó epitelio escamoso estratificado con áreas de hiperqueratosis, acantótico en algunos campos, degeneración del estrato basal, intenso infiltrado de predominio linfocitario en banda en la lámina propia superficial, en región subepitelial y tejido conjuntivo adyacente, el cual se disponía desorganizadamente, bien vascularizado. El resto de los elementos y componentes celulares evaluados mostraron morfología y parámetros normales, por lo cual el diagnóstico de liquen plano bucal erosivo y reticular fue corroborado al realizar la correlación clínica e histopatológica (figuras 4 y 5).

Se inició el protocolo de tratamiento con mometasona tres veces al día por 20 días e intermitentemente un gel de miconazol, para prevenir una micosis iatro-

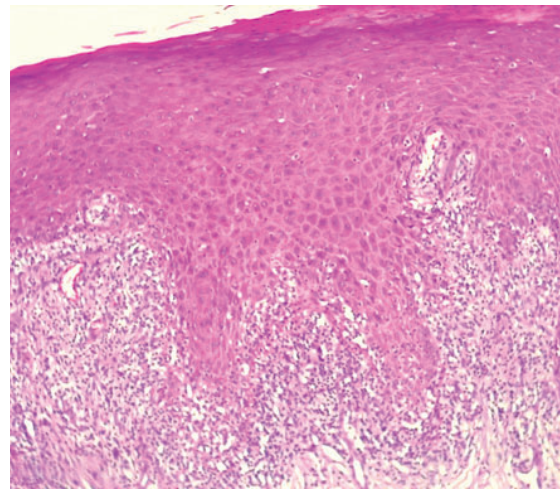


Figura 4. Fotomicrografía a 10× en la que se observa epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, pérdida de la continuidad de la capa basal y clavos epiteliales irregulares, infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario denso localizado en banda en región subepitelial. El tejido conjuntivo se dispone de manera densa, irregular y se encuentra bien vascularizado.

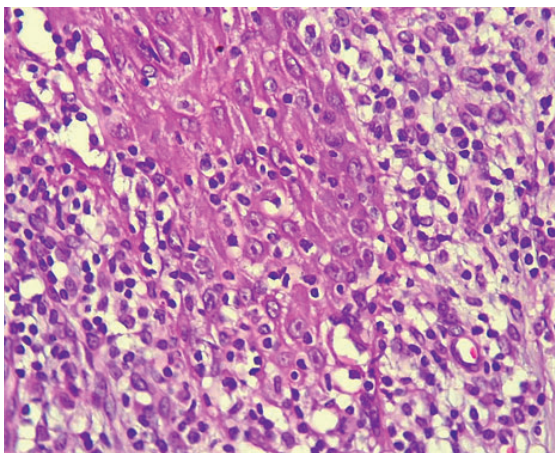


Figura 5. Degeneración hidrópica, pérdida de la membrana basal, presencia de cuerpos de Civatte e infiltrado linfocitario T abundante subepitelial.

génica por el uso del corticosteroide. La paciente fue revisada a los 20 días; se observó mejoría de 80 % de las lesiones que presentaban ulceraciones centrales. Se continuó con el manejo y control de la enfermedad, que demostraron eficacia significativa, ya que le permitieron la ingesta de alimentos y líquidos sin dolor, con lo que mejoró la calidad de vida de la paciente.

Discusión

El liquen plano bucal es una enfermedad mucocutánea crónica, de origen autoinmune. Si bien su etiología aún no ha sido esclarecida, las hipótesis patogénicas más comunes indican factores inmunológicos y genéticos, estrés emocional, alteraciones hepáticas e infección por el virus de la hepatitis C. En este padecimiento se sabe que existe hiperreactividad de los linfocitos T contra un blanco específico del mismo hospedero, que son las células basales epiteliales, generándose así degeneración hidrópica que da las características clínicas de estrías blancas y erosiones epiteliales, debido al adelgazamiento de los estratos. En la paciente se identificó la variante reticular y erosiva en los diferentes sitios anatómicos afectados. Si bien la forma reticular es la más común, la forma erosiva se puede presentar de manera concomitante.^{1,2,4,5,13,14,15,16,17}

La prevalencia en la población general se estima entre 0.2 y 4 %, dependiendo de la localización geográfica. Por mencionar algunos datos tenemos los reportados en España: la prevalencia oscila en-

tre 0.2 y 2 %, el liquen plano afecta principalmente a personas adultas entre los 30 y 70 años, con una edad media de 40 a 50 años y predomina en el sexo femenino (60 y 70 % de los casos).³ La epidemiología concuerda con la del caso que reportamos, mujer de 54 años.

La principal queja de la paciente era que al comer alimentos irritantes y grasos tenía sensación de ardor y dolor, sobre todo en los bordes laterales de la lengua, lo que no le permitía la ingesta adecuada.

Las formas reticulares o atróficas erosivas pueden afectar piel, anexos cutáneos y mucosas; frecuentemente las lesiones bucales preceden a las cutáneas y se presentan de manera intraoral. El médico dermatólogo no observó ninguna lesión en la piel de la paciente.^{18,19}

El diagnóstico debe estar fundamentado en la observación clínica y debe confirmarse con la descripción de las características histopatológicas, siguiendo criterios clínicos e histopatológicos para determinar el diagnóstico en forma concluyente; en el caso que describimos se siguieron estos lineamientos para establecer el diagnóstico de liquen plano reticular y erosivo.

En el cuadro histopatológico se puede observar hiperparaqueratosis, que se define como aumento de espesor en la capa córnea, acantosis y clavos epiteliales en dientes de sierra; la lesión más significativa es la degeneración hidrópica del estrato basal con la presencia de cuerpos de Civatte y abundante infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario T, características histopatológicas que concuerdan con los cortes microscópicos evaluados.^{6,7,8,20}

El objetivo principal del tratamiento es eliminar las úlceras, aliviar los síntomas y reducir el posible riesgo de malignización. En el protocolo terapéutico se indica la aplicación de corticosteroides de manera tópica en orobase, retinoides, inmunosupresores y antimicóticos, que concuerda con el establecido en este caso.^{9,10}

Aún existe controversia respecto al potencial de malignización del liquen plano. Se sabe que las células atacadas por los linfocitos T del mismo paciente desarrollan un complejo mecanismo molecular enfocado a detener el ciclo celular de la reparación de ADN¹⁴ o a inducir apoptosis con el fin de eliminar células dañadas en su estructura; algunos autores mencionan que estas células frecuentemente respon-

den a este ataque con aumento en las tasas de proliferación. Es posible que los mecanismos moleculares que controlan el crecimiento, la proliferación, la maduración y la apoptosis en las células epiteliales afectadas desempeñen un papel importante en el proceso de transformación maligna, sin embargo, se requiere mayor evidencia científica que correlacione unidireccionalmente la etiología y el potencial oncogénico de la enfermedad.^{11,12}

Conclusiones

En las enfermedades autoinmunes es importante establecer el diagnóstico definitivo, oportuno y certero, así como la correlación clínico-histopatológica; de esta manera se puede optar por protocolos terapéuticos con resultados aceptables. El seguimiento clínico de los pacientes se debe realizar a largo plazo, para lograr la remisión de las lesiones, control de la enfermedad y evitar futuras complicaciones.

Referencias

1. Neville BW, Dam DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral & maxillofacial pathology. EE. UU.: Saunders Elsevier; 2009.
2. Bascones-Ilundain C, González-Moles MA, Carrillo-De Albornoz A, Bascones-Martínez A. Liquen plano oral (I). Aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos. Av Odontoestomatol. 2006;22(1):11-19. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v22n1/original1.pdf>
3. Blanco-Carrión A, Gándara-Rey JM, Rodríguez-Núñez A, García-García A, Rodríguez-Núñez I. Alteraciones bioquímicas y su correlación clínica con el liquen plano oral. Medicina Oral. 2000;5(4):238-249.
4. González-Moles MA, Rodríguez-Arcilla A, Ruiz-Ávila I, Morales-García P. Liquen plano oral. RCOE. 2000;5:255-269.
5. Valeron F, Caballero M, Caballero R. Liquen plano oral. Espejo Clínico. 1999;0:6-11.
6. Bascones A, Seoane JM, Aguado A, Suárez-Quintanilla JM. Cáncer y precáncer oral. Bases clínico-quirúrgicas y moleculares. España: Ediciones Avances; 2003.
7. Hirota M, Ito T, Okudela K, Kawabe R, Yazawa T, Hayashi H, et al. Cell proliferation activity and expression of cell cycle regulatory proteins in oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 2002;31(4):204-212. DOI: 10.1034/j.1600-0714.2002.310403.x
8. White FH, Jin Y, Yang L. Quantitative cellular and nuclear volumetric alterations in epithelium from lichen planus lesions of human buccal mucosa. J Oral Pathol Med. 1994;23(5):205-208. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1994.tb01114.x
9. Carrozo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. 1999;5:196-205. DOI: 10.1111/j.1601-0825.1999.tb00301.x
10. Micó JM, Delgado E, Berini L, Cosme G. Liquen plano bucal: diagnóstico y tratamiento. Quintessence. 2001;4(4):247-256.
11. Bloor BK, Malik FR, Odell EW, Morgan PR. Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod. 1999;88(2):187-195. DOI: 10.1016/S1079-2104(99)70116-2
12. Tobón-Arroyave SI, Villegas-Acosta FA, Ruiz-Restrepo SM, Vieco-Durán M, Restrepo-Misas M, Londoño-López ML. Expression of caspase-3 and structural changes associated with apoptotic cell death of keratinocytes in oral lichen planus. Oral Dis. 2004;10(3):173-178. DOI: 10.1046/j.1601-0825.2003.00998.x
13. Dekker NP, Lozada-Nür F, Lagenaur LA, MacPhail LA, Blom CY, Regezi JA. Apoptosis-associated markers in oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 1997;26(4):170-175. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1997.tb00453.x
14. Neppelberg E, Johannessen AC, Jonsson R. Apoptosis in oral lichen planus. Eur J Oral Sci. 2001;109(5):361-364. DOI: 10.1034/j.1600-0722.2001.00081.x
15. Walsh LJ, Savage NW, Ishiit T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 1990;19(9):389-396. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1990.tb00866.x

16. Luis-Montoya P, Vega-Memije ME. Liquen plano en niños. *Dermatol Rev Mex.* 2013;57:178-184.
17. Luis-Montoya P, Cortés-Franco R, Vega-Memije ME. Liquen plano e infección por virus de hepatitis C. ¿Existe una asociación? *Gac Med Mex.* 2005;141(1):23-25. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000100004
18. Cerero-Lapiedra R, García-Núñez JA, García-Pola MJ. Liquen plano oral. *RCOE.* 1997;2:643-660.
19. Valente G, Pagano M, Carrozzo M, Carbone M, Bobba V, Palestra G, et al. Sequential immunohistochemical p53 expression in biopses of oral lichen planus undergoing malignant evolution. *J Oral Pathol Med.* 2001;30(3):135-140. DOI: 10.1034/j.1600-0714.2001.300302.x
20. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour G. Intraepithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(1):23-27. DOI: 10.1046/j.0904-2512.2001.10063.x

Chlorhexidine anaphylaxis in a perioperative context: diagnosis and management

Anafilaxia por clorhexidina en un contexto perioperatorio: diagnóstico y manejo

Ana Calle,¹ Liliana Guevara-Saldaña,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

Background: During surgery, the patient is exposed to multiple medications and molecules that can be associated with the development hypersensitivity, which makes it difficult to detect the causative agent of a perioperative reaction and makes it necessary to perform allergy tests.

Case report: 53-year-old man who after a right knee arthroscopy was administered intravenous ketorolac; at 12 minutes, a pruriginous rash appeared on the chest, abdomen and limbs; infusion of the drug was immediately stopped and 100 mg intravenous hydrocortisone were administered. At 15 minutes, the patient experienced bilateral angioedema of the eyelids and a sensation of breathlessness, and oxygen was therefore administered, as well as 2 mg intravenous clemastine, 5 mg intravenous ranitidine and 20 µg subcutaneous adrenaline. Epidermal tests with 0.5 % chlorhexidine and serum chlorhexidine-specific immunoglobulin E (IgE) were performed, both with positive results. The patient recovered without complications; at discharge, he was prescribed intramuscular etofenamate.

Conclusion: Perioperative anaphylaxis is a rare, but potentially fatal event. Proper identification of the drug or substance responsible for the reaction by using allergy tests decreases unnecessary pharmacological restrictions and avoids re-exposure.

Keywords: Chlorhexidine; Anaphylaxis; Perioperative care

Este artículo debe citarse como: Calle A, Guevara-Saldaña L, Cardona R. Anafilaxia por clorhexidina en un contexto perioperatorio: diagnóstico y manejo. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):431-436

ORCID

Ana Calle, 0000-0003-1126-0628; Liliana Guevara-Saldaña, 0000-0002-9558-3952;

Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

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

Correspondencia: Ricardo Cardona. gacesiger@gmail.com

Recibido: 2018-01-16

Aceptado: 2018-04-24

DOI: 10.29262/ram.v65i4.347



Resumen

Antecedentes: Durante una cirugía, el paciente está expuesto a múltiples medicamentos y moléculas que pueden asociarse con el desarrollo de hipersensibilidad, lo que dificulta la detección del agente causal de la reacción perioperatoria y hace necesaria la realización de pruebas guiadas por alergología.

Reporte de caso: Hombre de 53 años quien posterior a una artroscopia de rodilla derecha se le administró ketorolaco endovenoso; a los 12 minutos se inició brote cutáneo pruriginoso en tórax, abdomen y extremidades; de inmediato se suspendió la infusión del medicamento y se administraron 100 mg de hidrocortisona intravenosa. A los 15 minutos presentó angioedema bilateral de párpados y sensación de disnea, por lo cual se aplicó oxígeno, 2 mg de clemastina intravenosa, 50 mg de ranitidina intravenosa y 20 µg de adrenalina subcutánea. Se realizó prueba epidérmica con clorhexidina a 0.5 % e inmunoglobulina E sérica específica para clorhexidina, ambas con resultados positivos. El paciente se recuperó sin complicaciones; al egreso se le prescribió etofenamato intramuscular.

Conclusión: La anafilaxia perioperatoria es rara, pero potencialmente fatal. La identificación apropiada del medicamento o sustancia responsable de la reacción por medio de pruebas alérgicas disminuye las restricciones farmacológicas innecesarias y evita la reexposición.

Palabras clave: Clorhexidina; Anafilaxia; Cuidados perioperatorio

Abreviaturas y siglas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo
COX, ciclooxigenasa

IgE, inmunoglobulina E

Antecedentes

Durante una cirugía, el paciente está expuesto a múltiples medicamentos y moléculas como el látex, medios de contraste y tintes, entre otros, que pueden asociarse con el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad como la anafilaxia en pacientes genéticamente susceptibles, lo que dificulta la detección del agente causal de la reacción perioperatoria. Además, debido a los efectos propios de los medicamentos anestésicos, algunos signos y síntomas pueden estar ausentes o ser difíciles de identificar. La anafilaxia perioperatoria se considera un reto diagnóstico que puede traducirse en retrasos en el tratamiento agudo y aumento de la mortalidad.

Reporte de caso

Hombre de 53 años, quien fue sometido a artroscopia de rodilla derecha bajo anestesia general; durante el periodo de recuperación se le administró ketorolaco endovenoso. En la historia clínica se registró que a los 12 minutos el paciente inició con brote cutáneo

pruriginoso en tórax, abdomen y extremidades, por lo que de inmediato se suspendió la infusión del medicamento y se inició tratamiento con 100 mg de hidrocortisona intravenosa. A los 15 minutos se presentó angioedema bilateral de párpados y sensación de disnea, por lo cual se proporcionó oxígeno, 2 mg de clemastina intravenosa, 50 mg de ranitidina intravenosa y 20 µg de adrenalina subcutánea; al diluirla se administró una dosis total de 10 µg subcutáneos. El paciente se recuperó sin complicaciones, no requirió hospitalización y al egreso se le prescribió etofenamato intramuscular.

El paciente fue valorado en la unidad de alergología clínica, donde al indagar sobre antecedentes de reacciones con medicamentos se informó que había tolerado diferentes grupos de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sin reacciones, además comentó que previamente había utilizado clorhexidina tópica para infección ungueal; presentó lesiones urticariformes generalizadas pruriginosas a los minutos de la aplicación local del antiséptico.

Se realizó prueba epidérmica con clorhexidina a 0.5 %: a los 15 minutos se formó habón de 11 mm, con histamina como control positivo de 8 mm (figura 1); la inmunoglobulina E (IgE) sérica específica para clorhexidina fue de 1.38 kU/L (clase 2 por ImmunoCap).

Discusión

La clorhexidina se introdujo en el mercado en 1954, actualmente está disponible en concentraciones de 0.05 a 4 %. Es un antiséptico y desinfectante tópico ampliamente utilizado en el escenario médico y quirúrgico debido a que su efectividad para prevenir las infecciones del sitio quirúrgico es mayor comparada con los productos yodados, como se ha demostrado en varios estudios.^{1,2}

La clorhexidina pertenece a la familia de las biguanidas, tiene una estructura simétrica con dos cadenas de cloroguanidas, que se comportan como dos epítopos idénticos (figura 2), estas se unen directamente a la IgE, lo que resulta en la activación sistémica de los mastocitos con posterior liberación de mediadores proinflamatorios. No induce la liberación directa de histamina por el mastocito ni tampoco activa el complemento.^{1,2}

Las reacciones alérgicas van desde la urticaria hasta la anafilaxia, esta última se ha reportado con la aplicación tópica (cutánea, oftálmica, uretral) y



Figura 1. Prueba de punción cutánea positiva para clorhexidina a 0.5 %.

como cubrimiento de los catéteres venosos centrales. Ocurre con mayor frecuencia en hombres y con una edad media de presentación a los 58 años, estos pacientes rara vez tienen antecedentes de atopia, a diferencia de los pacientes con hipersensibilidad al látex. Las pruebas cutáneas con clorhexidina son predictivas de sensibilidad alérgica a la clorhexidina y se correlaciona con la IgE sérica específica.^{1,2}

La incidencia de las reacciones anafilácticas durante la anestesia varía entre países, en un rango de un caso por cada 10 000 a 20 000 procedimientos. Puede ocurrir en cualquier momento durante la anestesia y progresar de forma lenta o rápida y en diversos grados de severidad. La ruta de administración y la naturaleza del alérgeno afectan el curso clínico de la reacción; 90 % de las cuales ocurre durante la inducción de la anestesia ya que los medicamentos que con mayor frecuencia se relacionan son los relajantes neuromusculares que se administran durante este periodo. Las reacciones pueden ocurrir durante el intraoperatorio y el periodo de recuperación con exposición tópica al látex o desinfectantes, aunque las reacciones con estos agentes tienden a tener un inicio más tardío.^{3,4,5,6}

La triptasa es una serinproteasa contenida en los gránulos secretorios del mastocito, casi ausente en otras células, por lo cual se usa como marcador de la activación sistémica de los mastocitos. Tiene una vida media de 120 minutos y los niveles retornan a los basales en 24 horas; en la anafilaxia, los niveles de triptasa sérica aumentan entre los 15 y 30 minutos del inicio de los síntomas y alcanza su pico máximo de los 60 a 120 minutos, retornado a los valores basales entre las 12 y 24 horas. Durante la anafilaxia se recomienda la evaluación de la triptasa en tres momentos: de los 15 a 30 minutos del inicio de los síntomas, una a dos horas del inicio del evento y luego a las 24 horas, lo cual aumenta la sensibilidad de la prueba y permite realizar diagnóstico diferencial con otras enfermedades como la mastocitosis sistémica, que se caracteriza por presentar niveles persistentemente elevados de triptasa.^{5,6,7}

La anafilaxia es una emergencia médica que amenaza la vida y requiere una intervención rápida y oportuna. La primera línea de tratamiento es la adrenalina, la cual tiene efectos cronotrópicos e inotrópicos (aumentan la tasa y fuerza de las contracciones cardíacas), induce broncodilatación y disminuye la liberación de mediadores proinflamatorios,

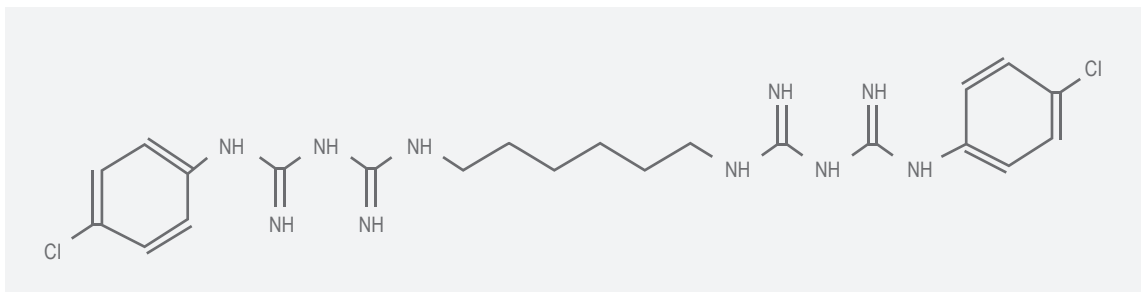


Figura 2. Estructura química de clorhexidina.

con el objetivo de prevenir y mejorar el edema de la vía aérea, la hipotensión y el choque.^{4,7,8,9,10} Debe ser administrada por vía intramuscular en el tercio medio de la cara anterolateral del muslo o por vía intravenosa (figura 3). Se debe evitar la administración subcutánea, ya que el efecto vasoconstrictor en el tejido subcutáneo retrasa su absorción y el inicio de acción. Idealmente se debe evitar diluciones, ya que derivan en errores en la dosis administrada.^{3,4,7,8,9}

De forma concomitante se recomienda remover el desencadenante de la reacción, controlar la vía

aérea, administrar líquidos endovenosos y el tratamiento de segunda línea, que incluye antihistamínicos, glucocorticoides, agonistas beta2-adrenérgicos y soporte vasopresor en caso de ser necesario. Ninguna de estas medidas reemplaza la administración temprana de adrenalina.

Los AINE comparten un mecanismo farmacológico común mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) 1, algunos se consideran inhibidores selectivos o preferenciales según el grado de inhibición de la COX-1, la cual lleva a

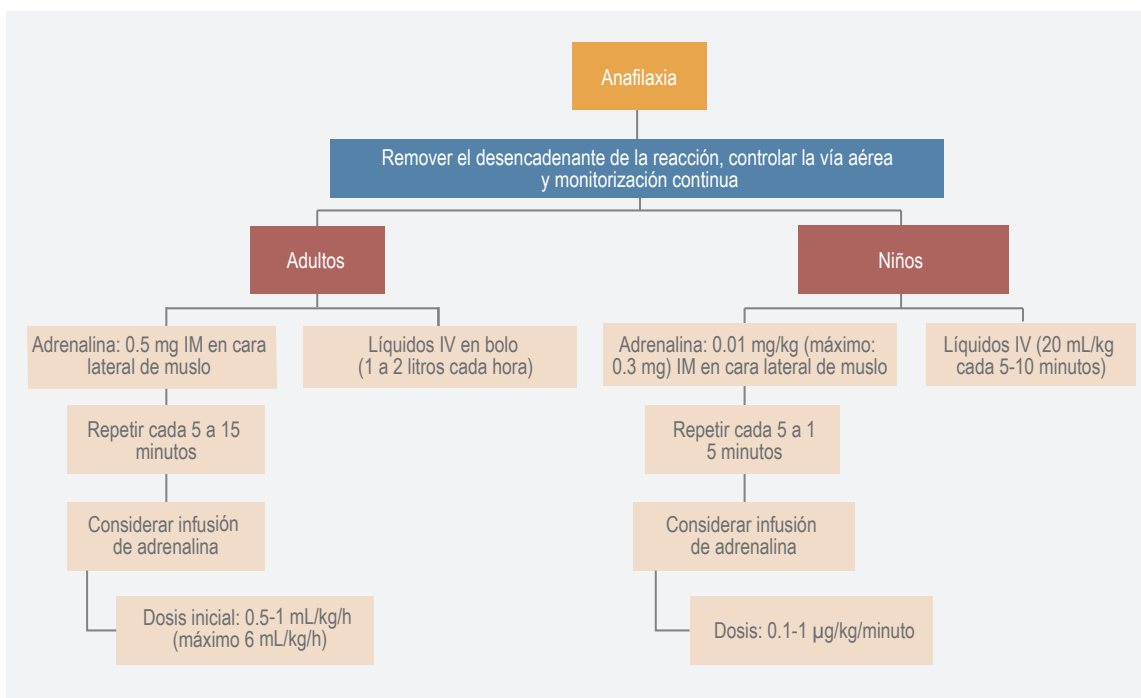


Figura 3. Tratamiento de la anafilaxia según la severidad de la reacción perianestésica.

IM = intramuscular, IV = intravenoso.

metabolismo alterado del ácido araquidónico y disminución de la producción de prostaglandinas y tromboxanos, lo que activa la vía de la lipooxigenasa, permitiendo un viraje hacia la producción de cisteinil leucotrienos. En general, los AINE que inhiben la COX-1 tienen reactividad cruzada con ácido acetilsalicílico. La mayoría de las reacciones no son mediadas por inmunoglobulina (Ig) E y se deben a la alteración en el metabolismo del fármaco secundarias a la inhibición de la COX-1. La anafilaxia IgE mediada es más rara y en general ocurre a un único AINE.¹¹

Conclusiones

La anafilaxia perioperatoria es un evento raro, pero potencialmente fatal, que requiere alta sospecha clínica debido a que los signos y síntomas pueden ser difíciles de identificar en pacientes bajo los efectos de fármacos anestésicos. Debido a que diferentes medicamentos pueden estar asociados con la reacción, es importante conocer la sustancia implicada para garantizar una alternativa terapéutica segura y la evitación, ya que la reexposición podría ser mortal.

Una historia clínica completa preoperatoria con el registro de antecedentes de reacciones adversas a medicamentos permite evitar sustancias que pueden poner en riesgo la vida del paciente, además, es importante el registro de los síntomas y signos que presenta el paciente durante el episodio

de anafilaxia con la temporalidad de los medicamentos administrados o sustancias a las que ha sido expuesto, para lo cual resulta de utilidad el registro anestésico.

La identificación temprana de la anafilaxia permite el empleo de adrenalina, que no debe ser reemplazada por otro medicamento y se debe administrar a la dosis adecuada y por las rutas establecidas, para evitar complicaciones posteriores. Cuando se considere un posible medicamento sospechoso se debe recomendar evitarlo, al igual que las moléculas estructuralmente similares que puedan tener reactividad cruzada, hasta que se realicen los estudios alérgicos y se determine la causalidad para ofrecer alternativas terapéuticas.

La clorhexidina se comporta como un alérgeno capaz de desencadenar una reacción inmunológica mediada por IgE específica. Es posible que exista un subregistro de este medicamento como un factor etiológico de anafilaxia perioperatoria ya que es poco sospechado y, por ende, puede que no se realice una búsqueda activa del mismo. Una vez efectuado el diagnóstico se enfatiza en evitar la clorhexidina y otras moléculas similares con las que podría existir reactividad cruzada.

Finalmente, la toma de muestras para detección de triptasa en los tiempos previamente establecidos debe ser el principal objetivo del personal que atiende la emergencia, ya que permite establecer de forma segura el diagnóstico de anafilaxia.

Referencias

1. Odedra KM, Farooque S. Chlorhexidine: an unrecognised cause of anaphylaxis. *Postgrad Med J*. 2014;90(1070):709-714. DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-132291.
2. Calogiuri GF, Trautmann A, Nettis E, Ferrannini A, Vacca A. Chlorhexidine hypersensitivity: a critical and updated review. *J Allergy Ther*. 2013;4(4):1-7. Disponible en: <https://www.omicsonline.org/chlorhexidine-hypersensitivity-a-critical-and-updated-review-2155-6121.1000141.php?aid=15433>
3. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, Takazawa T, Platt PR, Guttormsen AB, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Medicale*. 2016;45(9):758-767. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.02.024
4. Dhami S, Sheikh A. Anaphylaxis: epidemiology, aetiology and relevance for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(9):889-895. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1334552
5. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunology Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):525-546. DOI: 10.1016/j.iac.2014.03.004
6. Michalska-Krzanowska G. Anaphylactic reactions during anaesthesia and the perioperative period. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2012;44(2):104-111. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/anaesthesiology_intensivetherapy/article/view/19363/15432

7. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):442-453. DOI: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue6/2.pdf>
8. Simons FE, Sampson HA. anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1125-1131. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.09.014
9. Lee SE. Management of anaphylaxis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(6):1175-1184. DOI: 10.1016/j.otc.2017.08.013
10. Villalba M, Pómez A. Tratado alergología clínica. España: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica; 2007.
11. Walters KM, Woessner KM. An overview of nonsteroidal antiinflammatory drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(4):625-641. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.001

***Mycoplasma pneumoniae*-induced atypical Steven-Johnson syndrome: a diagnostic challenge**

Síndrome de Steven-Johnson atípico inducido por *Mycoplasma pneumoniae*: un reto diagnóstico

Daniel Espinoza-Camacho,¹ Olga Patricia Monge-Ortega,² Giovanni Sedó-Mejía²

Abstract

Background: Atypical Steven-Johnson syndrome is a rare disease that can be caused by *Mycoplasma pneumoniae*; it is characterized by respiratory symptoms, mucosal lesions of variable severity and constitutional symptoms, in the absence of cutaneous involvement.

Case report: We present the case of a 35-old-man who developed mucositis in the conjunctiva, oral cavity and genitalia after the onset of respiratory symptoms. *Mycoplasma pneumoniae* infection was confirmed, and treatment with antibiotic and steroids was therefore started, whereby clinical manifestations subsided.

Conclusions: *Mycoplasma pneumoniae*-induced atypical Steven-Johnson syndrome diagnosis can be challenging. The differential diagnosis of fever and oral, genital and conjunctival mucositis associated with respiratory symptoms should include infection with this bacteria in order to provide accurate and timely treatment.

Keywords: Steven-Johnson syndrome; *Mycoplasma pneumoniae*; Mucositis

Este artículo debe citarse como: Espinoza-Camacho D, Monge-Ortega OP, Sedó-Mejía G. Síndrome de Steven-Johnson atípico inducido por *Mycoplasma pneumoniae*: un reto diagnóstico. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):437-441

ORCID

Daniel Espinoza-Camacho, 0000-0002-4953-3137; Olga Patricia Monge-Ortega, 0000-0002-6195-417X; Giovanni Sedó-Mejía, 0000-0002-1535-3605

¹Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

²Hospital San Juan de Dios, Servicio de Alergología, San José, Costa Rica

Correspondencia: Giovanni Sedó-Mejía. giosedo1@gmail.com

Recibido: 2018-02-20

Aceptado: 2018-07-11

DOI: 10.29262/ram.v65i4.357



Resumen

Antecedentes: El síndrome de Steven-Johnson atípico es una enfermedad poco común que puede ser causada por *Mycoplasma pneumoniae*; se caracteriza por síntomas respiratorios, lesiones en mucosas de gravedad variable y síntomas constitucionales, en ausencia de compromiso cutáneo.

Reporte de caso: Hombre de 35 años quien desarrolló mucositis en conjuntiva, cavidad oral y genitales después de la presentación de síntomas respiratorios. Se confirmó la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, por lo que se inició tratamiento con antibiótico y esteroides, con lo cuales remitieron las manifestaciones clínicas.

Conclusiones: El diagnóstico de síndrome de Steven-Johnson atípico inducido por *Mycoplasma pneumoniae* puede ser difícil. El diagnóstico diferencial de fiebre y mucositis oral, genital y conjuntival asociadas con síntomas respiratorios debe incluir infección por esta bacteria, con el fin de brindar un tratamiento certero y oportuno.

Palabras clave: Síndrome de Steven-Johnson; *Mycoplasma pneumoniae*; Mucositis

Abreviaturas y siglas

IgG, inmunoglobulina G

IgM, inmunoglobulina M

MP, *Mycoplasma pneumoniae*

PCR, reacción en cadena de polimerasa

PCR, proteína C reactiva

SJJA, síndrome de Steven-Johnson atípico

SSJ, síndrome de Steven-Johnson

VES, velocidad de eritrosedimentación

Antecedentes

El síndrome de Steven-Johnson atípico (SSJA) se ha descrito como un enanema con compromiso de al menos dos áreas (mucosa oral, conjuntival, genital o gastrointestinal), asociado con fiebre pero sin compromiso de piel. Entre las causas asociadas con SSJA se encuentran medicamentos (penicilinas, tetraciclinas y antiinflamatorios no esteroideos, entre otros.), virus (de Epstein-Barr y herpes) y bacterias como *Mycoplasma pneumoniae* (MP). Se han descrito casos de SSJA relacionados con MP en Norteamérica, Europa, Asia y Latinoamérica.^{1,2,3,4} Los casos de SSJA causados por MP se han observado predominantemente en hombres adultos entre los 18 y 38 años.⁵

Reporte de caso

Paciente de 35 años, sin antecedentes personales patológicos conocidos y sin antecedente de consumo de medicamentos crónicos ni productos homeopáticos. Consultó por tos seca, cefalea universal y sensación febril no cuantificada de dos semanas de evolución.

Había sido atendido en un centro de segundo nivel de atención, donde se documentó enanema faríngeo y se le administró tratamiento con acetaminofén y clorfenamina oral, sin mejoría clínica. El día anterior a la hospitalización presentó lesiones ampollas (serosanguinolentas) en cavidad oral, disfagia, dificultad para la apertura bucal e inyección conjuntival bilateral. No se documentó compromiso de piel, mucosa genital o perianal en ese momento. Los análisis indicaron 9300 leucocitos/mm³, con 7090 neutrófilos/mm³ y 38.11 mg/dL y una velocidad de eritrosedimentación (VES) de 58 mm/hora. El examen general de orina, las pruebas de función renal y hepáticas resultaron normales. Debido a lo anterior se le administró 1 g/día de metilprednisolona intravenosa por tres días, para continuar al término del tercer día con 25 mg/día de prednisona y ajuste de la dosis.

Adicionalmente se le administraron 10 mg de clorfenamina intravenosa cada ocho horas y solución mucosítica (mezcla de hidróxido de aluminio, lidocaína a 2 % y difenhidramina) en enjuagues cada

seis horas. Al tercer día de tratamiento, el paciente no mostraba mejoría. En la radiografía de tórax se observó infiltrado intersticial basal derecho, por lo que se prescribió tratamiento para neumonía, con cobertura antibiótica con cefotaxima. Al quinto día de hospitalización, el paciente continuaba con dificultad para la apertura bucal, edema y eritema en boca, con ampollas en ambos labios (figura 1) y sin lesiones cutáneas. Al décimo día, el paciente presentó eritema, edema y lesiones erosivas fibrinoides blanquecinas en el glande, con cultivo negativo para bacterias.

Se decidió aumentar la prednisona a 50 mg/día vía oral y se completaron siete días con cefotaxima. Se realizó endoscopia nasofaríngea, demostrándose mucositis amplia de cavidad oral, con extensión a faringe y laringe, sin compromiso de mucosa nasal (figura 2). Además, se tomó biopsia de la mucosa del labio inferior y glándula salival, en la que se registró mucosa ulcerada sin epitelio valorable, con sialoadenitis crónica.

Se realizaron estudios serológicos (inmunoglobulina G [IgG]) para citomegalovirus, IgM para virus de Epstein-Barr IgG y virus herpes I y II (IgM), cuyos resultados fueron no reactivos. Además, se realizó IgM para MP (el día 22 de haber iniciado con síntomas), la cual resultó negativa. El diagnóstico molecular de infecciones respiratorias en esputo (Biofire™ FilmArray™, Biofire Diagnostic, Salt Lake City, Utah, Estados Unidos) resultó positivo para

MP. Con base en este hallazgo se comenzó tratamiento con 500 mg de claritromicina oral cada 12 horas; a los cinco días, el paciente presentó mejoría del estado general, disminución del tamaño de las lesiones en glande y cavidad oral y reducción en el valor de la PCR a 5.94 mg/dL. Debido a lo anterior, fue egresado con la prescripción de completar 14 días con la claritromicina y 50 mg/día de prednisona oral (con un descenso gradual hasta suspender). A las dos semanas del egreso, 90 % de las lesiones en mucosas había desaparecido. El cuadro tuvo resolución completa a las catorce semanas. Como dato epidemiológico relevante, una semana después del egreso del paciente, su hermano presentó neumonía adquirida en la comunidad con PCR en esputo positiva para MP.

Discusión

El síndrome de Steven-Johnson (SSJ) es una entidad poco frecuente pero severa, caracterizado por rash y compromiso mucocutáneo. Se ha descrito que el MP puede inducir la variante clásica (con rash) y la atípica (sin rash), en ambos casos la mortalidad reportada es menor a 3 %, a diferencia del SSJ inducido por fármacos, en la cual es de aproximadamente 10 % en los adultos.⁴ Para el SSJ atípico inducido por MP también se han descrito varias nomenclaturas como SSJ sin lesiones en piel, SSJ incompleto y síndrome de Fuchs, quien lo describió por primera vez en Alemania hace aproximadamente 150 años.⁵



Figura 1. Edema, eritema y escaras en labios, además de placas blanquecinas en mucosa oral.



Figura 2. Placas blanquecinas en mucosa de hipofaringe, con edema circundante a nivel de ambos senos piriformes y vallecúlas.

Cuadro 1. Parámetros clínicos, microbiológicos y radiológicos descritos en la literatura, sugestivos en conjunto de diagnóstico de SSJA inducido por MP

Parámetros clínicos	Estado	Parámetros microbiológicos	
Fiebre	P	Leucocitos en sangre /mm ³	9300
Antecedentes mórbidos	A	Proteína C reactiva (mg/dL)	38.11
Ingestión previa de fármacos	A	Velocidad de eritrosedimentación (mm/hora)	58
Mucositis conjuntival, orofaríngea y genital	P	Virus herpes simple tipos I y II (IgM), citomegalovirus (IgM) y virus Epstein-Barr (IgG)	Negativos
Parámetro radiológico		IgM para MP	Negativo
Infiltrado evidente en radiografía de tórax	P	IgG para MP	NR
		PCR para MP en esputo	Positiva

SSJA = síndrome de Steven-Johnson atípico, MP = *Mycoplasma pneumoniae*, IgM = inmunoglobulina M, IgG = inmunoglobulina G, PCR = proteína C reactiva, P = presente, A = ausente, NR = no se realizó

En la reciente revisión de Vujic *et al.*, quienes recopilaron 13 casos con SSJA inducido por MP, se describe que todos los pacientes presentaron pródrómo de tos, malestar y fiebre aproximadamente una semana antes de la aparición de la mucositis; alrededor de 60 % presentó compromiso genital, hallazgos compatibles con neumonía en la radiografía y elevación de marcadores inflamatorios. El método diagnóstico en todos fue serológico.⁶ En nuestro paciente, las pruebas serológicas de IgM para MP resultaron negativas, lo que puede explicarse por haber sido tomadas aproximadamente a las tres semanas de iniciados los síntomas, momento en el cual las concentraciones de IgM ya estarían disminuidas, a diferencia de las de IgG, que si se hubiesen medido probablemente habrían resultado elevadas.⁵ Otra posible explicación para los bajos títulos de IgM consiste en que los niveles elevados de la misma son significativas en niños, quienes tienen menor probabilidad de infecciones previas por MP, en contraste con los adultos que pueden mostrar una respuesta inmunológica predominantemente con IgG debido a exposición previa.⁷

En cuanto al diagnóstico de MP en secreciones respiratorias mediante el panel Biofire™ FilmArray™, en la mayoría de los estudios se describe una sensibilidad que oscila entre 50 y 100 % y una especificidad cercana a 100 %, información con la cual, asociada con la clínica y respuesta al tratamiento, se estableció el diagnóstico de SSJA inducido por MP en el paciente que se refirió (cuadro 1).

En la revisión de casos publicada por Meyer *et al.* se describe una variable del SSJA inducido por MP

con lesiones mínimas en piel en regiones como escroto, periungueales y en miembros, sin embargo, no se establece una clara extensión para diferenciarlo del SSJ clásico inducido por MP.⁹ Si bien no hay guías basadas en evidencia para tratar la mucositis inducida por MP, la antibioticoterapia empírica se ha empleado como primera línea terapéutica. Se ha descrito que el uso de esteroides y gammaglobulina puede ser de utilidad para casos más graves, aunque esto carece de evidencia.⁴ Es importante el tratamiento de soporte como la analgesia, el cuidado de las mucosas y la hidratación adecuada.

El diagnóstico de casos como este puede ser difícil debido al poco reconocimiento de dicha patología, los diagnósticos diferenciales que el clínico debe tomar en cuenta ante este escenario y la diversidad y heterogeneidad de aparición de los síntomas. Por lo anterior y por la elevada morbilidad que puede ocasionar esta patología, es importante que los clínicos la tengan presente. Osler *et al.*, con base en su revisión de casos, sugieren sospechar SSJ asociado con MP en casos de hallazgos radiográficos de neumonía precedidos por síntomas respiratorios, manifestaciones mínimas en piel y VES elevada.¹⁰

En conclusión, la infección por MP debe ser considerada en el diagnóstico diferencial etiológico del síndrome de Steven-Johnson en cualquiera de sus variantes, sobre todo en pacientes con fiebre y mucositis oral, genital y conjuntival y síntomas respiratorios. La correcta identificación de SSJA asociado con infección por MP permite ofrecer un tratamiento certero y oportuno para prevenir complicaciones.

Referencias

1. Ravin KA, Rappaport LD, Zuckerbraun NS, Wadowsky RM, Wald ER, Michaels MM. Mycoplasma pneumoniae and atypical Stevens-Johnson syndrome: a case series. *Pediatrics*. 2007;119(4):e1002-e1005. DOI: 10.1542/peds.2006-2401
2. Martínez-Pérez M, Imbernón-Moya A, Lobato-Berezo A, Churruca-Grijelmo M. Exantema mucocutáneo inducido por Mycoplasma pneumoniae: ¿un nuevo síndrome separado del eritema multiforme? Un nuevo caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(7):e47-e51. DOI: 10.1016/j.ad.2015.09.023
3. Kurata M, Kano Y, Sato Y, Hirahara K, Shiohara T. Synergistic effects of Mycoplasma pneumoniae infection and drug reaction on the development of atypical Stevens-Johnson syndrome in adults. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):111-113. DOI: 10.2340/00015555-2180
4. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):239-245. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.06.026
5. Villarroel J, Bustamante MC, Denegri M, Pérez L. Manifestaciones mucocutáneas de la infección por Mycoplasma pneumoniae: presentación de cuatro casos. *Rev Chil Infectol*. 2009;26(5):457-463. DOI: 10.4067/S0716-10182009000600012
6. Vujic I, Shroff A, Grzelka M, Posch C, Monshi B, Sanlorenzo M, et al. Mycoplasma pneumoniae-associated mucositis: case report and systematic review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):595-598. DOI: 10.1111/jdv.12392
7. Terraneo L, Lava SA, Camozzi P, Zraggen L, Simonetti GD, Bianchetti MG, et al. Unusual eruptions associated with Mycoplasma pneumoniae respiratory infections: review of the literature. *Dermatology*. 2015;231(2):152-157. DOI: 10.1159/000430809
8. Babady NE. The FilmArray® respiratory panel: an automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(8):779-788. DOI: 10.1586/14737159.2013.848794
9. Meyer-Sauteur PM, Goetschel P, Lautenschlager S. Mycoplasma pneumoniae and mucositis: part of the Stevens-Johnson syndrome spectrum. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10:740-746. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2012.07951.x
10. Olson D, Watkins LK, Demirjian A, Lin X, Robinson CC, Pretty K, et al. Outbreak of Mycoplasma pneumoniae-associated Stevens-Johnson syndrome. *Pediatrics*. 2015;136(2):e387-e394. DOI: 10.1542/peds.2015-0278

Severe and rare adverse reaction to hydrochlorothiazide

Reacción grave e infrecuente con hidroclorotiazida

Beatriz Núñez-Acevedo,¹ Javier Domínguez-Ortega,² Beatriz Rodríguez-Jiménez,³
Cristina Kindelan-Recarte,³ Manuel Arturo Pérez-Fernández⁴

Abstract

Background: The immune mechanism involved in the reaction to hydrochlorothiazide, which is widely used to control hypertension, is unknown. The short latency period between the take of the drug and the onset of symptoms suggests immediate hypersensitivity.

Case report: 63-year-old woman with arterial hypertension who, on three occasions, experienced nausea, vomiting, general malaise, shivering, arthralgias, dysthermic sensation, back pain of mechanical characteristics and mild non-productive cough, as well as fever and chest tightness with increased dyspnea and desaturation of up to 88 %, after taking hydrochlorothiazide.

Conclusions: Clinical presentation in the patient was similar to a septic shock, which is a rare allergic reaction. The diagnosis has to be clinical. This type of reaction might be due to type III hypersensitivity owing to the formation of immune complexes. Avoiding of the culprit drug is key to a good evolution.

Keywords: Hydrochlorothiazide; Thiazide diuretics; Septic shock

Este artículo debe citarse como: Núñez-Acevedo B, Domínguez-Ortega J, Rodríguez-Jiménez B, Kindelan-Recarte C, Pérez-Fernández MA. Reacción grave e infrecuente con hidroclorotiazida. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):442-445

ORCID

Beatriz Núñez-Acevedo, 0000-0003-3876-763X; Javier Domínguez-Ortega, 0000-0002-5397-2327;
Beatriz Rodríguez-Jiménez, 0000-0003-1911-2419; Cristina Kindelan-Recarte, 0000-0001-9778-4574;
Manuel Arturo Pérez-Fernández, 0000-0002-8660-159X

¹Hospital Universitario Infanta Sofía, Departamento de Alergia, Madrid, España

²Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Sanitaria, Departamento de Alergia, Madrid, España

³Hospital Universitario de Getafe, Servicio de Alergia, Madrid, España

⁴Hospital La Milagrosa, Servicio de Medicina Interna, Madrid, España

Correspondencia: Beatriz Núñez-Acevedo.
bnunezacevedo@yahoo.es

Recibido: 2018-02-28

Aceptado: 2018-07-11

DOI: 10.29262/ram.v65i4.363



Resumen

Antecedentes: Se desconoce el mecanismo inmunológico implicado en la reacción a la hidroclorotiazida, de amplio uso para el control de la hipertensión arterial. El corto periodo de latencia entre la toma del fármaco y la aparición de síntomas sugiere hipersensibilidad inmediata.

Reporte de caso: Mujer de 63 años con hipertensión arterial quien en tres ocasiones presentó náuseas, vómitos, malestar general, tiritona, artralgias, sensación distérmica, dolor lumbar de características mecánicas y tos escasa no productiva, así como fiebre y opresión torácica con incremento de la disnea y desaturación hasta de 88 %, tras la toma de hidroclorotiazida.

Conclusiones: La presentación clínica en la paciente fue similar a choque séptico, reacción alérgica rara cuyo diagnóstico es clínico. Este tipo de reacción podría deberse a hipersensibilidad tipo III debido a la formación de inmunocomplejos. Evitar el fármaco implicado es clave para la buena evolución.

Palabras clave: Hidroclorotiazida; Diuréticos tiazídicos; Choque séptico

Antecedentes

Los diuréticos tiazídicos son derivados sulfamídicos no antimicrobianos ampliamente utilizados en la práctica clínica habitual. Las mayoría de las reacciones de hipersensibilidad son producidas por un mecanismo de hipersensibilidad celular que da lugar sobre todo a exantemas maculopapulares¹ o reacciones de fotosensibilidad;² las reacciones mediadas por IgE son menos habituales. Otras reacciones cutáneas menos frecuentes son la pustulosis exantemática aguda generalizada³ y la dermatosis liquenoide bullosa.⁴ También se han descrito casos de edema agudo de pulmón,^{5,6,7} sin que los mecanismos fisiopatológicos estén bien definidos.

Reporte de caso

Mujer de 63 años con hipertensión arterial tratada con verapamilo y clortalidona, así como síndrome de apnea-hipopnea del sueño, en tratamiento domiciliario con presión positiva continua en las vías respiratorias. Acudió al servicio de urgencias por náuseas, vómitos, malestar general, tiritona, artralgias, sensación distérmica, dolor lumbar de características mecánicas y tos escasa no productiva.

A su llegada tenía fiebre de 39.2° y durante su estancia en urgencias presentó opresión torácica con incremento de la disnea y desaturación hasta de 88 %. En el hemograma se identificó leucopenia

(3100/mL) y en la gasometría arterial se registraron datos de insuficiencia respiratoria. Se realizó angiografía axial computarizada de arterias pulmonares, sin evidencia de tromboembolia pulmonar aguda ni crónica, ni alteraciones en parénquima pulmonar y con pequeño derrame cistural derecho.

La paciente fue hospitalizada. Debido a discreta elevación de los marcadores de daño miocárdico y cambios electrocardiográficos fue valorada cardiológicamente. No se identificó patología aguda, por lo que se indicó vigilancia y seriación de electrocardiograma y de marcadores de daño miocárdico. Además, la paciente no presentaba factores de riesgo para endocarditis. Por sospecha de bacteriemia se inició tratamiento con levofloxacino y ceftriaxona. Durante su ingreso presentaba alteración leve y transitoria de la función renal y la coagulación; los valores del hemograma se normalizaron, así como la función respiratoria. Se observó mejoría clínica clara y progresiva. Los hallazgos electrocardiográficos se normalizaron en horas.

A los estudios realizados en el servicio de urgencias se añadió ecografía de abdomen, tomografía axial computarizada de abdomen, ecocardiograma transtorácico y gammagrafía ósea, sin que se identificaran alteraciones de interés y el despistaje de focos de la bacteriemia fue negativo. Al alta, nueve días después, se indicó verapamilo de nuevo como

único tratamiento para la hipertensión arterial. El único antecedente de interés previo al episodio que aquí se describe destacó la toma pocas horas antes de losartán/hidroclorotiazida, que esa misma mañana había sido prescrito por mal control tensional y cuya administración no fue necesaria durante el ingreso.

Quince días después del alta y sin síntomas, de nuevo por mal control tensional a la paciente se le indicó amiloride/hidroclorotiazida; de forma inmediata, aproximadamente a los 30 minutos de la toma presentó fiebre de 38.8°, vómitos, diarrea, malestar general, temblor, visión borrosa y cefalea frontal. En el servicio de urgencias se registró leucopenia (2480/mL); con la radiografía de tórax no se observaron alteraciones. Ingresó al servicio de medicina interna sin tratamiento antibiótico, en espera de la evolución. A las 24 horas se normalizó el hemograma, la fiebre había remitido y la paciente no manifestaba malestar general ni tiritona. La paciente presentó buen control tensional con diuréticos de asa. El despistaje de foco infeccioso fue nuevamente negativo a pesar de la elevación de procalcitonina.

La paciente fue dada de alta y derivada al servicio de alergología para estudio. Se le realizaron pruebas cutáneas de punción y pruebas epicutáneas con losartán/hidroclorotiazida y amiloride/hidroclorotiazida e hidroclorotiazida sola, con resultados negativos. La escala de probabilidad de Naranjo,⁸ que sirve para determinar si un efecto adverso medicamentoso se debe realmente a un fármaco, determinó que se trataba de una efecto adverso probable (puntuación 7), por lo que a la paciente se le entregó un informe donde se indicaba la prohibición de la toma de cualquier derivado tiazídico. A pesar de ello, varios meses después, su médico

de atención primaria le prescribió de nuevo hidroclorotiazida oral. De forma inmediata tras la toma, la paciente presentó malestar general, escalofríos, náuseas y vómitos, fiebre alta y dolor lumbar bilateral. En urgencias se precisó fiebre de 38° C, saturación basal de oxígeno de 89 % y tensión arterial de 100/60. En los análisis de laboratorio destacó leucopenia (2510/mL) y aumento de creatinina (1.75 mg/dL) y en la radiografía de tórax se observó borramiento hiliar bilateral con afectación intersticial y basal bilateral. La paciente fue hospitalizada y recibió tratamiento con levofloxacino y furosemida, con buena evolución y normalización de las pruebas complementarias.

Discusión

La paciente descrita presentó tres reacciones adversas graves que simulaban choque séptico tras la toma de hidroclorotiazida. En la literatura existe un caso que describe una reacción similar asociada con infiltrados pulmonares,⁹ así como otros casos de edema agudo de pulmón.^{5,6}

Se desconoce el mecanismo inmunológico implicado en la reacción, sin embargo, el corto periodo de latencia entre la toma del fármaco y la aparición de síntomas sugiere un mecanismo de hipersensibilidad inmediato, si bien las características del cuadro clínico indican un mecanismo tipo enfermedad del suero, mediado por inmunocomplejos e hipersensibilidad tipo III Gell y Coombs. No disponemos de datos de consumo de complemento durante las reacciones. De cualquier forma, el diagnóstico de hipersensibilidad al fármaco es clínico y aunque no es frecuente, la aparición de este tipo de reacciones deben incluirse en el diagnóstico diferencial del choque séptico, ya que la suspensión temprana del fármaco implicado es clave para evitar un desenlace fatal.

Referencias

1. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):S126-S137. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.028
2. Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf.* 2011;34(10):821-837. DOI: 10.2165/11592780-000000000-00000
3. Pétavy-Catala C, Martin L, Fontès V, Lorette G, Vaillant L. Hydrochlorothiazide-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(3):209.
4. Li J, Fernando SL. Successful rapid desensitization to hydrochlorothiazide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(4):307-308. DOI: 10.1016/j.anai.2013.01.014

5. Vereda A, Cárdbaba B, Quirce S, De las Heras M, Cuesta J, Sastre J. Immunological studies in a case of hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15(4):297-298. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol15issue04/10.pdf>
6. Manso L, Heili S, Fernández-Nieto M, Sastre B, Sastre J. Basophil activation in two cases of hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema. *Allergy.* 2010;65(1):135-136. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02149.x
7. Corominas M, Andrés-López B, Lleonart R. Severe adverse drug reactions induced by hydrochlorothiazide: a persistent old problem. *Ann Allergy Asthma Immunol.* *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(3):334-335. DOI: 10.1016/j.anai.2016.07.003
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154
9. Mineo MC, Cheng EY. Severe allergic reaction to hydrochlorothiazide mimicking septic shock. *Pharmacotherapy.* 2009;29(3):357-361. DOI: 10.1592/phco.29.3.357