

Alergia a alimentos en adultos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas

Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido *et al.*

Resultados y limitaciones de los estudios epidemiológicos sobre alergia alimentaria.

Enfoque en ciudades del trópico

Andrés Sánchez *et al.*

Evaluación de los conceptos diagnósticos y de manejo de la anafilaxia en

médicos no alergólogos de Colombia

Julián Esteban Londoño *et al.*

Extractos dializados de leucocitos para el tratamiento de infecciones recurrentes y severas en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia celular: 15 años de experiencia

Maria del Carmen Ayala *et al.*

Sensibilidad y especificidad de la prueba epicutánea modificada en el diagnóstico de alergia respiratoria a

Dermaphagooides pteronyssinus

Alexis Rosales *et al.*

Diagnóstico de la sensibilización alérgica en pacientes con rinitis alérgica y asma en un ambiente tropical

Mario Sánchez-Borges *et al.*

Encuesta transversal sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina: el estudio PARA

Daniel Vázquez *et al.*

Factores de riesgo para mal control de asma en adultos

Juan Carlos Fernández de Córdova-Aguirre *et al.*

Espirometría: conceptos básicos

Daniela Rivero-Yeverino

Prurito crónico

Ana María Villa-Arango *et al.*

Reacciones adversas inmunitarias y no inmunitarias a fármacos de uso perioperatorio

Sandra Nora González-Díaz *et al.*

El protocolo de investigación VIII.

La ética de la investigación en seres humanos

Maria Guadalupe Miranda-Novales *et al.*

Anafilaxia en lactante alérgica a la proteína de la leche de vaca

Ana Calle *et al.*

Asma de difícil control relacionada con tromboembolismo pulmonar y aspergilosis broncopulmonar

Liliana Guevara-Saldana *et al.*

Pericarditis y derrame pericárdico como presentación inicial de lupus eritematoso sistémico. Reporte de caso

Vilma Gerardo-Morales *et al.*

MASK (Mobile Airways Sentinel Network).

La solución integral de ARIA por app móvil para la multimorbilidad de rinitis alérgica y asma

Desirée Larenas-Linnemann *et al.*

CMICA

Presidente

Dr. Javier Gómez Vera

Vicepresidente

Dr. Eric Martínez Infante

Secretario

Dr. Elías Medina Segura

Comité Académico

Dr. Alfredo Arias Cruz

RAM

Directora editorial

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

Editora ejecutiva

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

Coeditores

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

Editores de Sección

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

Editores Asociados

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

Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Comité editorial internacional

Argentina

Dr. Martin Bozzola
Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé
Associação Brasileira de Alergia
e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto
Universidade de São Paulo

Chile

Dr. Paula Duarte.
Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

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

Cuba

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

Ecuador

John Zambrano Haboud
Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

España

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

Dr. Monserrat Fernández Rivas
Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto

Hospital La Fe

Estados Unidos

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

Comité editorial nacional

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



Panamá

Dr. Paulo Barrera
Asociación Panameña de
Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

Dr. Ana Elizabeth Buoggermini
Universidad Nacional de Asunción
Dr. Silvio Mario Espínola
Velásquez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e
Inmunología

Dr. Ricardo Meza Brítez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e
Inmunología

Perú

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

Portugal

Mário Morais-Almeida
Sociedad Portuguesa de
Alergología e Inmunología
Clínica

República Dominicana

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

Uruguay

Dr. Juan Francisco Schuhl
Sociedad Uruguaya de Alergología

Venezuela

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

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

Revista Alergia México, año 66, núm. 1, enero-marzo 2019, 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

- 1 Allergy to food in adults with allergic respiratory diseases: prevalence and clinical manifestations**
Tonatliuh Ramses Bedolla-Pulido, Martín Bedolla-Barajas, Benjamin Uribe-Cota, Tania González-Mendoza, Jaime Morales-Romero, Juan Mariscal-Castro
- 9 Results and limitations of epidemiological studies on food allergy. Focus on tropical countries**
Andrés Sánchez, Jorge Sánchez, Ricardo Cardona
- 18 Evaluation of diagnostic and management concepts of anaphylaxis in non-allergist physicians in Colombia**
Julían Esteban Londoño, María Raigosa, María Clara Vásquez, Víctor Calvo, Ricardo Cardona, Jorge Sánchez
- 27 Dialyzed leukocyte extracts for the treatment of recurrent and severe infections in pediatric patients with cellular immunodeficiency: 15 years of experience**
María del Carmen Ayala, Nancy María González, Gerardo Palacios, Lydia Guadalupe Rivera-Morales, Cristina Rodríguez-Padilla
- 38 Sensitivity and specificity of the modified epicutaneous patch test in the diagnosis of respiratory allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus***
Alexis Rosales, Aida Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Oswaldo Arana-Muñoz, José Sergio Papaqui-Tapia, Chrystopherson Gengyry Caballero-López, Lorena Ortega-López, Armando Cruz-Hernández, Israel Pablo Ruiz-Márquez, Francisco Valle-Rodríguez
- 44 Diagnosis of allergic sensitization in patients with allergic rhinitis and asthma in a tropical environment**
Mario Sánchez-Borges, Arnaldo Capriles-Hulett, Josell Torres, Ignacio Javier Ansoategui-Zubeldia, Adriana Castillo, Ariadne Dhersy, Xiomara Monzón
- 55 Cross-sectional survey about the prevalence of allergic rhinitis in Argentina: Study PARA**
Daniel Vázquez, Iris Medina, Georgina Logusso, Sergio Arias, Gabriel Gattolin, Claudio Parisi
- 65 Risk factors for uncontrolled asthma in adults**
Juan Carlos Fernández de Córdova-Aguirre, Andrea Aida Velasco-Medina, César Urquiza, Karol Andrea Guzmán-Guillén, Guillermo Velázquez-Sámano

Review article

- 76 Spirometry: basic concepts**
Daniela Rivero-Yeverino
- 85 Chronic pruritus**
Ana María Villa-Arango, Margarita María Velásquez-Lopera, Ricardo Cardona

Immunology

- 99 Adverse immune reactions and non-immune medications for perioperative use**
Sandra Nora González-Díaz, Alfredo Arias-Cruz, Olga Patricia Monge-Ortega

Research methodology

- 115 Research protocol VIII. The ethics of research on human subjects**
María Guadalupe Miranda-Novales, Miguel Ángel Villasis-Keever

Clinical cases

- 123 Anaphylaxis in a lactating infant who is allergic to cow's milk protein**
Ana Calle, Carlos Chinchilla, Ricardo Cardona

Contenido

Artículos originales

- 1 Alergia a alimentos en adultos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas**
Tonatliuh Ramses Bedolla-Pulido, Martín Bedolla-Barajas, Benjamin Uribe-Cota, Tania González-Mendoza, Jaime Morales-Romero, Juan Mariscal-Castro
- 9 Resultados y limitaciones de los estudios epidemiológicos sobre alergia alimentaria. Enfoque en ciudades del trópico**
Andrés Sánchez, Jorge Sánchez, Ricardo Cardona
- 18 Evaluación de los conceptos diagnósticos y de manejo de la anafilaxia en médicos no alergólogos de Colombia**
Julían Esteban Londoño, María Raigosa, María Clara Vásquez, Víctor Calvo, Ricardo Cardona, Jorge Sánchez
- 27 Extractos dializados de leucocitos para el tratamiento de infecciones recurrentes y severas en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia celular: 15 años de experiencia**
María del Carmen Ayala, Nancy María González, Gerardo Palacios, Lydia Guadalupe Rivera-Morales, Cristina Rodríguez-Padilla
- 38 Sensibilidad y especificidad de la prueba epicutánea modificada en el diagnóstico de alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus***
Alexis Rosales, Aida Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Oswaldo Arana-Muñoz, José Sergio Papaqui-Tapia, Chrystopherson Gengyry Caballero-López, Lorena Ortega-López, Armando Cruz-Hernández, Israel Pablo Ruiz-Márquez, Francisco Valle-Rodríguez
- 44 Diagnóstico de la sensibilización alérgica en pacientes con rinitis alérgica y asma en un ambiente tropical**
Mario Sánchez-Borges, Arnaldo Capriles-Hulett, Josell Torres, Ignacio Javier Ansoategui-Zubeldia, Adriana Castillo, Ariadne Dhersy, Xiomara Monzón
- 55 Encuesta transversal sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina: el estudio PARA**
Daniel Vázquez, Iris Medina, Georgina Logusso, Sergio Arias, Gabriel Gattolin, Claudio Parisi
- 65 Factores de riesgo para mal control de asma en adultos**
Juan Carlos Fernández de Córdova-Aguirre, Andrea Aida Velasco-Medina, César Urquiza, Karol Andrea Guzmán-Guillén, Guillermo Velázquez-Sámano

Artículo de revisión

- 76 Espirometría: conceptos básicos**
Daniela Rivero-Yeverino
- 85 Prurito crónico**
Ana María Villa-Arango, Margarita María Velásquez-Lopera, Ricardo Cardona

Inmunología

- 99 Reacciones adversas inmunitarias y no inmunitarias a fármacos de uso perioperatorio**
Sandra Nora González-Díaz, Alfredo Arias-Cruz, Olga Patricia Monge-Ortega

Metodología de la investigación

- 115 El protocolo de investigación VIII. La ética de la investigación en seres humanos**
María Guadalupe Miranda-Novales, Miguel Ángel Villasis-Keever

Casos clínicos

- 123 Anafilaxia en lactante alérgica a la proteína de la leche de vaca**
Ana Calle, Carlos Chinchilla, Ricardo Cardona

Contents

- 128 **Asthma of difficult control linked to pulmonary thromboembolism and bronchopulmonary aspergillosis**
Liliana Guevara-Saldaña, Libia Susana Díez-Zuluaga, Catalina María Gómez-Henao, Ricardo Cardona
- 132 **Pericarditis and pericardial effusion as the first presentation of systemic lupus erythematosus. Case report**
Vilma Gerardo-Morales, Eduardo Llausás-Magaña, Angel Rito León-Ramírez, Juan Manuel Carreón-Guerrero, José Quibrera, Giordano Pérez-Gaxiola, Miguel García-Domínguez
- 140 **MASK (Mobile Airways Sentinel Network). ARIA's comprehensive solution for mobile app for the multimorbidity of allergic rhinitis and asthma**
Désirée Larenas-Linnemann, Joaquim Mullol, Juan Carlos Ivancevich, Josep M. Antó, Victoria Cardona, Toni Dedeu, Mónica Rodríguez-González, Yunuen Huerta, Hugo Neffen, José Miguel Fuentes-Pérez, Eréndira Rodríguez-Zagal, Antonio Valero, Mario Zernotti, Joan Bartra, Isam Alobid, José Antonio Castillo-Vizúete, Teresa Dordal, Rafael Hijano, César Picado, Joaquín Sastre, Ariel Eduardo Blua, Edgardo Jares, Alberto Jorge Lavrut, Jorge Máspero, Martín Bedolla-Barajas, María Burguete, María del Carmen Costa, Margarita Domínguez-Silva, Jesús Guillermo Espinoza-Contreras, José Luis Gálvez-Romero, Cecilia Yvonne García-Cobas, María de la Luz Hortensia García-Cruz, Luiana Hernández-Velázquez, Jorge Luna-Pech, Juan José Malta, María Dolores Mogica-Martínez, Daniela Rivero-Yeverino, Lucy Tania Ruiz-Segura, Blanca Del Río-Navarro, Javier Gómez, Alejandra Macías-Weinmann, Ruth Murray, Gabrielle Onorato, Daniel Laune, Anna Bedbrook, Jean Bousquet

Contenido

- 128 **Asma de difícil control relacionada con tromboembolismo pulmonar y aspergilosis broncopulmonar**
Liliana Guevara-Saldaña, Libia Susana Díez-Zuluaga, Catalina María Gómez-Henao, Ricardo Cardona
- 132 **Pericarditis y derrame pericárdico como presentación inicial de lupus eritematoso sistémico. Reporte de caso**
Vilma Gerardo-Morales, Eduardo Llausás-Magaña, Angel Rito León-Ramírez, Juan Manuel Carreón-Guerrero, José Quibrera, Giordano Pérez-Gaxiola, Miguel García-Domínguez
- 140 **MASK (Mobile Airways Sentinel Network). La solución integral de ARIA por app móvil para la multimorbilidad de rinitis alérgica y asma**
Désirée Larenas-Linnemann, Joaquim Mullol, Juan Carlos Ivancevich, Josep M. Antó, Victoria Cardona, Toni Dedeu, Mónica Rodríguez-González, Yunuen Huerta, Hugo Neffen, José Miguel Fuentes-Pérez, Eréndira Rodríguez-Zagal, Antonio Valero, Mario Zernotti, Joan Bartra, Isam Alobid, José Antonio Castillo-Vizúete, Teresa Dordal, Rafael Hijano, César Picado, Joaquín Sastre, Ariel Eduardo Blua, Edgardo Jares, Alberto Jorge Lavrut, Jorge Máspero, Martín Bedolla-Barajas, María Burguete, María del Carmen Costa, Margarita Domínguez-Silva, Jesús Guillermo Espinoza-Contreras, José Luis Gálvez-Romero, Cecilia Yvonne García-Cobas, María de la Luz Hortensia García-Cruz, Luiana Hernández-Velázquez, Jorge Luna-Pech, Juan José Malta, María Dolores Mogica-Martínez, Daniela Rivero-Yeverino, Lucy Tania Ruiz-Segura, Blanca Del Río-Navarro, Javier Gómez, Alejandra Macías-Weinmann, Ruth Murray, Gabrielle Onorato, Daniel Laune, Anna Bedbrook, Jean Bousquet

Allergy to food in adults with allergic respiratory diseases: prevalence and clinical manifestations

Alergia a alimentos en adultos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas

Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido,¹ Martín Bedolla-Barajas,¹ Benjamín Uribe-Cota,¹ Tania González-Mendoza,¹ Jaime Morales-Romero,² Juan Mariscal-Castro³

Abstract

Background: Food allergy is considered a typical problem in the pediatric population, however, cases occur in adults more frequently.

Objective: To determine the prevalence of food allergy in patients with allergic rhinitis and asthma; as well as the foods and symptoms most related to said problem.

Methods: Through a cross-sectional study, the information of 257 adults with asthma or allergic rhinitis was analyzed. The information related to food allergy was obtained through a standardized interview; the confidence intervals (CI) were calculated for 95% proportions.

Results: The prevalence of food allergy was 17.5% (95% CI = 13.3% to 22.6%). The main foods that caused symptoms were soy, shrimp, almonds, avocado and peanuts. The majority of patients who were allergic to a single food were 35.6%, two foods were 17.8% and three foods were 17.8%. The most frequent affections of food allergy were oral (62.2%): itching of the pharynx, tongue and palate; respiratory (26.7%), dyspnea and sneezing; and skin (26.7%), itching and hives.

Conclusions: Food allergy in adults with asthma or allergic rhinitis is a common problem. Oral symptoms are the main ailments in this type of patients and are mainly caused by soy.

Keywords: Food allergy; Adult; Asthma; Allergic rhinitis

Este artículo debe citarse como: Bedolla-Pulido TR, Bedolla-Barajas M, Uribe-Cota B, González-Mendoza T, Morales-Romero J, Mariscal-Castro J. Alergia a alimentos en adultos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas. Rev Alergia Mex. 2019;66(1):1-8

ORCID

Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, 0000-0002-5292-0728; Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582; Benjamín Uribe-Cota, 0000-0002-5946-960X; Tania González-Mendoza, 0000-0003-4121-0293; Jaime Morales-Romero, 0000-0002-1492-1797; Juan Mariscal-Castro, 0000-0002-7907-5309

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

²Universidad Veracruzana, Instituto de Salud Pública, Veracruz, Veracruz, México

³Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México

Correspondencia: Martín Bedolla Barajas.
drmbedbar@gmail.com

Recibido: 2018-06-13

Aceptado: 2018-12-10

DOI: 10.29262/ram.v66i1.400



Resumen

Antecedentes: La alergia a alimentos se considera un problema típico de la población pediátrica, sin embargo, los adultos se ven afectados cada vez con mayor frecuencia.

Objetivo: Determinar la prevalencia de alergia a los alimentos en pacientes con rinitis alérgica y asma, así como los alimentos y los síntomas más relacionados con este problema.

Métodos: Mediante un estudio transversal se analizaron los datos de 257 adultos con asma o rinitis alérgica. La información relacionada con la alergia a los alimentos se obtuvo por entrevista estandarizada. Se calcularon intervalos de confianza (IC) a 95 % para proporciones.

Resultados: La prevalencia de alergia a alimentos fue de 17.5 % (IC 95 % = 13.3-22.6). Soya, camarón, almendra, aguacate y cacahuete fueron los alimentos que principalmente provocaron molestias; 35.6 % de los pacientes fue alérgico a un alimento, 17.8 % a dos y 17.8 % a tres. Las manifestaciones más frecuentes fueron las orales (62.2 %), prurito en faringe, lengua y paladar; las respiratorias (26.7 %), disnea y estornudos; y las cutáneas (26.7 %), comezón y ronchas.

Conclusiones: La alergia a alimentos en adultos con asma o rinitis alérgica es un problema frecuente. Los síntomas orales son la principal molestia en este tipo de pacientes y principalmente son provocados por la soya.

Palabras clave: Alergia a alimentos; Adulto; Asma; Rinitis alérgica

Antecedentes

En la población adulta con enfermedades respiratorias alérgicas, asma y rinitis alérgica, se observan prevalencias variables de alergia a alimentos, que van de 5 % a más de 50 %.^{1,2,3} Análogamente, la frecuencia de sensibilización alérgica a los alimentos también muestra amplias variaciones.⁴

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la alergia alimentaria incluyen la respuesta mediada por IgE, el tipo más frecuente; esta ocurre poco tiempo después del consumo del alimento responsable; las manifestaciones clínicas incluyen el síndrome de la alergia oral y la anafilaxia. En la reacción alérgica no mediada por IgE, las células T reaccionan con los alérgenos alimentarios, lo que induce la liberación de mediadores inflamatorios y se asocia con trastornos como la enterocolitis y la enfermedad celíaca. Un mecanismo menos frecuente incluye tanto a la IgE como a las células, que se observa tanto en dermatitis atópica, como gastroenteritis y esofagitis eosinofílica.^{5,6}

Durante años se ha discutido la relación entre la alergia alimentaria y la exacerbación de las enfermedades respiratorias alérgicas,^{7,8,9} pero hasta el momento no se ha identificado un mecanismo patogénico común.² Recientemente se observó que los pacientes con asma y sensibilización a alimentos expresan mayor cantidad de productos inflamatorios.¹⁰

Los alimentos que mayormente desencadenan síntomas en los adultos son diversos y dependen, en gran medida, de la disponibilidad para su consumo, las preferencias y aversiones, así como de los hábitos culturales de las diferentes sociedades. En Brasil destacaron las frutas, la leche de vaca y los mariscos;¹¹ en Suecia, las avellanas, la manzana y el kiwi;² en Corea del Sur, los crustáceos, las frutas y los granos;¹² en México, el camarón, la leche de vaca y el pescado.¹³

Con estos antecedentes y debido a la cantidad limitada de estudios relacionados con alergia a alimentos en población adulta, nos planteamos como objetivo identificar la prevalencia de alergia a los alimentos en un grupo de pacientes adultos con enfermedades alérgicas, asma y rinitis alérgica; se describieron los alimentos y los síntomas que más frecuentemente se relacionaron.

Método

Se efectuó un estudio epidemiológico con diseño transversal descriptivo, adecuado para identificar la prevalencia de alergia a los alimentos en adultos con enfermedades alérgicas, asma y rinitis alérgica. De abril de 2017 a abril de 2018 se incluyeron personas ≥ 16 años, residentes de la zona metropolitana de Guadalajara, México. Se consideró una prevalencia a

estimar de 20 %, lo que indicó un tamaño de muestra mínimo de 246 sujetos (con un nivel de confianza de 95 % y con un error ± 5 % de la prevalencia calculada). Ante la imposibilidad de tener un marco muestral se realizó un muestreo de pacientes consecutivos que acudieron por primera vez a un servicio de alergología por sospecha de enfermedad alérgica mediada por IgE. Si bien el muestreo de casos consecutivos no es aleatorio, se aproxima a un muestreo probabilístico, en el que la voluntad del investigador no influye en la selección de sujeto. Se excluyeron los pacientes con dermatofismo y las mujeres embarazadas. La información de edad, sexo y enfermedades que motivaron las pruebas cutáneas (asma o rinitis alérgica) también fue registrada. Convencionalmente en el servicio donde se efectuó la investigación, a los pacientes con reactividad cutánea al menos a uno de los aeroalérgenos probados se les realizan pruebas cutáneas a alimentos; cuando estas son positivas, en la misma visita médica se interroga acerca de síntomas relacionados con el consumo del alimento sensibilizante.

Para la determinación de sensibilización a aeroalérgenos y alimentos se realizaron pruebas por punción cutánea, efectuadas e interpretadas por un mismo alergólogo. Previamente los pacientes habían recibido la indicación de suspender el uso de antihistamínicos al menos una semana antes de realizar el procedimiento. Los alérgenos se utilizaron en presentación glicerizada, en una concentración peso/volumen de 1:20; la histamina y la glicerina sirvieron como control positivo y negativo, respectivamente. Los pacientes fueron expuestos a los pólenes de 10 malezas, cuatro pastos, 13 árboles, cinco alérgenos considerados de interiores (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, mezcla de *Blattella germanica* y *Periplaneta americana*, epitelio de gato y epitelio de perro) y a una mezcla de plumas. Se incluyeron los siguientes alimentos: aguacate, almendra, cacahuate, camarón, durazno, fresa, kiwi, mango, manzana, melón, nuez, papaya, pera, piña, plátano, soya, tomate y zanahoria.

Los aeroalérgenos fueron situados sobre las regiones volares de los antebrazos de los pacientes y entonces se realizó una punción con una lanceta estandarizada (Hollister-Stier®). La interpretación de las pruebas se hizo después de 15 minutos, se consideraron como positivas cuando el tamaño de la pápula de al menos un aeroalérgeno fue ≥ 3 mm en comparación con el control negativo.¹⁴ Los alérge-

nos procedentes de alimentos fueron situados en la cara lateral de uno de los brazos.

Definiciones

Se consideró la existencia de alergia a alimentos cuando se obtuvo una prueba cutánea positiva al menos a uno de los alérgenos de alimentos probados y la presencia de los síntomas identificados por una entrevista estandarizada, en las siguientes dos horas posteriores al consumo del alimento.¹⁵

Se determinó como asma a la presencia de dos o más de los siguientes síntomas: sibilancias, tos (preferentemente paroxística y nocturna), sensación de opresión del tórax o disnea.¹⁶ Además, los pacientes debían tener una espirometría forzada que indicara obstrucción reversible al flujo aéreo.

La rinitis alérgica se definió por rinorrea acuosa, obstrucción nasal, prurito nasal y estornudos posteriores a la exposición a aeroalérgenos.¹⁷

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva (principalmente frecuencia de alergia a) e inferencial (intervalos de confianza a 95 % para proporciones); también se registraron los síntomas y los alimentos relacionados con el consumo de alimentos como frecuencias y proporciones. El procesamiento de los datos se hizo con el programa SPSS versión 20.0 (IBM, Armonk, New York, Estados Unidos).

Resultados

Se incluyeron 257 pacientes, 45 fueron alérgicos a alimentos, para una prevalencia global de 17.5 % (IC 95 % = 13.3-22.6). En este grupo, la edad media fue de 34.8 ± 15.9 años, 80 % del sexo femenino y casi 60 % padecía rinitis alérgica; los aeroalérgenos que más frecuentemente sensibilizaron a los pacientes fueron los pólenes de los árboles y los ácaros del polvo casero (cuadro 1).

En general, la soya, el camarón y la almendra fueron los alimentos que más ocasionaron síntomas de alergia; los menos frecuentes fueron la nuez, la fresa y la papaya (cuadro 2). La mayoría de los pacientes fueron alérgicos a un alimento, 16 de 45 (35.6 %), mientras que la frecuencia de alergia a dos, tres y cinco alimentos se observó en ocho de 45 (17.8 %).

En cuanto a la frecuencia de síntomas relacionados con la alergia alimentaria, los más relevantes fueron los que involucraban el sistema gastrointestinal y

Cuadro 1. Características clínicas de 45 pacientes con alergia alimentaria

Edad en años (media \pm DE)	34.8 \pm 15.9	
	n	%
Sexo femenino	36	80.0
Enfermedad alérgica		
Rinitis alérgica	26	57.8
Asma	11	24.4
Asma + rinitis alérgica	8	17.8
Sensibilización alérgica		
Pólenes de árboles	31	68.9
Ácaros del polvo casero	30	66.7
Pólenes de malezas	23	51.1
Cucaracha	23	51.1
Pólenes de pastos	21	46.7
Epitelio de gato	19	42.2
Hongos	13	28.9
Epitelio de perro	11	24.4
Plumas	6	13.3

de ellos los orales (prurito en la faringe, la lengua y el paladar) (cuadro 3). Les siguieron las molestias respiratorias (disnea y estornudos) y las cutáneas (prurito corporal y ronchas). El cuadro 4 muestra los síntomas relacionados con el consumo de alimentos de acuerdo con la enfermedad respiratoria alérgica: en el asma y la rinitis alérgica predominaron los síntomas orales, seguidos de los cutáneos; en el asma combinada con rinitis alérgica sobresalieron los síntomas respiratorios y los orales.

Los principales alimentos relacionados con los síntomas orales fueron soya, almendra, camarón, manzana y melón (cuadro 5); con las molestias respiratorias fueron camarón, plátano, aguacate, almendra y durazno; con los síntomas cutáneos fueron camarón, jitomate, aguacate, kiwi y almendra.

Discusión

En este estudio, casi uno de cada cinco pacientes adultos con enfermedad respiratoria alérgica y sensibilizados a aeroalérgenos manifestó síntomas tras el consumo de alimentos.

En términos generales, la prevalencia exacta de la alergia alimentaria en la población con enfermedades respiratorias alérgicas no es conocida. Esto se puede deber a los métodos que se utilizan para su detección, la frecuencia de consumo y la disponibilidad de los alimentos, así como a la predisposición genética, entre otros factores. Casi 20 % de los pacientes con asma o rinitis alérgica presentó síntomas después del consumo de alimentos. Un estudio mostró una prevalencia de alergia alimentaria cuatro veces menor que la nuestra;¹ en otra investigación, la prevalencia fue de aproximadamente 10 %;³ sin embargo, en ambas investigaciones, los autores utilizaron pruebas de reto oral para la detección de la alergia, por lo que las discrepancias pueden ser atribuidas a lo anterior. Estos hallazgos contrastan notoriamente con los obtenidos en un estudio poblacional, en el que más de 50 % de los pacientes aseveró tener síntomas tras el consumo de alimentos.²

Desde hace varios años se ha teorizado sobre la posibilidad de que los alimentos exacerben y continúen las molestias respiratorias.^{8,9} Recientemente

Cuadro 2. Frecuencia de alimentos que ocasionaron síntomas en 45 personas con alergia alimentaria

Alimento	n	%	Alimento	n	%
Soya	16	35.6	Plátano	6	13.3
Camarón	16	35.6	Piña	6	13.3
Almendra	11	24.4	Zanahoria	6	13.3
Manzana	10	22.2	Kiwi	6	13.3
Aguacate	9	20.0	Mango	5	11.1
Melón	8	17.8	Pera	4	8.9
Cacahuete	7	15.6	Nuez	4	8.9
Durazno	7	15.6	Fresa	3	6.7
Jitomate	6	13.3	Papaya	1	2.2

se demostró que los pacientes con asma y sensibilizados a alimentos tenían mayores concentraciones de fracción exhalada de óxido nítrico, proteína catiónica de los eosinófilos y periostina,¹⁰ lo que ha llevado a considerar que una intervención dietética puede coadyuvar en un mejor control del asma. En nuestro estudio parece poco probable que los síntomas de los pacientes hayan sido desencadenados por el consumo de un alimento, pues las molestias que predominaron fueron mayormente de origen secundario, quizá compatibles con el síndrome de la alergia oral, el cual implica la reactividad cruzada entre la sensibilización a los pólenes y el consumo de ciertos alimentos. La excepción fueron los pacientes con asociación de asma y rinitis alérgica, en quienes los síntomas que predominaron fueron los respiratorios (disnea, estornudos y rinorrea); fue difícil diferenciar entre la posibilidad de una reacción anafiláctica y la exacerbación de los síntomas, ambas inducidas por alimentos. Por otro lado, no se detectaron casos de anafilaxia.

En esta investigación, los principales alimentos asociados con los síntomas de alergia fueron la soya y el camarón. En algunas partes del mundo, en población no seleccionada, la prevalencia de alergia a la soya fue de 0.1 %;¹⁸ en cambio, en población pakistaní, la frecuencia fue de 12 %.³ En México, estudios de percepción realizados en adultos no han mostrado evidencia de alergia a este producto.^{13,19} Interesantemente, durante la entrevista pudimos identificar que los pacientes no conocían de primera intención la fuente de consumo de la soya; no fue hasta que específicamente se les cuestionó por el consumo de productos que podían contenerla, que lograron señalar a la soya como la responsable de los síntomas. Respecto a los camarones, estudios previos realizados en México han evidenciado que son uno de los principales desencadenantes de hipersensibilidad a alimentos en adultos.^{20,21}

Cuadro 3. Síntomas más frecuentes en 45 pacientes con alergia a alimentaria

Síntomas	n	%
Intestinales	33	73.3
Orales	28*	62.2
Prurito faríngeo	21	46.7
Prurito en la lengua	13	28.9
Prurito palatino	11	24.4
Prurito de labios	10	22.2
Edema de labios	6	13.3
Dolor faríngeo	1	2.2
Úlceras orales	1	2.2
Intestinales bajos	5*	15.1
Dolor abdominal	3	6.7
Distensión abdominal	3	6.7
Diarrea	1	2.2
Constipación	1	2.2
Náuseas	1	2.2
Respiratorios	12*	26.7
Disnea	7	15.6
Estornudos	4	8.9
Rinorrea	3	6.7
Cutáneos	12*	26.7
Prurito corporal	9	20.0
Ronchas	7	15.6
Zonas de edemas	3	6.7

*Algunos pacientes manifestaron más de un síntoma.

Dada su presencia en todo el mundo, se indagó específicamente sobre la alergia al cacahuete, la cual se registró en siete de los 257 pacientes, lo que representa una prevalencia de 2.7 %; en India, mediante

Cuadro 4. Frecuencia de síntomas de acuerdo con la enfermedad alérgica respiratoria en 45 pacientes

Síntomas	Asma (n = 11)		Rinitis alérgica (n = 26)		Asma + rinitis alérgica (n = 8)	
	n	%	n	%	n	%
Intestinales	9	81.8	19	73.1	5	62.5
Orales	6	54.5	17	65.4	5	62.5
Cutáneos	1	9.1	8	30.8	3	37.5
Respiratorios	0	0	6	23.1	6	75.0

Cuadro 5. Frecuencia de alimentos relacionados con los síntomas en 45 pacientes con alergia alimentaria

	Síntomas							
	Orales (n = 28)		Respiratorios (n = 12)			Cutáneos (n = 12)		
Alimento	n	%	Alimento	n	%	Alimento	n	%
Soya	13	46.4	Camarón	4	33.3	Camarón	6	50.0
Almendra	10	35.7	Plátano	4	33.3	Jitomate	4	33.3
Camarón	9	32.1	Aguacate	3	25.0	Aguacate	3	25.0
Manzana	8	28.6	Almendra	3	25.0	Kiwi	3	25.0
Melón	7	25.0	Durazno	3	25.0	Almendra	2	16.7
Kiwi	6	21.4	Jitomate	3	25.0	Plátano	2	16.7
Aguacate	5	17.9	Manzana	3	25.0	Soya	2	16.7
Cacahuete	5	17.9	Cacahuete	2	16.7	Cacahuete	1	8.3
Durazno	5	17.9	Kiwi	2	16.7	Durazno	1	8.3
Pera	4	14.3	Nuez	2	16.7	Fresa	1	8.3

pruebas de reto oral se encontró una cifra similar a la nuestra.¹ En niños mexicanos con enfermedades alérgicas se registró una prevalencia de alergia al cacahuete superior a 3 %.²² En resumen, la disponibilidad de alimentos, los hábitos y las costumbres respecto al consumo de alimentos son factores que contribuyen a la diversidad de los alimentos relacionados con la alergia alimentaria.

En los pacientes con alergia a alimentos, los síntomas orales se relacionaron principalmente con la ingesta de soya, almendra y camarón. Si bien pudiera argumentarse que estas molestias están relacionadas con el síndrome de la alergia oral, los alimentos difieren notoriamente de los identificados en dicha entidad clínica, como las verduras y frutas, pera, manzana o durazno, por citar algunos.^{23,24,25} Por tal razón, proponemos la existencia de dos fenotipos del síndrome de la alergia oral: uno en el cual los síntomas orales están relacionados con alimentos que proceden de plantas, pero que además pueden ser producidos por mariscos o productos lácteos, y otro en el que las molestias se desencadenan principalmente por la ingesta de frutas y verduras.²⁶

En este estudio no fue posible realizar reto oral para establecer el diagnóstico de alergia a alimentos, debido a que esta prueba posee diversos problemas y dificultades que limitan su uso rutinario en la práctica clínica;²⁷ en su lugar, decidimos realizar una entrevista detallada, la cual relacionaba la presencia

de síntomas después de la ingesta de cada alimento con la sensibilización alérgica. En nuestra opinión, esta parece ser una técnica práctica y confiable. Tampoco se realizaron pruebas por punción cutánea con alimentos frescos. Otra limitación tuvo que ver con el escaso número de alérgenos de alimentos probados; no se incluyeron pescado o trigo, entre otros, los cuales han mostrado ser un problema en algunas poblaciones. También es importante aclarar que los extractos comerciales de alimentos pierden su capacidad antigénica rápidamente,²⁸ lo que podría reflejarse en menor frecuencia de sensibilización alérgica en los pacientes y, en consecuencia, menor frecuencia de alergia a alimentos. Finalmente, se tiene que considerar que mediante la entrevista dirigida no se preguntó por síntomas tardíos provocados por los alimentos.

En resumen, casi la mitad de los pacientes con enfermedades respiratorias alérgicas sensibilizados a alimentos manifiesta síntomas tras el consumo del alimento sensibilizador. Alimentos como la soya, el camarón o la almendra son los principales agentes que desencadenan los síntomas alérgicos, sobre todo a nivel oral.

Agradecimientos

A Miguel Arturo Segura Delgadillo, médico especialista en pediatría y alergia e inmunología clínica por haber fortalecido nuestro trabajo con sus comentarios.

Referencias

1. Kumar R, Kumari D, Srivastava P, Khare V, Fakhr H, Arora N, et al. Identification of IgE-mediated food allergy and allergens in older children and adults with asthma and allergic rhinitis. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2010;52(4):217-224.
2. Rentzos G, Johanson L, Sjölander S, Telemo E, Ekerljung L. Self-reported adverse reactions and IgE sensitization to common foods in adults with asthma. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:25. DOI: 10.1186/s13601-015-0067-6
3. Inam M, Shafique RH, Roohi N, Irfan M, Abbas S, Ismail M. Prevalence of sensitization to food allergens and challenge proven food allergy in patients visiting allergy centers in Rawalpindi and Islamabad, Pakistan. *Springerplus.* 2016;5(1):1330. DOI: 10.1186/s40064-016-2980-0
4. Burney PG, Potts J, Kummeling I, Mills EN, Clausen M, Dubakiene R, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy.* 2014;69(3):365-371. DOI: 10.1111/all.12341
5. Valle-Rodríguez I, Huerta-López JG, Huerta-Hernández RE. Alergia a alimentos. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2017;26(1):5-15. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2017/al171b.pdf>
6. Wasserman S, Watson W. Food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7(Suppl 1):S7. DOI: 10.1186/1710-1492-7-S1-S7
7. Ramesh M, Lieberman JA. Adult-onset food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(2):111-119. DOI: 10.1016/j.anai.2017.05.014
8. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics.* 2003;111 (6 Pt 3):1625-1630. Disponible en: https://pediatrics.aappublications.org/content/111/Supplement_3/1625.long
9. Pénard-Morand C, Raheison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, Charpin D, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy.* 2005;60(9):1165-1171. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00860.x
10. Patelis A, Alving K, Middelveld R, James A, Ono J, Ohta S, et al. IgE sensitization to food allergens and airborne allergens in relation to biomarkers of type 2 inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(9):1147-1154. DOI: 10.1111/cea.13165.
11. Silva LA, Silva AF, Ribeiro ÂC, Silva AO, Vieira FA, Segundo GR, et al. Adult food allergy prevalence: reducing questionnaire bias. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(3-4):261-264. DOI: 10.1159/000453036
12. Lee SH, Ban GY, Jeong K, Shin YS, Park HS, Lee S, et al. A retrospective study of Korean adults with food allergy: differences in phenotypes and causes. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(6):534-539.
13. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Camacho-Peña AS, González-García E, Morales-Romero J. Food hypersensitivity in Mexican adults at 18 to 50 years of age: a questionnaire survey. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(6):511-516. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.6.511
14. Van Kampen V, De Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy.* 2013;68(5):580-584. DOI: 10.1111/all.12120
15. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1322-1326. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.03.029
16. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, et al. Guía mexicana del asma 2017: GUIAMA 2017. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(Supl 1):s11-s128. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/272/406>
17. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, 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
18. Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(7):686-692. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00842.x

19. Puente-Fernández C, Maya-Hernández RL, Flores-Merino MV, Romero-Figueroa MS, Bedolla-Barajas M, Domínguez García MV. Self-reported prevalence and risk factors associated with food hypersensitivity in Mexican young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(6):523-527. DOI: 10.1016/j.anai.2016.03.010
20. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Macriz-Romero N, Morales-Romero J, Robles-Figueroa M. Prevalence of peanut, tree nut, sesame, and seafood allergy in Mexican adults. *Rev Invest Clin.* 2015;67(6):379-386. Disponible en: http://clinicalandtranslationalinvestigation.com/files/ric_2015_67_6_379-386.pdf
21. Domínguez-García MV, Flores-Merino MV, Puente-Fernández C, Morales-Romero J, Bedolla-Barajas M. Self-reported prevalence of clinical features of allergy to nuts and seeds, and seafood in university students. *Asia Pac Allergy.* 2018;8(2):e19. DOI: 10.5415/APALLERGY.2018.8.E19
22. Bedolla-Barajas M, Alcalá-Padilla G, Morales-Romero J, Camacho Fregoso J, Rivera Mejía V. Peanut allergy in Mexican children: What is the effect of age at first consumption? *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016;15(1):53-61.
23. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, Figueredo E, Igea JM, Umpiérrez A, De las Heras M. Allergy to plant-derived fresh foods in a birch- and ragweed-free area. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(10):1411-1416. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00868.x
24. Gotoda H, Maguchi S, Kawahara H, Terayama Y, Fukuda S. Springtime pollinosis and oral allergy syndrome in Sapporo. *Auris Nasus Larynx.* 2001;28:S49-S52. DOI: 10.1016/S0385-8146(01)00070-0
25. Rodríguez-Mireles KA, Gaspar-López A, López-Rocha EG, Del Rivero-Hernández L, Segura-Méndez NH. Oral allergy syndrome in adults of a third level hospital. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):65-72. DOI: 10.29262/ram.v61i2.28
26. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Flores-Merino MV, Jiménez-Rosales A, Domínguez-García MV. Oral allergy syndrome amongst young Mexicans: prevalence and associated factors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019;51(1):15-20. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.59
27. Asero R, Fernández-Rivas M, Knulst AC, Buijnzeel-Koomen CA. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(4):379-385. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32832d9049
28. Zivanovic M, Atanasković-Marković M, Medjo B, Gavrović-Jankulović M, Smiljanić K, Tmušić V, et al. Evaluation of food allergy in children by skin prick tests with commercial extracts and fresh foods, specific IgE and, open oral food challenge: our five years' experience in food allergy work-up. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2017;16(2):127-132.

Results and limitations of epidemiological studies on food allergy. Focus on tropical countries

Resultados y limitaciones de los estudios epidemiológicos sobre alergia alimentaria. Enfoque en ciudades del trópico

Andrés Sánchez,¹ Jorge Sánchez,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

Allergy and food atopy are a consequence of immune responses unadapted to antigens mediated by common and otherwise harmless foods. Food allergy (AF) occurs frequently in children under three years of 3 to 15%, as well as in people over 6 to 8%. AF may be mediated by immunoglobulin E or cellular mechanisms and may present with a wide variety of symptoms in the skin, respiratory and gastrointestinal tracts. Due to its increasing frequency, adverse reactions to food have been the subject of extensive study, especially in North America and Europe, but few studies have been conducted in other areas such as South America, Africa and Asia. The variety of foods and preparation methods are part of the cultural identity of each population, so the main foods that cause symptoms vary between different regions, especially between populations located in the tropics and subtropical populations. This article reviews the available information on the epidemiology of food sensitization and food allergies in tropical regions and explores the different epidemiological data of that region, taking into account the main foods involved, the underlying immune mechanism and the associated symptoms. In addition, we identify possible limitations and questions that arise from studies conducted in tropical countries, which helps generate objectives for future research in the region.

Keywords: Food allergy; Food atopy; Dermatitis

Este artículo debe citarse como: Sánchez A, Sánchez J, Cardona R. Resultados y limitaciones de los estudios epidemiológicos sobre alergia alimentaria. Enfoque en ciudades del trópico. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):9-17

ORCID

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

¹Universidad de Antioquía, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Antioquía, Colombia

Correspondencia: Jorge Sánchez.
jotamsc@yahoo.com

Recibido: 2017-11-18
Aceptado: 2018-02-24
DOI: 10.29262/ram.v66i1.340



Resumen

La alergia y la atopia alimentaria son consecuencia de intolerancia a antígenos comunes, y por lo general inocuos, provenientes de alimentos. La alergia alimentaria ocurre con frecuencia en niños menores de tres años de edad (3 a 15 %), pero también en personas mayores (6 a 8 %); puede ser mediada por la inmunoglobulina E o mecanismos celulares y presentarse con una amplia variedad de síntomas en la piel y los tractos respiratorio y gastrointestinal. Debido a su creciente frecuencia, las reacciones adversas a los alimentos han sido objeto de extenso estudio, especialmente en Estados Unidos y Europa, sin embargo, se han realizado pocas investigaciones en otras zonas como Sudamérica, África y Asia. Los principales alimentos causantes de síntomas varían entre las diferentes regiones, debido a que a su frecuencia de consumo y las distintas formas de preparación son parte de la identidad cultural de cada población. En este artículo se revisa la información disponible sobre la epidemiología de la sensibilización y las alergias a los alimentos en ciudades tropicales, los principales alimentos implicados, el mecanismo inmunológico subyacente y los síntomas clínicos asociados. Adicionalmente, se identificaron las posibles limitaciones y preguntas que surgen de los estudios realizados al respecto, lo que ayudará a generar objetivos para futuras investigaciones en la región.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Atopia alimentaria; Dermatitis

Abreviaturas y siglas

AA, alergia alimentaria

RAA, reacciones adversas a los alimentos

Introducción

La alergia alimentaria es la consecuencia de respuestas inadecuadas a antígenos alimentarios comunes e inocuos para la mayoría de la población. Debido al incremento en la frecuencia, las reacciones adversas a los alimentos (RAA) han sido objeto de gran cantidad de estudios, especialmente en Estados Unidos y Europa.^{1,2} RAA es un término no específico que significa cualquier reacción indeseable después de la ingestión (o contacto) con alimentos.³ Por el contrario, la alergia alimentaria (AA) es mediada por inmunoglobulina E o por mecanismos celulares Th2 y puede presentar una amplia variedad de síntomas en la piel y los tractos respiratorio y gastrointestinal.⁴ Se estima que 25 % de la población mundial ha tenido al menos un episodio de RAA^{5,6} y la AA ocurre con frecuencia en niños menores de tres años (3 a 15 %), pero también en personas mayores (6 a 8 %).⁵ La RAA por intoxicación suele ser transitoria, autolimitada y, por lo general, el paciente puede volver a consumir el alimento sospechoso si se prepara en las condiciones adecuadas. Por el contrario, las AA suelen repetirse

cuando se consume el alimento implicado u otros alimentos que contengan proteínas relacionadas.

Aunque cualquier alimento puede causar síntomas alérgicos, estudios en América del Norte y Europa sugieren que más de 90 % de las reacciones ocurren en un grupo pequeño de alimentos: en los niños son reacciones comunes al huevo y la leche de vaca, mientras que en los adultos el pescado y el camarón son más frecuentes.⁷ Sin embargo, estudios recientes en regiones tropicales de Asia y América Latina sugieren que otros alimentos tienen igual o mayor frecuencia de sensibilizaciones que los descritos anteriormente.^{8,9}

La prevalencia de alergias alimentarias varía ampliamente: en investigaciones de autorreporte se encuentran frecuencias más altas (10 a 25 %) en comparación con los análisis con pruebas de provocación oral (1 a 3 %).¹⁰ En las investigación que evalúan la sensibilización a los alimentos mediante pruebas cutáneas o IgE en suero se encontró que entre 3 y 40 % de la población general presenta sensibilización al menos a un alimento. La amplia variación depende especialmente del grupo de edad estudiado y del di-

seño del estudio. Otra dificultad para determinar la prevalencia real de AA es que cuando la reacción es por mecanismos celulares no se cuenta con métodos diagnósticos fiables.¹¹

Mientras que en los Estados Unidos la alergia al maní y las nueces es alta, en el área mediterránea de España y Portugal las reacciones más comunes son al pescado y el marisco, en Israel al ajonjolí y en Francia a la mostaza,^{11,12} lo que sugiere que de acuerdo con los hábitos alimenticios pueden variar los alimentos causantes de reacción. El clima tropical promueve el crecimiento de un alto número de frutas y verduras en América Latina y buena parte de Asia, lo que explica por qué las frutas son una de las principales causas de anafilaxia en la región, a diferencia de lo encontrado en Estados Unidos.^{13,14}

En este artículo revisamos la información disponible sobre la epidemiología de la sensibilización IgE y la alergia alimentaria en Latinoamérica y exploramos los diferentes datos epidemiológicos en la región tropical y subtropical, teniendo en cuenta los principales alimentos involucrados, los mecanismos inmunológicos y los síntomas clínicos asociados con reacciones alérgicas.

Alimentos causantes de alergia alimentaria en las regiones tropicales

Algunos estudios sugieren un aumento en la prevalencia de alergias alimentarias en Latinoamérica y la región tropical de África y Asia, sin embargo, las evidencias no siempre son convincentes porque las investigaciones en estas regiones han usado diferentes métodos de evaluación, lo que dificulta las comparaciones entre las regiones o tener prevalencias exactas. Por ejemplo, algunos análisis se hacen a partir del autorreporte del pacientes con antecedentes de alergias, lo que sobredimensiona la frecuencia en la población general, mientras que solo unos pocos se basan en la evaluación de IgE o pruebas cutáneas. El uso no selectivo de las variables o tecnologías produce frecuencias muy diferentes.

En países tropicales de América Latina, Asia meridional y África, las publicaciones originales sobre el tema son escasas y se emplean diferentes definiciones de términos como “alergia” y “sensibilización”. En una revisión sistemática de artículos originales en América Latina, sin límite de tiempo o idioma, solo 41 artículos se relacionaron con investigaciones epidemiológicas originales sobre AA

y la mayoría de ellos fueron de México (58 %).⁹ La metodología para evaluar “alergia a los alimentos” y “sensibilización a los alimentos” no se definió en ningún artículo y en ocasiones los términos se emplearon indistintamente. Un estudio en Brasil evaluó el conocimiento de los pediatras sobre la alergia a los alimentos:¹⁵ 895 pediatras completaron el cuestionario centrado en preguntas sobre los síntomas clínicos de los pacientes y cómo manejar la AA. En el diagnóstico de AA se concluyó que los pediatras tienen poca información, ya que la mayoría solo realiza el diagnóstico con base en registros médicos (97 %) y no utiliza pruebas confirmatorias, realizando un manejo agresivo como dietas de restricción extensas que generalmente no se necesitan y con las que no se evitan los alimentos con reactividad cruzada. Estos datos muestran que en numerosos países tropicales existe poca información sobre la alergia alimentaria y que el conocimiento sobre el diagnóstico de la enfermedad es deficiente entre los médicos.

Estudios para evaluar la sensibilización IgE

La forma más común de evaluar la sensibilización de IgE a los alimentos es midiendo la IgE sérica específica o mediante prueba cutánea. Aunque ambas se usan con frecuencia, la especificidad y la sensibilidad pueden variar entre ellas cuando se usan extractos de alimentos. En un metaanálisis reciente en Europa,² la prevalencia de sensibilización al menos a un alimento según la evaluación de IgE específica fue de 10.1 % (IC 95 % = 9.4-10.8) y con prueba cutánea fue de 2.7 % (IC 95 % = 2.4-3.0). Estas observaciones dificultan la comparación de las estimaciones cuando se utilizan diferentes pruebas de diagnóstico. Esta y otras limitaciones hacen que sea difícil comparar los resultados entre los estudios, sin embargo, en esta revisión presentamos resultados considerando estas diferencias y evaluando los aspectos en común.

Los estudios de sensibilización a los alimentos en poblaciones con asma, rinitis, alergia alimentaria o conjuntivitis por lo general presentan mayor frecuencia que en la población general (figura 1). México tiene climas tropicales y subtropicales. En todo su territorio se han llevado a cabo varios análisis para determinar la prevalencia de la sensibilización a los alimentos en población con síntomas alérgicos respiratorios, cutáneos o gastrointestinales. Ávila *et al.*,¹⁶ en la Ciudad de México, evaluaron la sen-

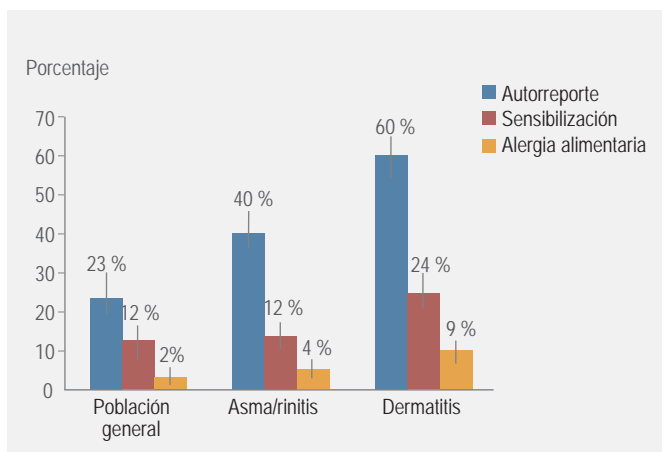


Figura 1. Prevalencia de autorreporte (azul), sensibilización a los alimentos (rojo) y alergia a los alimentos (amarillo) en diferentes poblaciones.

sibilización a los alimentos en 1319 pacientes con sospecha de AA; observaron sensibilización en 442 pacientes (31 %) evaluados mediante prueba cutánea leída por el método de Aas. También encontraron que el grupo etario con mayor sensibilización era el de niños entre uno y siete años (73 %). Los alimentos más frecuentes fueron pescados (12 %), leche (7.7 %) y mariscos (6.5 %). Es importante señalar que no hubo sensibilización al huevo ni a otros alimentos de alto consumo en la población mexicana, como al tomate, cebolla o naranja, fuentes frecuentes de alérgenos.

Resultados similares fueron registrados por Ortega *et al.*,¹⁷ quienes observaron una concordancia de menos de 10 % entre el alimento que sospechaba el paciente y la sensibilización a los alimentos. Los resultados en México^{18,19,20,21} muestran que, en general, la sensibilización al huevo y el maní es menor a la reportada en Estados Unidos y Europa, donde estas fuentes representan casi 80 % de alergia alimentaria.^{4,8} También es importante señalar que otras fuentes descritas con poca frecuencia en poblaciones europeas y estadounidenses como maíz, frijoles y chile tienen una prevalencia proporcionalmente alta en la población mexicana. Sin embargo, el método utilizado para la interpretación de la prueba cutánea (métodos Aas) tiene alta especificidad, pero muy baja sensibilidad²² y es difícil comparar las frecuencias en México con ensayos en otros países latinoamericanos donde esta metodología es poco usada.^{23,24}

Similar a estos resultados, en otros países tropicales de Latinoamérica la sensibilización al huevo

y la leche fue menos frecuente que el camarón y las frutas, pero en el área subtropical la leche y el huevo fueron más frecuentes.^{25,26} Con el camarón ocurre algo curioso: la frecuencia de sensibilización en los niños ocurre incluso cuando no hay consumo, lo que se puede explicar por reactividad cruzada a panalérgenos como la tropomiosina, presente también en los ácaros, que son la principal fuente de sensibilización en los países ubicados en esta zona. Investigaciones en Colombia, Costa Rica y otros países de América Latina realizadas en la población general por autorreporte indican que los frutos podrían ser una causa de reacciones más frecuente que la leche o el huevo.^{27,28,29,30}

Los pacientes en regiones tropicales y subtropicales con dermatitis parecen tener mayor frecuencia de sensibilización a los alimentos, pero los alimentos sensibilizados en algunos casos suelen ser diferentes (figura 2). Medina *et al.*³¹ evaluaron la frecuencia de sensibilización a alimentos en 119 pacientes con dermatitis atópica y observaron una sensibilización por pruebas cutáneas alta a huevo (66 %), leche (10 %), maíz (6 %), pollo (8 %), carne de cerdo (4 %), trigo (4 %) y papa (4 %). En Sao Paulo (Brasil), Tassi *et al.*³² estudiaron la sensibilización a los alimentos en 110 pacientes (1 a 66 años) con dermatitis atópica; 46 pacientes (42 %) estaban sensibilizados al menos a un alimento, pero solo en 26 (23.6 %) se pudo asociar la exacerbación de los síntomas con el consumo de un alimento. De los 26 pacientes con RAA, 11 (46 %) estaban sensibilizados con el alimento reportado por el paciente. La alta sensibilización en

los pacientes sin antecedentes de RAA sugiere que el uso de la prueba cutánea y la IgE sérica específica es bajo en pacientes con dermatitis atópica y son necesarias las pruebas de provocación o dietas de restricción.³³

Reacción alérgica a alimentos

Los estudios de autorreporte tienden a sobreestimar las frecuencias y no miden la sensibilización a los alimentos,³⁴ sin embargo, son útiles para identificar alimentos sospechosos. En un estudio de Leung *et al.*,³⁵ con 3677 niños entre dos y siete años que vivían en Hong Kong, las tasas de prevalencia de la RAA informada por los padres y la diagnosticada por el médico fue de 8.1 y 4.6 %, respectivamente. Las seis principales causas de RAA fueron los mariscos (15.8 %), huevo (9.1 %), maní (8.1 %), carne de res (6.4 %), leche de vaca (5.7 %) y nueces de árbol (5.0 %). En Cartagena, Colombia, Marrugo *et al.*³⁶ evaluaron por autorreporte la frecuencia de RAA en 3099 individuos con un rango de edad de uno a 83 años. La prevalencia de RAA fue de 14.9 %. Las

frutas y verduras (41.8 %), los mariscos (26.6 %) y la carne de res (20.8 %) fueron los principales alimentos sospechosos. Curiosamente, la leche de vaca y el huevo se informaron en menos de 10 % de los casos. Los sujetos con sospecha de enfermedades alérgicas como asma, rinitis o dermatitis informaron con mayor frecuencia RAA (62.9 % *versus* 29.6 % $p < 0.001$), lo que muestra una posible relación entre estas enfermedades y la atopia, pero también puede deberse a una asociación incidental de pacientes que se saben alérgicos y tienen mayor sospecha.

La prueba de provocación oral y la dieta de eliminación de alimentos son confirmatorias para AA, sin embargo, debido a que la prueba de provocación puede ser riesgosa y la dieta de eliminación sin confirmación previa es difícil de mantener, ambas se encuentran en el último paso de los estudios para AA. Relativamente pocos análisis epidemiológicos han utilizado el reto con alimentos alimentario oral y la mayoría son de Europa.^{1,37} Navarro *et al.*³³ compararon 56 pacientes con dermatitis atópica y 53 controles para determinar la relación de la

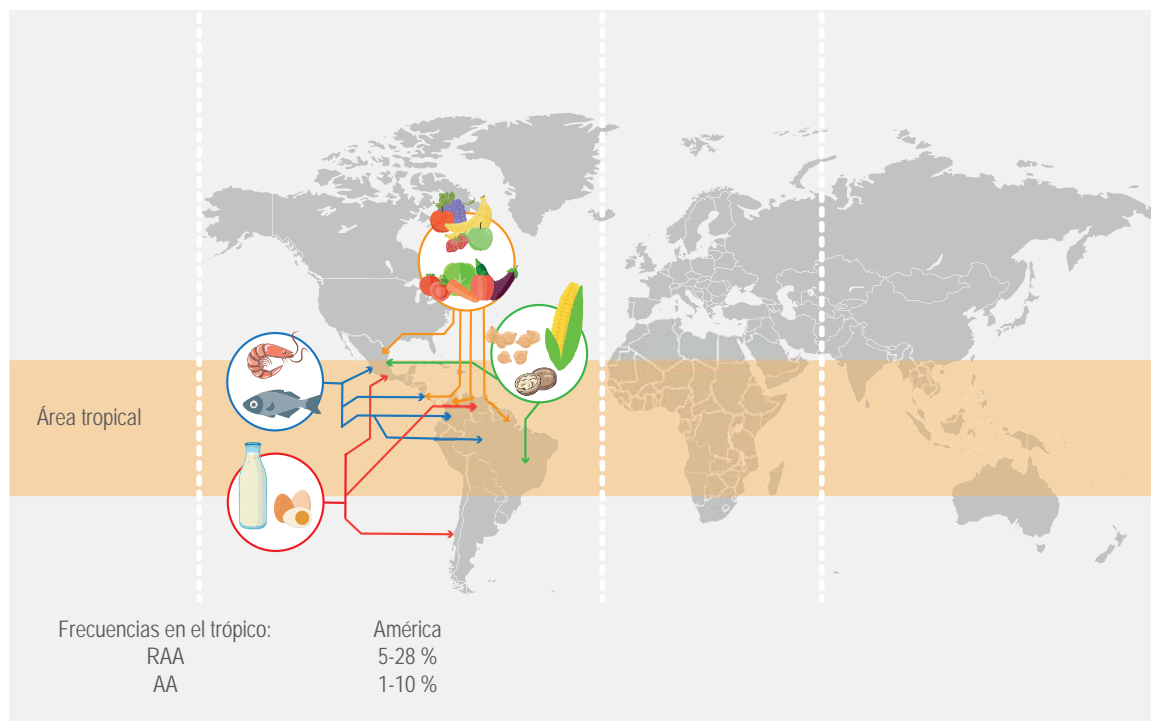


Figura 2. Principales alimentos en el área tropical según continente y frecuencia de RAA y AA. RAA = reacción adversa a los alimentos, AA = alergia a los alimentos.

dermatitis atópica, la alergia a los alimentos y los síntomas gastrointestinales. Entre los pacientes con dermatitis, 45 (80 %) se sensibilizaron a un alimento y la leche de vaca fue el más frecuente (48 %). Los síntomas gastrointestinales estaban asociados con la sensibilización ($p < 0.05$). El diagnóstico AA se confirmó cuando los pacientes mejoraron los síntomas después de la dieta de eliminación.

Madrigal *et al.*,³⁸ en Guadalajara, México, evaluaron los registros médicos de niños menores de cuatro años con antecedentes de RAA y con una prueba de confirmación (dieta de eliminación o prueba de provocación). Teniendo en cuenta las características del episodio, los pacientes fueron clasificados de acuerdo con el grado de sospecha clínica de que la reacción se debió a una AA. De los 291 niños evaluados, solo 22 tenían alta sospecha de AA; con la prueba de provocación o la dieta de eliminación, 11 (50 %) de estos 22 pacientes fueron positivos, lo que representó 3.7 % de todos los pacientes: cinco a leche, dos a huevo, uno a zanahoria, uno a carne y dos a conservantes de alimentos. El estudio proporciona resultados interesantes: una buena historia clínica puede descartar una gran cantidad de RAA, pero las pruebas de confirmación son necesarias porque solo 50 % de los pacientes con alta sospecha de AA fue positivo durante la prueba de provocación o la dieta de eliminación. Estas pruebas confirmatorias no proporcionan información sobre el mecanismo subyacente de la reacción, por lo que siempre deben ir precedidas de una prueba cutánea o una medición de IgE sérica.

Estudios de cohorte sobre alergia alimentaria en Latinoamérica

Los estudios de cohortes con un seguimiento prospectivo permiten una mejor comprensión de las características de las enfermedades alérgicas en los trópicos e identifican los posibles factores de riesgo para la alergia y sensibilización a los alimentos.

López *et al.*,³⁹ en un estudio prospectivo de 114 recién nacidos, evaluaron las manifestaciones clínicas de la alergia durante el primer año de vida en Campinas, Brasil. Durante el primer año de vida, solo dos pacientes fueron sensibilizados a la leche de vaca con un promedio de 0.01 % de la población total. Debido a la baja frecuencia de sensibilización

a los alimentos no fue posible identificar posibles factores de riesgo,⁴⁰ pero la lactancia materna durante al menos seis meses pareció ser un factor de protección para la alergia alimentaria. Esta observación fue respaldada por otra cohorte de nacimiento en Brasil (RM = 0.09, IC 95 % = 0.01-0.51 $p < 0.01$)⁴¹ y otras investigaciones en regiones tropicales.^{42,43,44,45}

En el Distrito Federal, México, López *et al.*⁴⁶ evaluaron factores de riesgo para alergias en una población de 4742 sujetos entre uno y 98 años, de ellos 42 % tenía una enfermedad alérgica: 15 % asma, 20 % rinitis, 18 % conjuntivitis, 19 % dermatitis atópica y 4 % urticaria. Los autores no encontraron que el periodo de destete pudiera ser un factor protector o de riesgo, pero observaron que la herencia familiar y el consumo temprano de leche de vaca, huevo, pescado, carne y legumbres se asociaron con la aparición de la enfermedad alérgica. Los resultados de esta cohorte sugieren que, en lugar de la edad de destete, el tipo de alimentos que se introdujo tempranamente aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad alérgica. Sin embargo, puede haber un sesgo de memoria ya que estos datos se recopilaron retrospectivamente.

En resumen, los principales factores de riesgo para la alergia a los alimentos que identificaron las cohortes de nacimiento en las áreas tropicales fueron los antecedentes familiares de atopia y el destete temprano, especialmente al introducir leche de vaca y huevo a la dieta del infante. Debido a que los factores de riesgo y de protección varían entre las poblaciones, se necesitan más análisis de cohortes de nacimiento.

Conclusiones

Globalmente, los estudios existentes sobre AA son difíciles de comparar debido a las variaciones en la definición de AA y las diferencias en el panel de alimentos probado.^{34,47} Sin embargo, de acuerdo con los datos obtenidos en esta revisión, la alergia alimentaria en los trópicos parece tener puntos en común con los estudios en otras regiones, pero también características distintivas, especialmente con el tipo de alimento que causa la sensibilización. Se requieren investigaciones con pruebas de provocación para confirmar la relevancia clínica de estas sensibilizaciones en América Latina.

Referencias

1. Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(1):35-50. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000196
2. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):62-75. DOI: 10.1111/all.12305
3. Urrego-Álvarez J, Hernández-Bonfante LC, Marrugo-Cano J. Epidemiological factors in food allergy immunopathogenesis. *Salud Uninorte.* 2009;25(2):258. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-5552200900020000.
4. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):805-819. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.03.014.
5. Sampson HA. Food allergy: accurately identifying clinical reactivity. *Allergy.* 2005;60(Suppl 79):19-24. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00853.x
6. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy.* 2001;56(12):1172-1179. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00196.x
7. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(Suppl 6):S1-58. DOI: 10.1016/j.nutres.2011.01.001
8. Boye JI. Food allergies in developing and emerging economies: need for comprehensive data on prevalence rates. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):25. DOI: 10.1186/2045-7022-2-25
9. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):185-195. DOI: 10.1016/j.aller.2013.07.001
10. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):668-676. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.039
11. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(6):580-592. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60220-7
12. Katz Y. Food allergy epidemic: can we reverse the trend? *Isr Med Assoc J.* 2012;14(1):5-6.
13. Shek LP, Lee BW. Food allergy in Asia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6(3):197-201. DOI: 10.1097/01.all.0000225160.52650.17
14. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduzzo LR, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):943-947. DOI: 10.1590/S1807-59322011000600004
15. Sole D, Jacob C, Pastorino A, Porto A, Burns D, Sarinho E, et al. Pediatricians' knowledge on food allergy: pilot study. *Rev Paul Pediatr.* 2007;25(4):311-316. DOI: 10.1590/S0103-05822007000400003
16. Ávila-Castañón L, Pérez-López J, Del Río-Navarro BE, Rosas-Vargas MA, Lerma-Ortiz L, Sienra-Monge JJ. Hypersensitivity detected by skin tests to food in allergic patients in the Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Alerg Mex.* 2002;49(3):74-79.
17. Ortega EV, Vázquez MI, Tapia JG, Feria AJ. Javier. Alergenos más frecuentes en pacientes alérgicos atendidos en un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex.* 2004;51(4):145-150.
18. Rodríguez-Ortiz PG, Muñoz-Mendoza D, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Herrera-Castro D, Vidaurri-Ojeda AC. Características epidemiológicas de pacientes con alergia a alimentos atendidos en el Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica de Monterrey. *Rev Alerg Mex.* 2009;56(6):185-191.
19. Mendez-Juárez LA, Paz-Martínez D, Galindo-García JA, Toriz-Martínez JE. Frequency of positive skin test of allergic diseases in the University Hospital of Puebla. *Alerg Immunol Pediatr.* 1996;5(2):54-56.
20. Ramos-Morín CJ, Canseco-González C. Hypersensitivity to common allergens in the central region of Coahuila. *Rev Alerg Mex.* 1993;40(6):150-154.

21. Orozco-Suárez SA, Zamacona G. Allergenic flora in the Valle de México. Relation to food sensitivity of vegetal origin (I). *Rev Alerg.* 1991;38(3):88-94.
22. Rosas-Vargas MA, González-Reyes M, Del Río-Navarro BE, Ávila-Castañón L, Velázquez-Armenta Y, Sienra Monge JJ. Allergen sensitization and asthma in children from 1 to 3 years of age. *Rev Alerg Mex.* 2002;49(6):171-175.
23. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9(4):186-191. DOI: 10.1111/j.1399-3038.1998.tb00371.x
24. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy.* 2009;64(10):1498-1506. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02093.x
25. Mopan J, Sánchez J, Chinchilla C, Cardona R. Prevalence of sensitization to cow's milk and egg among patients with suspicion of IgE mediated diseases. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(1):41-47.
26. Martínez J, Méndez C, Talesnik E, Campos E, Viviani P, Sánchez I. Skin prick test of immediate hypersensitivity in a selected Chilean pediatric population sample. *Rev Med Chil.* 2005;133(2):195-201. DOI: /S0034-98872005000200007
27. Leal F, García E, Fiorentino S, Gómez E. Sensibilización alérgica a los alimentos tropicales usados en la ablactación. *Actualizaciones Pediatr.* 1991;1(1):3-5.
28. Soto-Quiros M, Gutierrez I, Calvo N, Araya C, Karlberg J, Hanson LA, et al. Allergen sensitization of asthmatic and nonasthmatic schoolchildren in Costa Rica. *Allergy.* 1998;53(12):1141-1147. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03833.x
30. Riggioni O, Montiel M, Fonseca J, Jaramillo O, Carvajal E, Rosencwaig P, et al. Type I hypersensitivity to gramineae pollen (by species) in allergic rhinitis patients. *Rev Biol Trop.* 1994;42(Suppl 1):71-76.
31. Medina-Segura E, González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Canseco-González C. Clinical characteristics of atopic dermatitis in a group of patients attending to the Regional Center of Allergy and Clinical Immunology of Monterrey, Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2004;51(2):45-48.
32. Tassi R, Lima C, Fernandes M, Andrade M, Auns W, Mello J. Sensitization profile in atopic dermatitis patients from HSPE-SPTo airborne and food allergens. *Revi Brasil Alerg Immunopatol.* 2007;30(3):101-106.
33. Navarro D, López C, Villalobos D, Flores L, Rodríguez R, González L, et al. Gastrointestinal symptoms in children with atopic dermatitis and its association with food allergy. *Arch Venezol Puericult Pediatr.* 2004;67(4):181-186.
34. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-646. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.026
35. Leung TF, Yung E, Wong YS, Lam CW, Wong GW. Parent-reported adverse food reactions in Hong Kong Chinese pre-schoolers: epidemiology, clinical spectrum and risk factors. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(4):339-346. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00801.x
36. Marrugo J, Hernández L, Villalba V. Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008;36(6):320-324. DOI: 10.1016/S0301-0546(08)75863-4
37. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(2):155-160. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x.
38. Madrigal BI, Alfaro AN, Jiménez CC, González GJ. Adverse reactions to food in daycare children. *Rev Alerg Mex.* 1996;43(2):41-44.
39. López N, De Barros-Mazón S, Vilela MM, Silva CM, Ribeiro JD. Genetic and environmental influences on atopic immune response in early life. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1999;9(6):392-398.
40. López N, De Barros-Mazon S, Vilela MM, Condino-Neto A, Ribeiro JD. Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. *Eur Respir J.* 2002;20(3):640-645. DOI: 10.1183/09031936.02.00219302
41. Rullo VE, Arruda LK, Cardoso MR, Valente V, Zampolo AS, Nóbrega F, et al. Respiratory infection, exposure to mouse allergen and breastfeeding: role in recurrent wheezing in early life. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150(2):172-178. DOI: 10.1159/000218120

42. Acevedo N, Sánchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, Quiróz C, Álvarez A, et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:13. DOI: 10.1186/1471-2466-12-13
43. Z Zakzuk J, Solano-Aguila G, Sánchez J, Acevedo N, Bornacelly A, Caraballo L. Altered composition of gut microflora in wheezing infants from Cartagena, a tropical city of Colombia. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):AB224. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.891
44. Bascuñán-Gamboa KA, Weisstaub-Nuta SG, Chamorro-Melo RA, Guzmán MA, Araya-Quezada M. Association of dietary patterns and food allergy in infants during the first year of life. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110(5):375-380. DOI: 10.1590/S0325-00752012000500003
45. Chavarría-Milanés JF. Prácticas dietéticas utilizadas en niños costarricenses con riesgo de padecer enfermedad alérgica. *Acta Pediatr Costarricense.* 1997;11(1):23-25.
46. López-Pérez G, Morfín-Maciel BM, Huerta-López J, López-López J, Rivera-Pérez JL, López-Medina L, et al. Risk factors related to allergic diseases at Mexico City. *Rev Alerg Mex.* 2010;57(1):18-25.
47. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA.* 2010;303(18):1848-1856. DOI: 10.1001/jama.2010.582

Evaluation of diagnostic and management concepts of anaphylaxis in non-allergist physicians in Colombia

Evaluación de los conceptos diagnósticos y de manejo de la anafilaxia en médicos no alergólogos de Colombia

Julián Esteban Londoño,¹ María Raigosa,¹ María Clara Vásquez,¹ Víctor Calvo,¹ Ricardo Cardona,¹ Jorge Sánchez¹

Abstract

Background: Several reports show deficiencies in the knowledge of physicians about the diagnostic criteria and the treatment of anaphylaxis, a condition that can have fatal consequences.

Objective: To evaluate the knowledge of physicians in Colombia on the fundamental aspects of anaphylaxis in diagnosis and treatment.

Methods: Analytical cross-sectional study, carried out through a survey of 11 questions that evaluate clinical aspects of anaphylaxis, addressed to general practitioners and specialists in different health areas resident in Colombia. The analysis of the results was based on the correct answers. For approval, a score higher than 70% was needed.

Results: A total of 447 non-allergic doctors analyzed were included, of which only 110 (24.6%) approved the questionnaire in both the questions aimed at the diagnosis and in the treatment of anaphylaxis. Among the factors that were associated with the failure of the survey were the age of the doctor ($p < 0.01$) and work at the first level of care ($p < 0.01$).

Conclusions: Like previous studies, knowledge in the diagnosis and treatment of anaphylaxis is scarce among Colombian physicians. The factors associated with said result are potentially modifiable.

Keywords: Allergy; Immunology; Anaphylaxis; Urticaria; Angioedema

Este artículo debe citarse como: Londoño JE, Raigosa M, Vásquez MC, Calvo V, Ricardo Cardona R, Sánchez J. Evaluación de los conceptos diagnósticos y de manejo de la anafilaxia en médicos no alergólogos de Colombia. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):18-26

ORCID

Julián Esteban Londoño, 0000-0002-3885-4197; María Raigosa, 0000-0003-4309-8506; María Clara Vásquez, 0000-0002-5381-824X; Víctor Calvo, 0000-0002-9107-4093; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413; Jorge Sánchez, 0000-0001-6341-783X

¹Universidad de Antioquía, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Antioquía, Colombia

Correspondencia: Jorge Sánchez.
jotamsc@yahoo.com

Recibido: 2018-07-15
Aceptado: 2018-12-10
DOI: 10.29262/ram.v66i1.524



Resumen

Antecedentes: Varios reportes evidencian la necesidad de mayor conocimiento de los médicos acerca de los criterios diagnósticos y de manejo de la anafilaxia, condición que puede tener consecuencias fatales.

Objetivo: Evaluar en Colombia los conocimientos de los médicos no alergólogos, acerca de los aspectos fundamentales de la anafilaxia en el diagnóstico oportuno y el tratamiento.

Métodos: Estudio transversal realizado mediante una encuesta de 11 preguntas relativas a aspectos clínicos de la anafilaxia, dirigida a médicos generales y especialistas residentes en Colombia. El análisis de los resultados se hizo con base en las respuestas correctas. El corte de aprobación se estableció en > 70 %.

Resultados: Se incluyeron 447 médicos no alergólogos, de los cuales solo 110 (24.6 %) aprobaron el cuestionario tanto en los aspectos diagnóstico como terapéuticos. Entre los factores asociados con reprobar la encuesta se identificó mayor edad ($p < 0.01$) y trabajar en el primer nivel de atención ($p < 0.01$).

Conclusiones: Similar a lo reportado en otros estudios, el conocimiento en el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia fue deficiente entre los médicos colombianos. Los factores asociados con estos resultados son potencialmente modificables.

Palabras clave: Alergia; Inmunología; Anafilaxia; Urticaria; Angioedema

Antecedentes

La anafilaxia se define como una reacción sistémica, de instauración rápida y potencialmente fatal.¹ Las reacciones a medicamentos, alimentos y picaduras de himenópteros causan la mayoría de las crisis, pero cualquier sustancia capaz de inducir la degranulación sistémica de los mastocitos y basófilos puede producirla.¹ Los factores desencadenantes varían con la edad; en los niños, adolescentes y adultos jóvenes los principales desencadenantes son los alimentos, mientras que en pacientes de mayor edad los medicamentos y las picaduras de himenópteros.²

El diagnóstico es fundamentalmente clínico.³ Existen criterios diagnósticos ampliamente aceptados en el ámbito internacional para identificar los casos de anafilaxia,¹ con sensibilidad de 96.7 % y especificidad de 82.4 %.⁴

La anafilaxia es una causa cada más frecuente de consulta en el servicio de urgencias⁵ y es una entidad que puede tener consecuencias potencialmente fatales, por lo que es vital que el médico que realice la atención tenga conocimientos claros y adecuados sobre cómo tratar esta condición. Existen guías de práctica clínica elaboradas con tal propósito,^{6,7} sin embargo, en múltiples reportes en diferentes países se evidencia pobre conocimiento o adherencia a las

guías, lo que genera errores en el manejo de la enfermedad^{8,9} y tiene un importante impacto en la salud del paciente que asiste por anafilaxia a un servicio de salud.

En Colombia no se ha descrito el panorama del manejo de esta enfermedad, sin embargo, se han investigado las causas más frecuentes de alergia en la región de Latinoamérica, entre las cuales se han identificado reacciones a vegetales, frutas, mariscos y medicamentos.^{10,11,12,13,14} El objetivo de este estudio fue evaluar los conocimientos que tienen los médicos en Colombia sobre el diagnóstico y manejo de la anafilaxia y, como objetivo secundario, intentar establecer las variables más relacionadas con el desconocimiento de anafilaxia en la población de estudio.

Método

Estudio transversal en el que como instrumento de evaluación se usó una encuesta virtual dirigida a médicos (generales y de diferentes especialidades) que laboran en Colombia. La encuesta fue enviada a diversas asociaciones médicas y a instituciones de la red hospitalaria de diferentes departamentos del país con diferente nivel de atención. También se realizó una invitación abierta para la participación a través

de redes sociales y encuestas físicas en eventos médicos, para aumentar el número de participantes (66 encuestas). Para las encuestas físicas se dio un tiempo libre para responder las preguntas con supervisión de al menos uno de los investigadores.

La encuesta para medir los conocimientos de los médicos acerca de los parámetros clínicos de anafilaxia se basó en un cuestionario validado en otro estudio y probado en español.¹⁵ Se dejó la opción “no sabe” para evitar respuestas al azar (anexo 1).

Para explorar la relación de los posibles factores sociodemográficos y laborales relacionados con el conocimiento de anafilaxia se aplicó chi cuadrada de independencia o chi cuadrada de relación de verosimilitud; de igual manera se evaluó la fuerza de relación por medio de razón de momios (RM) con sus respectivos intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %).

Se aplicó regresión multivariada como método exploratorio para evaluar la influencia de aspectos sociodemográficos y laborales sobre el conocimiento en anafilaxia y un modelo de regresión logística binaria no condicional para ajustar las RM y sus IC 95 % por múltiples variables. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Para elegir las variables candidatas por plausibilidad se consideraron las referencias bibliográficas. Se utilizó un modelo explicativo con el fin de evidenciar las variables que contribuyen con el efecto. El modelo fue significativo y adecuado ($p < 0.0001$), con 74.7 % de clasificación correcta de los casos. Con la prueba de Hosmer y Lemeshow se confirmó que el modelo presentó un buen ajuste ($p = 0.717$).

Este proyecto se realizó conforme a las recomendaciones para la investigación biomédica, siguiendo las normas sobre bioética en investigación vigentes en el ámbito internacional.

Dado que este estudio es observacional, por sus características metodológicas y temáticas se incluye en el grupo de investigaciones “sin riesgo”. Los datos de los encuestados se protegieron según la Ley de Habeas Data vigente en Colombia (ley estatutaria 1581 de 2012), que provee protección de la información de los participantes. La invitación a cada médico se realizó de forma personal o a través de un correo electrónico cedido por una sociedad científica, previa autorización obtenida por la sociedad para compartir la base. Una vez que el médico aceptaba participar se procedió al envío del cuestionario.

Resultados

Se incluyeron 466 médicos, de los cuales 19 eran especialistas en alergología; estos últimos no fueron analizados en conjunto con los demás médicos, que al obtener puntuaciones significativamente más altas en la encuesta generaban una desviación importante (94.7 % de los alergólogos obtuvo una puntuación superior a 70 %, con promedio de resultado correcto de 83.0 %), lo que alteraba los resultados.

De los 447 médicos restantes, 206 (46 %) eran hombres, con una mediana de edad de 32 años. La media de experiencia laboral fue de seis años y la distribución de los servicios donde prestaban consulta fue la siguiente: 46.8 % servicios de consulta externa, 17.4 % urgencias, 15.9 % cirugía, 8.7 % hospitalización y 2.5 % unidades de cuidados especiales e intensivos. La participación de médicos generales fue de 45.2 % y la de especialistas no alergólogos de 54.8 %, los más frecuentes fueron pediatras (5.6 %), internistas (5.4 %) y ginecólogos (4.9 %) (cuadro 1).

La mayoría de los médicos encuestados trabajaba en ciudades principales (396, 90.0 % de los encuestados) y el resto en ciudades intermedias o del área rural (44, 10.0 %), siete encuestados no respondieron esta pregunta. De acuerdo con el lugar de respuesta, hubo médicos ubicados en 75 % del territorio habitado en Colombia. Se encontró que solo 110 médicos no alergólogos (24.6 %) superaron 70 % de respuestas acertadas.

Respecto a la pregunta 1, que tiene que ver con el diagnóstico de anafilaxia, 68.2 % de los encuestados respondió adecuadamente y 90.6 % a la definición de anafilaxia. Al evaluar el conocimiento acerca de las ayudas diagnósticas usadas en anafilaxia, 21 % indicó que la triptasa es el estudio de elección para apoyar el diagnóstico. De forma similar, hubo pocos aciertos (17.9 %) en cuanto a las causas más comunes de anafilaxia (cuadro 2).

Un porcentaje importante de los médicos acertó en preguntas asociadas con el tratamiento y el uso de adrenalina: 92.2 % medicamento de elección, 76.5 % momento de administración, 85.2 % tiempo de vigilancia y 80.5 % pertinencia de remisión a un especialista. Sin embargo, hubo un menor conocimiento en otros aspectos como la ruta adecuada de administración (45.2 %) y la necesidad de prescribir la adrenalina al dar de alta al paciente (49.9 %).

Hubo mayor porcentaje de respuestas acertadas en las mujeres ($p < 0.05$), especialmente en pre-

Cuadro 1. Aspectos sociodemográficos de 447 médicos no alergólogos participantes en una encuesta sobre conocimientos en anafilaxia

Edad en años (mediana y RI)	32 (RI = 29, 38)	
	n	%
Sexo femenino	206	46.1
Nivel de complejidad laboral*		
Nivel I	184	41
Nivel II	67	15
Nivel III	103	23
Nivel IV	88	19.7
Sin respuesta	5	1.1
Médicos generales	202	45.2
Otras especialidades médicas	245	54.8

RI = rango intercuartílico, cuartil inferior y superior.
*Complejidad de atención en el sitio donde labora el profesional: nivel 1, básica (por ejemplo, consulta ambulatoria sin intervención) y nivel IV, máxima (por ejemplo, hospitales con intervenciones de alto nivel).

guntas asociadas con el tratamiento. Los médicos jóvenes respondieron con mayor frecuencia acertadamente las preguntas asociadas con el diagnóstico y el tratamiento ($p < 0.05$) cuando se compararon con los médicos de mayor edad; para esta variable se observó un crecimiento dependiente de la edad. El factor de incremento para reprobar el cuestionario por edad es de 1.05 veces por año a partir de la mediana de edad (cuadro 3).

Al comparar las respuestas de médicos generales *versus* especialistas no alergólogos, no existieron diferencias significativas en las respuestas relacionadas con el diagnóstico. Solo identificamos diferencia en una pregunta del tratamiento, relacionada con elegir la adrenalina como primera alternativa de tratamiento (especialistas 94.5 % *versus* 89.5 % médicos generales $p = 0.04$).

Los análisis bivariados mostraron diferencias significativas entre los médicos que trabajaban en el área urbana *versus* los del área rural en las preguntas relacionadas con el tratamiento, sin embargo, al realizar el ajuste por otros cofactores esta asociación desapareció. No hubo mayores diferencias entre los grupos al comparar las preguntas en cuanto al diag-

nóstico excepto en el uso de triptasa, 6.8 % *versus* 22.7 % ($p = 0.01$).

Los médicos que trabajan en el servicio de urgencias respondieron con más frecuencia correctamente las preguntas respecto al diagnóstico y tratamiento ($p < 0.05$), mientras que los de consulta externa tuvieron el peor desempeño, tanto en diagnóstico como en tratamiento ($p < 0.05$).

El análisis multivariado de las variables que podían actuar como factores en el resultado del cuestionario se presenta en el cuadro 3. Las que mostraron un resultado significativo en el análisis de ajuste (cirugía, edad, nivel de atención) fueron evaluadas por un modelo parsimonioso utilizando la técnica “hacia atrás” del ajuste de la curva de Nelson Siegel, aplicando máxima verosimilitud. Con este análisis, las variables encontradas persistieron como posibles factores de riesgo para reprobar el cuestionario (cirugía 2.02 (1.04-3.93), edad, 1.05 (1.02-1.08) nivel de atención I, 2.6 (1.52-4.54).

Discusión

El objetivo principal de este estudio fue evaluar los conocimientos que tienen los médicos respecto al diagnóstico y manejo de los pacientes con anafilaxia, lo anterior motivado por recientes publicaciones que han evidenciado deficiencias en el manejo de esta condición en los servicios de urgencias.¹⁵ Adicionalmente, se observó que los medicamentos con mayor frecuencia empleados son los corticosteroides y los antihistamínicos y no la adrenalina, como recomiendan las guías.^{15,16}

Teniendo en cuenta que esta enfermedad puede ser fatal,¹ el conocimiento de los síntomas que permiten identificarla y el tratamiento adecuado son indispensables para realizar un correcto manejo. Similar a lo reportado en otros estudios,¹⁶ el conocimiento de los médicos en nuestra población respecto a la anafilaxia es deficiente, especialmente en las preguntas relacionadas con el tratamiento. Un importante número de médicos respondió adecuadamente las preguntas respecto al diagnóstico (60.9 a 90.0 %, dependiendo la pregunta), lo que indicó un conocimiento aceptable en el reconocimiento de la enfermedad, superior al encontrado en un estudio similar donde participaron médicos rusos (33 %).¹⁶ Sin embargo, la recomendación de las guías clínicas de obtener niveles de triptasa sérica durante el evento agudo para confirmar la enfermedad no era del conocimiento de la mayoría de los participantes (21 %).

Respecto a las preguntas relacionadas con el tratamiento, aunque la mayoría de los participantes reconocieron a la adrenalina como el medicamento de elección, los médicos acertaron con menor frecuencia en la ruta de administración adecuada. Esto se puede traducir en retrasos en cuanto al manejo y, en consecuencia, en un tratamiento incorrecto de la enfermedad. El escaso conocimiento en las indicaciones y uso de la adrenalina por parte del personal médico se ve reflejado en otras investigaciones: en un estudio latinoamericano en el que participaron 11 países se encontró que la adrenalina fue usada solamente en 27 % de los casos de anafilaxia y generalmente solo ante síntomas de choque anafiláctico;¹⁰ en Estados Unidos, entre pediatras del servicio de urgencias solo 66.9 % utilizó la vía intramuscular y más de 60.0 % daba de alta al paciente una vez que era estabilizado, sin esperar un periodo de observación.⁹ Otros estudios en Brasil¹⁷ y Turquía¹⁸ presentaron resultados similares.

En nuestra encuesta, menos de la mitad de los médicos indicaba adrenalina en el plan de alta del paciente con anafilaxia, como recomiendan las guías, y 10.7 % admitió que no sabe cómo hacerlo. Estos resultados se corresponden a lo encontrado en un estudio previo realizado en Medellín, Colombia, donde de 989 pacientes remitidos a alergología con diagnóstico presuntivo de anafilaxia, menos de 50 % tenían prescrita adrenalina.¹⁹

Al evaluar los posibles factores asociados con el mayor o menor conocimiento sobre la enfermedad, observamos que los médicos más jóvenes tuvieron

Cuadro 2. Respuestas ponderadas a cada pregunta del cuestionario sobre conocimiento en anafilaxia aplicado a 447 médicos no alergólogos

	Resultado ponderado aprobado	
	n	%
Pregunta 1	305	68.2
Pregunta 2	405	90.6
Pregunta 3	94	21
Pregunta 4	80	17.9
Pregunta 5	323	72.3
Pregunta 6	412	92.2
Pregunta 7	202	45.2
Pregunta 8	381	84.2
Pregunta 9	342	76.5
Pregunta 10	223	49.9
Pregunta 11	360	80.5

Las preguntas 1, 2, 3, 4 y 5 hacen referencia al diagnóstico y las preguntas 6, 7, 8, 9, 10 y 11, al manejo. Las preguntas realizadas pueden ser evaluadas con detalle en el anexo 1.

un mejor resultado. Estos hallazgos pueden deberse a que los médicos jóvenes teóricamente tendrían los conocimientos más recientes; a medida que los años pasan, en las estrategias de educación médica continua se priorizan otros temas asociados con el quehacer profesional cotidiano. El menor desempeño de los médicos que laboran de forma ambulatoria apoya esta hipótesis, si bien este hallazgo no siempre ha sido en-

Cuadro 3. Posibles factores asociados con bajo conocimiento en anafilaxia en 447 médicos no alergólogos

	Análisis crudo		Análisis ajustado		
	RM	IC 95 %	RM	IC 95 %	p
Sexo masculino	1.53	0.98-2.38	1.01	0.62-1.64	0.9
Edad*	1.07	1.04-1.10	1.05	1.01-1.08	0.006
Área rural	2.78	1.06-7.24	2.12	0.68-6.58	0.2
Más de 5 años de experiencia laboral	1.85	1.20-2.85	1.16	0.69-1.94	0.6
Médico general	1.18	0.76-1.82	1.04	0.63-1.71	0.8
Nivel de atención I	3.02	1.84-4.95	2.37	1.35-4.16	0.003
Cirugía	1.37	0.73-2.56	2.02	1.01-4.04	0.046

Se presentan los análisis bivariados crudos y ajustados para aspectos sociodemográficos y laborales (edad, sexo, ubicación).

*El riesgo (RM) de reprobación del examen de acuerdo con la edad del médico se incrementaba anualmente con un factor de incremento de 1.05 por año de vida por encima de la mediana de edad.

contrado en estudios similares,^{16,20} lo que sugiere que otras variables inherentes al sistema de actualización médica de cada población pueden estar influyendo.

Similar a lo reportado en otros análisis,^{21,22} los alergólogos obtuvieron muy bajas tasas de error en las respuestas en todas las áreas del cuestionario, tal vez debido a que la anafilaxia es parte de su quehacer diario, lo cual también explicaría el mejor resultado entre los médicos de urgencias.

Debido a que los resultados fueron obtenidos de una muestra no probabilística, no representan el universo de médicos en Colombia, sin embargo, entre las fortalezas de este estudio se incluye el gran número de médicos participantes, lo que permite realizar comparaciones entre diferentes grupos y evaluar múltiples variables. Otra debilidad es que nuestros resultados tienen los sesgos inherentes a los estudios por cuestionarios electrónicos, que pueden llevar a sobreestimar los resultados, por lo que es necesario realizar investigaciones adicionales.

El caso clínico al que hacen alusión las preguntas es genérico, lo que podría llevar a ambigüedades,

sin embargo, las preguntas parten de un cuestionario validado y son concretas y de respuesta única de acuerdo con las guías internacionales del tema, lo que permite una respuesta única independiente del caso.

Como conclusión podemos indicar que el conocimiento en el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia es deficiente entre los médicos, pero los factores asociados son potencialmente modificables, por lo que sería conveniente la implementación de cursos o programas educativos que permitan una mayor divulgación de las guías de práctica clínica en anafilaxia.

Agradecimientos

A los médicos que contribuyeron con nuestro proyecto, diligenciando la encuesta completa. A la Universidad de Antioquia y a su instituto universitario prestador de servicios, por el apoyo proporcionado para esta investigación. Al profesor Andrés Mauricio Rangel, quien contribuyó para el diseño metodológico de este estudio.

Referencias

1. Simons FE, Arduso LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(3):193-204. DOI: 10.1159/000354543
2. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of anaphylaxis: contributions from the last 10 years. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(3):163-175. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol25issue3/1.pdf>
3. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT, Force Mot JT, Workgroup PP, et al. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(6):599-608. DOI: 10.1016/j.anai.2014.10.007
4. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):748-752. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.030
5. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(3):536-542. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.11.033
6. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis: a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):341-384. DOI: 10.1016/j.anai.2015.07.019
7. Pajno GB, Fernández-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Álvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018;73(4):799-815. DOI: 10.1111/all.13319
8. Baalman DV, Hagan JB, Li JT, Hess EP, Campbell RL. Appropriateness of epinephrine use in ED patients with anaphylaxis. *Am J Emerg Med.* 2016;34(2):174-179. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.10.003

9. Grossman SL, Baumann BM, García-Peña BM, Linares MY, Greenberg B, Hernández-Trujillo VP. Anaphylaxis knowledge and practice preferences of pediatric emergency medicine physicians: a national survey. *J Pediatr.* 2013;163(3):841-846. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.02.050
10. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):780-788. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.012
11. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):185-195. DOI: 10.1016/j.aller.2013.07.001
12. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduzzo LR, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):943-947. DOI: 10.1590/S1807-59322011000600004
13. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):282-289. DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.019
14. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, Soh JY, Sánchez-Borges M, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J.* 2016;9:20. DOI: 10.1186/s40413-016-0110-7
15. Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting - elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy.* 2012;67(11):1451-1456. DOI: 10.1111/all.12012
16. Munblit D, Treneva M, Korsunskiy I, Asmanov A, Pampura A, Warner JO. A national survey of Russian physicians' knowledge of diagnosis and management of food-induced anaphylaxis. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015901. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015901
17. Colleti J jr, De Carvalho WB. Anaphylaxis knowledge among pediatric intensivists in Brazil: a multicenter survey. *J Intensive Care Med.* 2017;32(10):593-596. DOI: 10.1177/0885066616659866
18. Drupad HS, Nagabushan H. Level of knowledge about anaphylaxis and its management among health care providers. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(7):412-415. DOI: 10.4103/0972-5229.160288
19. Sánchez J. Anaphylaxis. How often patients carry epinephrine in real life? *Rev Alerg Mex.* 2013;60(4):168-171.
20. Desjardins M, Clarke A, Alizadehfar R, Grenier D, Eisman H, Carr S, et al. Canadian allergists' and nonallergists' perception of epinephrine use and vaccination of persons with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(3):289-294. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.03.006
21. Chooniedass R, Temple B, Becker A. Epinephrine use for anaphylaxis: too seldom, too late: current practices and guidelines in health care. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(2):108-110. DOI: 10.1016/j.anai.2017.06.004
22. Lieberman JA, Lieberman P, Wang J. Allergists' opinions on anaphylaxis and epinephrine administration-a case-based survey. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):1075-1077. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.031

Anexo 1. Cuestionario sobre conocimiento en diagnóstico y manejo de la anafilaxia

Médicos incluidos en el estudio

1. Caso clínico: paciente con diagnóstico de hipertensión, sin embargo, no toma la medicación. Inmediatamente posterior al consumo de ceviche de camarones presentó vómito en múltiples ocasiones, y al examen físico presentó los siguientes signos vitales: presión arterial 96/60 mm Hg, frecuencia respiratoria 22, frecuencia cardiaca 100, palidez y sudoración. Sin otros hallazgos al examen físico. ¿Usted pensaría en qué diagnóstico en este paciente?
 - Anafilaxia
 - Intoxicación alimentaria
 - Ninguna de las anteriores
 - No sabe/No responde
 - Gastritis aguda

2. ¿Qué es la anafilaxia?
 - Es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal
 - Es una reacción tóxica grave de instauración rápida y potencialmente mortal
 - Es una reacción alérgica grave de instauración lenta y potencialmente mortal
 - Es una reacción alérgica grave de instauración rápida pero nunca mortal
 - No sabe/no responde

3. ¿Qué prueba de laboratorio de uso habitual apoya el diagnóstico de anafilaxia?
 - Concentración de triptasa total sérica
 - Número de eosinófilos en sangre
 - Concentración plasmática de leucotrienos
 - Número de basófilos en sangre
 - No sabe/no responde

4. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de anafilaxia?
 - En niños, la causa más frecuente son los alimentos
 - En adultos, la causa más frecuente son los alimentos
 - La causa más frecuente de anafilaxia es la picadura de himenópteros
 - Todas son falsas
 - No sabe/no responde

5. ¿Cuál de las siguientes opciones posee la mayor proporción de manifestaciones clínicas de anafilaxia?
 - Urticaria, angioedema, eritema o prurito
 - Hipotensión
 - Disnea y estridor
 - Náuseas y vómitos
 - No sabe/no responde

6. ¿Cuál es el fármaco de elección para el tratamiento de la anafilaxia?
 - Adrenalina
 - Hidrocortisona
 - Prednisona
 - Difenhidramina
 - No sabe/no responde

7. ¿Cuál es la vía de elección para la administración de adrenalina?
 - Intramuscular
 - Subcutánea
 - Endovenosa
 - Intratraqueal
 - No sabe/no responde

8. ¿Cuánto tiempo debe estar en observación un paciente tras sufrir una anafilaxia?

- Entre 6 y 12 horas
- Solo precisa mantenerse en observación si ha presentado choque anafiláctico
- Al cabo de 30 minutos se considera suficiente
- Cuando se ha administrado la medicación, ya puede ser dado de alta
- No sabe/no responde

9. ¿En qué momento debe administrarse la adrenalina en una anafilaxia?

- Cuando se sospeche que se trata de una anafilaxia
- Cuando el paciente está en choque
- Cuando recibamos los resultados de la analítica
- Solamente si hay afectación cutánea
- No sabe/no responde

10. ¿Fórmula adrenalina en el paciente con antecedente de anafilaxia en caso de una reacción en ámbito ambulatorio?

- Sí
- No
- No sabe cómo formularla
- Tiene temor de formularla
- No sabe/no responde

11. ¿Remite al paciente con antecedente de anafilaxia a un médico especializado en el tema, para realización de estudios complementarios?

- Sí
 - No
 - No sabe de su existencia en el medio
 - No sabe/no responde
-

Dialyzed leukocyte extracts for the treatment of recurrent and severe infections in pediatric patients with cellular immunodeficiency: 15 years of experience

Extractos dializados de leucocitos para el tratamiento de infecciones recurrentes y severas en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia celular: 15 años de experiencia

María del Carmen Ayala,¹ Nancy María González,¹ Gerardo Palacios,¹ Lydia Guadalupe Rivera-Morales,² Cristina Rodríguez-Padilla²

Abstract

Background: Dialyzable leukocyte extracts (DLE) have been used to treat several cellular immunodeficiency.

Objective: To review the experience of a tertiary hospital in the use of DLE for the treatment of recurrent or severe infections in children with acquired cellular immunodeficiency not due to HIV.

Methods: We reviewed the medical records of all children who received treatment with EDL of human or bovine origin between 1986 and 2000 to detect recurrent or severe infections without response to a specific antimicrobial therapy and with a quantitative or qualitative deficit in the cellular immune response. The dose of DLE was adjusted according to the percentage of T lymphocytes; the evolution of the patient was evaluated retrospectively for 5 years, the immune response was evaluated by subpopulation of lymphocytes and intradermal tests and inhibition of the leukocyte migration assay (LIF) to PPD, coccidioidin, varidase and candidin.

Results: 150 children received DLE, age 7.0 ± 5.9 years. The most frequent indications included upper respiratory tract (71%), lower respiratory tract (43%), gastrointestinal tract (15%), urinary tract (15%) and neurological infections (4%) and coccidioidomycosis (3%). After starting the DLE, the numbers of T lymphocytes, LIF to PPD and varidase ($> 20\%$) and the intradermal induration of the test increased ($p < 0.001$). In 6 patients (4%) recurrences of respiratory and gastrointestinal tract infections were observed, which resolved, no adverse effects attributable to the DLE were reported.

Conclusions: The use of DLE for recurrent or severe infectious processes in children with cellular immune deficit improved the clinical evolution and the immunological parameters evaluated without adverse effects attributable to their use.

Keywords: Cellular immunodeficiency; Extracted dialyzable leukocytes; Transfer factors; Immunomodulatory; Immunotherapy

Este artículo debe citarse como: Ayala MC, González NM, Palacios G, Rivera-Morales LG, Rodríguez-Padilla C. Extractos dializados de leucocitos para el tratamiento de infecciones recurrentes y severas en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia celular: 15 años de experiencia. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):27-37

ORCID

María del Carmen Ayala, 0000-0003-0681-6804; Nancy María González, 0000-0002-8060-7501; Gerardo Palacios, 0000-0002-8744-2025; Lydia Guadalupe Rivera-Morales, 0000-0001-7329-0449; Cristina Rodríguez-Padilla, 0000-0001-5469-8449



Resumen

Antecedentes: Los extractos dializados de leucocitos (EDL) han sido utilizados en el tratamiento de diversos defectos de la inmunidad celular.

Objetivo: Revisar la experiencia en el uso de EDL para tratar infecciones recurrentes o severas en niños con inmunodeficiencia celular adquirida no debida a virus de la inmunodeficiencia oportuna.

Métodos: Se revisaron expedientes de niños tratados con EDL humano o bovino entre 1986 y 2000, por infecciones recurrentes o severas sin respuesta a antimicrobianos y con déficit en la respuesta inmune celular. La dosis se ajustó por el porcentaje de poblaciones de linfocitos T. En el seguimiento a cinco años, la respuesta inmune se evaluó por subpoblaciones de linfocitos, intradermorreacción e inhibición de la migración de leucocitos (LIF) a PPD, coccidioidina, varidasa y candidina.

Resultados: 150 niños recibieron EDL, edad 7.0 ± 5.9 años. Las indicaciones más frecuentes incluyeron infección respiratoria superior (71 %), respiratoria inferior (43 %), gastrointestinal (15 %), urinaria (15 %), neuroinfección (4 %) y coccidioidomicosis (3 %). Se incrementaron los linfocitos T, el LIF a PPD y varidasa (> 20 %), así como la induración en pruebas de intradermorreacción ($p < 0.001$). Se resolvieron las infecciones que se presentaron (4 %). No se reportaron efectos adversos.

Conclusiones: El uso de EDL mejoró los parámetros inmunológicos y la evolución clínica en niños con déficit inmune celular.

Palabras clave: Inmunodeficiencia celular; Extractos dializados de leucocitos; Factores de transferencia; Inmunomoduladores

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades 25, Unidad Médica de Alta Especialidad, Nuevo León, México

²Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Microbiología e Inmunología, Nuevo León, México

Correspondencia: Gerardo C. Palacios-Saucedo.
palsaugc@gmail.com

Recibido: 2018-08-08
Aceptado: 2018-10-26
DOI: 10.29262/ram.v66i1.531

Abreviaturas y siglas

EDL, extractos dializados de leucocitos inmunes
FT, factor de transferencia

LIF, factor de inhibición de leucocitos
PPD, derivado proteico purificado

Antecedentes

Desde que Lawrence en 1949 demostró la transferencia adoptiva de inmunidad celular por medio de factores de transferencia (FT), se abrió un panorama amplio en el tratamiento de la inmunomodulación.^{1,2,3} Los FT son extractos dializados de leucocitos inmunes (EDL) capaces de transferir, aumentar o desarrollar inmunidad celular en los receptores.^{4,5,6} Cuando los EDL de donadores sensibilizados se administran a receptores no sensibilizados, estos adquieren la capacidad de expresar la respuesta inmune mediada por células de los donadores, siendo este efecto antígeno-específico.^{5,6}

Los datos actuales sugieren que la transferencia de la información inmunológicamente específica por las moléculas contenidas en los EDL requiere la interacción con una célula genéticamente programada para ser reactiva al antígeno, pero que al momento de la interacción no haya sido instruida. El contacto con las moléculas de EDL permitiría a un receptor virgen montar, en un primer encuentro con el antígeno, una respuesta inmunológica secundaria en lugar de una respuesta primaria. Los EDL de animales o humanos son capaces de transferir esta respuesta inmune específica de antígeno mediante la barrera de las especies. Es probable que las moléculas contenidas en los EDL

interactúan con regiones variables de las cadenas alfa o beta de los receptores de la célula T y cambian su avidéz y afinidad por antígenos en una forma que solo ocurriría después del contacto con el antígeno.^{6,7,8,9}

La composición y función de los EDL han sido evaluadas con la prueba de inhibición de la migración de leucocitos (LIF). Este abordaje ha revelado dos actividades antígeno-específicas opuestas que se presentan en la misma fracción dializable > 3500 y < 12 000 Da. Una corresponde a la función inductora/cooperadora (factor inductor) y la otra a la función supresora (factor supresor). Cuando las poblaciones de leucocitos no inmunes se cultivan con el factor inductor, adquieren la capacidad de responder a un antígeno específico y ocurre la inhibición de la migración. Esta conversión a la reactividad es antígeno-específica y dosis-dependiente. Cuando las poblaciones de leucocitos inmunes son cultivadas con el factor supresor, su respuesta a un antígeno específico es bloqueada y se previene la inhibición de la migración.^{7,9}

Los EDL actúan como inmunomoduladores, mejorando o modulando la respuesta inmune en inflamación, enfermedades infecciosas y cáncer. Se ha demostrado que ejercen efecto citotóxico contra varias líneas celulares de cáncer y que reducen la carga tumoral *in vivo*.¹⁰ Los EDL también han sido utilizados en el tratamiento de pacientes con diversos defectos en la inmunidad celular.^{7,8,9,11,12,13} Varios estudios han demostrado que los EDL aumentan los conteos celulares en la médula ósea, los porcentajes de leucocitos, granulocitos y células de la serie roja y reducen la formación de superóxido y de especies reactivas de oxígeno. Estos hallazgos sugieren que los EDL pueden tener un efecto quimioprotector contra efectos secundarios de algunos agentes quimioterapéuticos, entre ellos 5-FU.¹⁴ Otras investigaciones han demostrado cierto efecto antiinflamatorio y antioxidante de los EDL,¹⁵ los cuales han sido utilizados como adyuvantes en la quimioterapia de varios tipos de cáncer, como el de pulmón y el melanoma.^{16,17}

Entre sus ventajas se encuentra su relativa facilidad de preparación, su bajo costo comparado con el de otros inmunomoduladores, no portar microorganismos ni antígenos de histocompatibilidad y que prácticamente no condicionan efectos secundarios.^{6,8,12} En el presente estudio se presenta la experiencia de 15 años de un hospital de tercer nivel del noreste de México con el uso de EDL en el tratamiento de infecciones recurrentes y severas en pacientes pediátricos en

quienes se había documentado déficit adquirido cuantitativo o cualitativo en la respuesta inmune celular no debido al virus de la inmunodeficiencia humana.

Métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con Immunepotent CRP bovino o humano entre 1986 y 2000, tanto de pacientes externos como hospitalizados, por el Servicio de Inmunología Pediátrica del Hospital de Especialidades 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, en el noreste de México. En todos los casos, las indicaciones de los tratamientos fueron infecciones recurrentes o severas que no respondían a tratamiento antimicrobiano. Se excluyeron del estudio los pacientes seropositivos a virus de inmunodeficiencia humana.

Preparación y administración de biocompuestos
El Immunepotent CRP se elaboró a partir de leucocitos de origen bovino o humano en el Laboratorio de Inmunología y Virología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

El Immunepotent CRP de origen humano, el cual es definido como un extracto dializado de leucocitos humanos con actividad de factor de transferencia, se preparó utilizando el método descrito por Lawrence *et al.*:^{1,18}

- A partir de 500 mL de sangre total periférica de donadores humanos reactivos a intradermoreacción específica a los antígenos coccidioidina, varidasa o candidina,¹⁹ colectada en tres bolsas (Fenwal Laboratories, Deerfield, IL, Estados Unidos), se separó el paquete leucocitario y se realizó el conteo del número de leucocitos para determinar el número de unidades (una unidad es la que se obtiene de 1×10^8 leucocitos). El paquete leucocitario se sometió a un proceso de lisis mediante 10 ciclos de congelación y descongelación, para posteriormente ser dializado contra agua destilada por 48 horas a 4 °C a través de una membrana con diámetro del poro de 3500 a 12 000 Da. El material dializado se liofilizó y se almacenó a -70° C en viales hasta su utilización, momento en el cual el contenido fue resuspendido en 3 mL de agua estéril para su aplicación intramuscular.^{1,13}

En cuanto al Immunepotent CRP bovino:

- Se obtiene de forma estéril por diálisis de un homogeneizado de bazo bovino (diámetro del poro de 12 000 a 14 000 Da, Spectra/Por®, Molecular Porous Membrana Tubing, Spectrum Laboratorios, California, Estados Unidos) y es liofilizado (Freezer Dry System Labconco, Estados Unidos). Es un producto libre de pirógenos, evaluado por el ensayo del lisado de Limulus (Endotoxin-Kit-Timed Gel Formation, Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri, Estados Unidos) y libre de bacterias (determinado por el cultivo del producto en diferentes medios de cultivo e *in vivo* por la inoculación en ratones). Una unidad de EDLb, equivalente al dializado de 15×10^8 células de bazo, es disuelta en medio RPMI 1640/10 % SFB estéril y filtrada a través de una membrana con poro de 0.20 μm de diámetro (Corning, Alemania) antes de su uso. Una unidad de EDLb de origen bovino se define como la obtenida en 10^9 linfocitos con acción biológica demostrada por estudios *in vivo* e *in vitro*.¹⁵ El preparado se presenta en frasco con

polvo liofilizado, el cual es disuelto en 3 mL de agua estéril para ser administrado por vía intramuscular, oral o tópica durante tres a 24 meses. El Immunepotent CRP bovino es definido como un extracto dializado de células de bazo de bovinos con actividad de factor de transferencia.

En general, la dosis de administración de los dos preparados de EDL se ajustó de acuerdo con el porcentaje de la cuenta de linfocitos T que tenía cada paciente, tomando como valores normales los descritos en el cuadro 1.²⁰ Los pacientes recibieron solo uno de estos compuestos, ya que en los primeros siete años que abarca el estudio (1986-1993) únicamente se preparaba EDL de origen humano, pero debido a problemas de biodisponibilidad de sangre humana fresca, en la segunda parte del periodo del estudio (1994-2000) los pacientes recibieron exclusivamente EDL de origen bovino.

Evaluación del perfil inmunológico

Todos los pacientes fueron evaluados y seguidos de uno a tres meses durante cinco años en la Clínica de Inmunología Pediátrica del Hospital de Especialida-

Cuadro 1. Valores de linfocitos circulantes considerados como normales de acuerdo con la edad en la que fueron evaluados los pacientes durante el periodo que abarcó el estudio

Células	Valor	Edad		
		1 días-11 meses	1-6 años	7-17 años
Linfocitos	%*	39.0-59.0	38.0-53.0	36.0-43.0
	(Abs**)	02.7-5.4	02.9-5.1	02.0-2.7
T	%	58.0-67.0	62.0-69.0	66.0-76.0
	Abs	01.7-3.6	01.8-3.0	01.4-2.0
CD4+	%	38.0-50.0	30.0-40.0	33.0-41.0
	Abs	01.7-2.8	01.0-1.8	00.7-1.1
CD8+	%	18.0-25.0	25.0-32.0	27.0-35.0
	Abs	00.8-1.2	00.8-1.5	00.6-0.9
CD4:CD8		1.5-2.9	1.0-1.6	1.1-1.4
B	%	19.0-31.0	21.0-28.0	12.0-22.0
	Abs	00.5-1.5	00.7-1.3	00.3-0.5
NK	%	08.0-17.0	08.0-15.0	09.0-16.0
	Abs	00.3-0.7	00.2-0.6	00.2-0.3

*El porcentaje de linfocitos es expresado como el porcentaje del conteo total de células blancas.

**Los conteos absolutos son expresados en 10^3 células/mm³.

Modificado de referencia 20.

des 25. La respuesta inmune celular, en la que predomina la participación de linfocitos y macrófagos, fue valorada de la siguiente manera:

- Porcentaje de linfocitos T, considerando como valores normales los presentados en el cuadro 1.²⁰
- Relación linfocitos T CD4+/linfocitos T CD8+ por citometría de flujo considerando como valores normales los presentados en el cuadro 1.²⁰
- LIF a varidasa, derivado proteico purificado (PPD), coccidioidina y candidina, prueba específica para valorar la calidad de la inmunidad celular hacia un antígeno específico *in vitro*, considerándola positiva cuando el porcentaje de inhibición de la migración de los fagocitos fue mayor a 20 %, utilizando como control la migración de las células sin antígeno.
- Prueba cutánea de hipersensibilidad tardía (intradérmica) a los mismos antígenos, prueba confiable para evaluar la calidad de la inmunidad celular, considerándola positiva cuando 48 horas después de su aplicación intradérmica ocurrió eritema e induración mayor de 10 mm.^{21,22}

Se consideró con inmunodeficiencia adquirida a todos los pacientes que no reunieran alguno de los criterios descritos. En pacientes que tenían comorbilidades o condiciones que limitaban la respuesta al tratamiento específico o que podían inducir *per se* déficit en la inmunidad, tales como desnutrición, fibrosis quística, deficiencia selectiva de IgA y síndrome de Down, entre otros (cuadro 2), se indicó el tratamiento con EDL porque el proceso infeccioso recurrente o severo no respondía al tratamiento antimicrobiano específico que estaba siendo administrado en las dosis, vía e intervalos de administración y duración apropiados.

Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de estadística descriptiva, tales como frecuencias absolutas con porcentajes y media con desviación, así como la prueba de chi cuadrada o de la probabilidad exacta de Fisher para comparar los resultados del estado inmune en escala nominal u ordinal antes y después del tratamiento con EDL. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Cuadro 2. Enfermedades de base en 150 pacientes pediátricos con inmunodeficiencia celular al inicio del tratamiento con extractos dializados de leucocitos

	n	%
Asma bronquial	22	14.6
Rinitis alérgica	19	12.6
Deficiencia de IgA	11	7.3
Retraso psicomotor	6	4
Deficiencia de IgG	6	4
Dermatitis atópica	6	4
Fibrosis quística	5	3.3
Síndrome Down	4	2.6
Cardiopatía congénita	4	2.6
Miastenia gravis	3	2
Emesis en estudio	2	1.3
Lupus eritematoso sistémico	2	1.3
Artritis reumatoide juvenil	2	1.3
Encefalomiелitis desmielinizante	2	1.3
Intolerancia a la lactosa	2	1.3
Dermatitis atópica	2	1.3
Receptor de trasplante renal	1	0.6
Linfoma de Hodgkin en remisión	1	0.6
Neutropenia cíclica	1	0.6
Hipertensión pulmonar congénita	1	0.6
Vasculitis leucocitoclástica	1	0.6
Autismo	1	0.6
Enfermedad granulomatosa	1	0.6
Epilepsia	1	0.6
Neumopatía crónica	1	0.6
Hipotiroidismo	1	0.6
Enfermedad de Behçet	1	0.6
Síndrome de Noonan	1	0.6
Pubertad precoz	1	0.6
Angioedema	1	0.6
Púrpura anafilactoide/alopecia areata	1	0.6
Síndrome de malabsorción intestinal	1	0.6
Ninguna	36	24

Resultados

Se incluyeron 150 pacientes pediátricos, 79 (52.7 %) del sexo masculino y 71 (47.3 %) del femenino, con edades entre cinco meses y 18 años (media de 7 ± 5.9 años). La distribución por grupos de edad fue 63 niños (42 %) de cero a dos años, 48 (32 %) de tres a seis años, 27 (18 %) de siete a 11 años y 12 (8 %) de 12 a 18 años. No se incluyeron 15 niños elegibles, 10 porque no se les realizaron las mediciones para evaluar la respuesta inmune celular posterior al inicio y durante el tratamiento con Immunepotent CRP y cinco porque no se pudo contar con el expediente clínico. El Hospital de Especialidades 25 ofrece cobertura médica a derechohabientes de siete estados del noreste de México. Así, los estados de procedencia de los pacientes de esta serie fueron Nuevo León en 105 (70 %), Coahuila en 24 (16 %), Tamaulipas en 10 (6.8 %), San Luis Potosí en seis (4 %), Zacatecas en tres (2 %), Chihuahua en uno (0.6 %) y Durango en uno (0.6 %).

Los 150 pacientes incluidos tenían el diagnóstico de inmunodeficiencia de tipo celular, 127 (84.6 %) con alteración en la cantidad de linfocitos T y 138 (92 %) en la calidad de dichas células. Presentaron alteración en la cantidad y en la calidad de los linfocitos T, 115 niños (76.6 %), con un déficit promedio de 45 % en la respuesta inmune celular (límites 20 a 70 %). El único inmunomodulador que recibieron estos pacientes fue Immunepotent CRP, con excepción de dos niños a quienes al principio se les agregó levamisol. Todos recibieron el tratamiento correspondiente a su enfermedad de base, así como el tratamiento antimicrobiano para el proceso infeccioso con el que cursaban.

Se observaron antecedentes familiares de enfermedad autoinmune en cuatro pacientes, uno cuyo padre tenía artritis reumatoide, otro con un tío paterno con esclerosis múltiple y dos con un hermano y un primo finados con el diagnóstico de inmunodeficiencia celular. Las patologías de base más frecuentes fueron asma bronquial en 22 (14.6 %), rinitis alérgica en 19 (12.6 %), deficiencia de IgA en 11 (7.3 %), retraso psicomotor en seis (4 %), deficiencia de IgG en seis (4 %), dermatitis atópica en seis (4 %), fibrosis quística en cinco (3.3 %), síndrome de Down en cuatro (2.6 %), cardiopatía congénita en cuatro (2.6 %) y miastenia gravis en tres (2 %) (cuadro 2).

El síntoma de inicio fue fiebre en 50 pacientes (33.3 %). Los cuadros infecciosos con los que cursaban los pacientes al inicio del tratamiento con EDL

fueron diversos: diarrea crónica en 22 (14.6 %), infección del tracto respiratorio superior recurrente en 107 (71.3 %), tales como faringoamigdalitis de repetición, sinusitis crónica, infección del tracto respiratorio inferior 65 (43.3 %), como bronquiolitis y neumonía recurrente o severa, infección de vías urinarias recurrente 22 (14.6 %), meningitis 6 (4 %), herpes simple 6 (4 %) y coccidiodomicosis 5 (3.3 %), entre otros. Cursaron con más de un proceso infeccioso 72 pacientes (48 %). Todos los pacientes recibieron Immunepotent CRP solo hasta que se documentó falta de respuesta al tratamiento convencional para estos padecimientos y una vez que se evidenció el defecto en la respuesta inmune celular. Estuvieron hospitalizados 60 pacientes (40 %), con un promedio de estancia hospitalaria de 20 días (cuadro 3).

En 142 pacientes (94.6 %) se utilizó Immunepotent CRP específico a varidasa. En cinco pacientes (3.3 %) se utilizó Immunepotent CRP de donadores con intradermorreacción positiva a coccidiodina y en tres (2 %) a candidina. El Immunepotent CRP se administró por vía intramuscular en todos los pacientes (100 %). En 10 pacientes (6.6 %) fueron administrados también por vía oral y en dos en forma tópica para el tratamiento de lesiones dérmicas de origen infeccioso. La dosis se calculó de acuerdo con el porcentaje de linfocitos T, con un total de 29 ± 12 dosis durante todo el tratamiento, la cual fue administrada diariamente en una a dos aplicaciones cuando el proceso infeccioso era más severo. Conforme el paciente presentaba mejoría clínica y de laboratorio, la administración se espaciaba a intervalos de una a dos dosis por semana y posteriormente, una dosis cada 15 días o cada mes. La duración del tratamiento fue de tres a 24 meses.

En 127 pacientes (84.6 %), las cifras de linfocitos T eran bajas antes del inicio del tratamiento con EDL; después de iniciar dicho tratamiento, 141 de los 150 niños incluidos (94 %) presentaron incremento ($p < 0.001$). En cuanto a la relación linfocitos T CD4+/CD8+, antes del tratamiento con EDL, 90 niños (60 %) presentaron cifras elevadas de CD4+, 45 (30 %) cifras elevadas de CD8+ y 15 (10 %) una relación normal. En cambio, después del inicio de dicho tratamiento la relación CD4+/CD8+ fue de 2:1 en 141 niños (94 %), lo que evidenció un equilibrio adecuado entre los linfocitos T CD4+ y CD8+ (cuadro 4).

El LIF a varidasa fue normal (> 20 %) solo en nueve pacientes antes del tratamiento con EDL

(6 %), pero después de la administración de estos, 141 pacientes (94 %) tuvieron LIF normal. Solamente 6 % (nueve pacientes) persistió con resultados menores de 20 % (cuadro 4). A otros 30 pacientes se les midió LIF a PPD, que fue normal en ocho (26.6 %) antes del tratamiento con EDL y en 24 (80 %) después del inicio de la aplicación de estos. Solamente tres pacientes (10 %) persistieron con cifras menores a 20 % aún durante el tratamiento, lo que demuestra que hubo mejoría en la calidad de la función del linfocito T ($p < 0.001$).

El estudio inicial de intradermorreacción, como fue descrito en la sección de material y métodos, fue no reactivo en 135 (90 %) niños y reactivo en los 15 restantes (10 %). En el estudio de control después del inicio del tratamiento con EDL, la intradermorreacción fue no reactiva en 23 (15.3 %) y reactiva en 127 niños (84.7 %) (cuadro 4). Debido a que los cinco pacientes con coccidioidomicosis tardaron más tiempo en presentar reactividad en la intradermorreacción, hasta un año en algunos, se continuó con la administración de EDL específicos para *Coccidioides immitis* en aplicación intramuscular una vez al mes. Hasta la conclusión del tiempo de seguimiento (por lo menos durante cinco años) ninguno había presentado recaídas.

Hubo dos defunciones debidas a complicaciones de fibrosis quística, que se consideraron como no asociadas con el uso de Immunepotent CRP ya que previamente los pacientes habían tenido respuesta favorable al tratamiento con este. En los cultivos de secreción bronquial de los dos pacientes se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*.

Antes de iniciar el tratamiento con Immunepotent CRP presentaban desnutrición de segundo grado 36 pacientes (24 %) y de tercer grado 12 (8 %). Después del inicio de tratamiento, estas cifras se redujeron a ocho (5.3 %) y dos (1.3 %), respectivamente ($p < 0.05$) (cuadro 4).

Después del inicio del tratamiento con Immunepotent CRP, en todos los pacientes se observó evolución clínica favorable con rápido control de la fiebre y resolución del proceso infeccioso, menor frecuencia de recurrencias o reinfecciones y menor número de ingresos hospitalarios. En un niño con autismo con cuadros enterales de difícil control y en otro con retraso psicomotor severo y cuadros respiratorio severos y recurrentes, además de resolverse el proceso infeccioso se apreció mejoría en el desa-

Cuadro 3. Procesos infecciosos en 150 pacientes pediátricos con inmunodeficiencia de tipo celular al inicio del tratamiento con extractos dializados de leucocitos

	n	%
Infección recurrente de vías respiratorias superiores	107	71.3
Neumonía recurrente o severa o bronquiolitis	65	43.3
Fiebre de origen a determinar	50	33.3
Infección de vías urinarias recurrente	22	14.6
Diarrea crónica	22	14.6
Herpes simple oral o genital	6	4
Meningitis	6	4
Coccidioidomicosis diseminada	5	3.3
Dermatosis de origen infeccioso	3	2
Endocarditis bacteriana	2	1.3
Vulvovaginitis severa y de difícil control	2	1.3
Escabiosis noruega	1	0.6
Osteomielitis	1	0.6

72 pacientes (48 %) presentaron dos o más procesos infecciosos.

rollo conductual y neurológico después del inicio del tratamiento con Immunepotent CRP. El tiempo de evolución hacia la mejoría después de iniciado el tratamiento fue variable de acuerdo con el diagnóstico de base, el estado nutricional y el proceso infeccioso que motivó el inicio de Immunepotent CRP. No se reportaron efectos adversos o indeseables atribuibles al uso de este durante el tiempo de su administración ni en el periodo posterior de vigilancia de cinco años y de hasta 14 años en algunos niños.

Discusión

Los EDL han sido utilizados en el tratamiento de pacientes con diversos defectos en la inmunidad celular, ya que permiten transferir desde donadores inmunes sensibilizados a receptores no sensibilizados la capacidad de expresar respuesta inmune mediada por células antígeno-específica.^{4,6,7,8,9,11} Los EDL son productos dializables de bajo peso molecular con efectos inmunes específicos, como reacciones de

Cuadro 4. Estado inmunológico y nutricional antes y después del inicio de tratamiento con extractos dializados de leucocitos en 150 pacientes pediátricos con inmunodeficiencia celular

Parámetro	Tratamiento con EDL				p*
	Antes		Después		
	n	%	n	%	
Linfocitos T					
Disminuidos	127	84.6	9	6	< 0.001
Normales	23	15.4	141	94	
Relación linfocitos CD4+/CD8+					
Anormal	135	90	9	6	< 0.001
Normal	15	10	141	94	
LIF a varidasa					
> 20 %	9	6	141	94	< 0.001
≤ 20 %	141	94	9	6	
Intradermorreacción					
Reactiva	15	10	127	84.6	< 0.001
No reactiva	135	90	23	15.4	
Estado nutricional					
Peso normal	<0.00135	23.3	105	70	< 0.001
Desnutrición grado I	65	43.3	34	22.7	
Desnutrición grado II	36	24	8	5.3	< 0.001
Desnutrición grado III	12	8	2	1.3	
Sobrepeso u obesidad	2	1.3	1	0.6	0.500

EDL = extracto dializado de leucocitos, LIF = inhibición de la migración de leucocitos.

*Obtenida utilizando la prueba de chi cuadrada o de la probabilidad exacta de Fisher.

hipersensibilidad retardada y efectos inespecíficos, como el aumento en las poblaciones de linfocitos T y los efectos en la función citotóxica dependiente de anticuerpos, en la actividad quimiotáctica de los monocitos y neutrófilos y en la acumulación de GMP cíclico en los monocitos.^{1,8,23,24} En el presente estudio se evaluó la experiencia del uso de Immunepotent CRP en 150 pacientes pediátricos de la clínica de inmunología pediátrica de un hospital de tercer nivel de atención, cuya cobertura médica incluye varios millones de personas del noreste de México.

Todos los pacientes incluidos tenían el diagnóstico de inmunodeficiencia celular, la mayoría con alteración en la cantidad de linfocitos T (84.6 %) o en la calidad de dichas células (92 %); 76.6 % presentaba alteración de ambas, así como una o más patologías de base, las cuales eran de naturaleza variada. Además de la inmunodeficiencia detectada, algunos

cursaban con patologías autoinmunes, neoplásicas, alérgicas, de naturaleza genética, etcétera. Al ingresar al estudio, presentaban diversas complicaciones infecciosas, cuyo comportamiento era severo, crónico o recurrente y que no respondían al manejo antimicrobiano específico a las dosificaciones, vía de administración y tiempo adecuados.

Los EDL o FT son pequeñas proteínas que “transfieren” la capacidad de expresar inmunidad mediada por células de un donador inmune a un receptor no inmune. Han demostrado ser efectivos en corregir la inmunidad celular deficiente en pacientes con infecciones oportunistas tales como coccidiodiosis y herpes simple, y en proveer inmunidad contra varicela *Zoster* en pacientes con leucemia aguda.^{8,11,25,26,27,28} Kirkpatrick *et al.* desarrollaron un proceso de purificación de factores de transferencia específicos con homogeneidad aparente, lo que per-

mitió separar los factores de transferencia individuales de las mezclas que contienen varios de ellos y así demostrar su especificidad antigénica. Los factores de transferencia de origen bovino y murino fueron purificados por cromatografía líquida de alta resolución, con la que se identificó una secuencia nueva de aminoácidos LLYAQDL/VEDN, la cual representa una porción de estos factores que puede ayudar a definir los mecanismos de acción de los mismos.²⁹ Por otro lado, Hadden describió que por su modo de acción es posible distinguir dos actividades diferentes condicionadas por los EDL:

- La primera es inespecífica e incrementa las actividades del sistema inmune como un adyuvante.
- La segunda es específica y, como su nombre lo indica, solo aumenta la respuesta contra un antígeno determinado.²⁶

Aunque varios laboratorios han tenido éxito en la purificación parcial del principio activo, ninguno ha logrado producir una preparación homogénea.^{8,26} En cuanto a la actividad específica, es importante la selección de donadores en los que las pruebas cutáneas sean fuertemente positivas para el antígeno en cuestión, de otro forma la ausencia de respuesta en receptores de EDL puede ser atribuida al uso de preparaciones inadecuadas.⁷

En el presente estudio se observó mejoría significativa en las cifras de linfocitos T y en la calidad funcional de los mismos. Los pacientes con coccidiodomocosis tardaron más tiempo, hasta un año, para que la intradermorreacción fuera positiva, lo cual probablemente haya sido debido a la evolución natural de la enfermedad, además de que se trataba de pacientes con afectación sistémica grave.³⁰ Sin embargo, después del inicio del tratamiento con Immunepotent CRP hasta el cierre de este estudio no habían presentado recaídas, a diferencia de lo esperado en la evolución natural de la coccidiodomocosis. En estos pacientes, por vía intramuscular se administraron EDL específicos para *Coccidioides immitis*, con los que mostraron mejoría clínica y por laboratorio, así como disminución del tiempo de estancia hospitalaria. El tratamiento ambulatorio continuó con dosis de sostén: una aplicación intramuscular cada mes para mantener memoria inmunológica. La normalización de la relación linfocitos CD4+/CD8+ en la mayoría de los pacientes después del inicio del tratamiento, evidenció un equilibrio en el sistema

inmune asociado con el incremento de los linfocitos T y mejoría de su función, que podría ser atribuida al uso de Immunepotent CRP.

Los pacientes con herpes simple (tipo 1 y 2) presentaron resolución de los cuadros agudos y menos recurrencias con la administración de Immunepotent CRP por vía intramuscular y oral. Estos datos se correlacionan en parte con los obtenidos por Estrada *et al.*, quienes observaron importante mejoría en la respuesta a la terapia de inmunomodulación con factores de transferencia, con una reducción significativa en la frecuencia de recurrencias en los pacientes con herpes oral.²⁷ Piza *et al.*, por otro lado, describen también resultados significativos al administrar factores de transferencia específicos para virus herpes simple, al reducir la frecuencia de recaídas de herpes oral y genital.²⁸

En los pacientes pediátricos con inmunodeficiencia celular analizados en el presente trabajo no se encontró diferencia en su actividad entre el empleo del Immunepotent CRP humano y bovino. La vía de administración fue intramuscular en la mayoría, pero en algunos fue también oral o tópica. En el estudio de Kirkpatrick se comparó la administración vías oral y subcutánea, no encontrando diferencia significativa en la respuesta de hipersensibilidad tardía, por lo que se concluyó que la vía de administración oral es eficaz.^{29,31}

De los pacientes analizados, un niño con autismo recibió Immunepotent CRP, con el que mostró mejoría en su desarrollo neurológico, lo cual había sido reportado en un estudio piloto realizado por Fudenberg.³² Los pacientes con asma bronquial, dermatitis atópica y rinitis alérgica permanecieron asintomáticos por mayor tiempo después del tratamiento con Immunepotent CRP.

Conclusiones

El efecto favorable sobre el estado nutricional probablemente esté relacionado con la reducción en la frecuencia de los cuadros infecciosos severos y recurrentes que presentaban los pacientes antes del inicio del tratamiento con Immunepotent CRP. También es probable que la desnutrición que presentaban los pacientes antes del tratamiento no fuera consecuencia de su estrato socioeconómico, ya que todos eran hijos de padres con un trabajo estable, sino a la inmunodeficiencia celular y a los procesos infecciosos severos y recurrentes secundarios. El hecho de no haber detectado efectos adversos o indeseables atribuibles al

Immunepotent CRP durante y después de su administración sugiere que el uso de estos puede ser seguro.

Los resultados del presente estudio muestran que el uso de Immunepotent CRP parece inducir mejoría en la respuesta inmune celular, con incremento en el porcentaje de linfocitos T, normalización de la relación CD4+/CD8+ y de la respuesta LIF a varidasa, PPD y coccidioidina, y en la intradermoreacción a los mismos antígenos. Esta mejoría en la respuesta inmune celular se tradujo en mejoría clínica de los pacientes, al reducirse el número y severidad de las recurrencias de las complicaciones infecciosas. Además, debido a que no se observaron efectos indesea-

bles atribuibles al uso del Immunepotent CRP, los resultados sugieren que pueden ser una alternativa efectiva y segura para el tratamiento de niños con inmunodeficiencia celular que cursan con complicaciones infecciosas severas y recurrentes, lo cual podría no solo impactar favorablemente el crecimiento y desarrollo de los niños, sino también en mejorar la calidad de vida de estos. No obstante, se requieren más estudios básicos que permitan una mejor caracterización del o los principios activos del Immunepotent CRP y, sobre todo, ensayos clínicos aleatorizados a gran escala para contar con conclusiones definitivas sobre el efecto clínico de este tipo de tratamiento.

Referencias

1. Lawrence HS. The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1949;71(4):516-522. DOI: 10.3181/00379727-71-17242
2. Salazar-Villa RM, Mejía-Ortega J. Uso del factor de transferencia en el asma bronquial alérgica. *Rev Alerg Mex.* 1993;40(2):42-45.
3. Valdés-Sánchez AF, Fernández-Ortega C, Gómez-Echeverría AH, Gillama-Niebla E, Lastra-Alfonso G, López-Saura PA. Dermatitis atópica. Tratamiento con factor de transferencia. Ensayo clínico controlado. *Rev Alerg Mex.* 1991;38(6):158-162.
4. Abramson A, Khan A, Tate GW, Martin RG, Hill NO. Immunocompetence and transfer factor therapy in uveitis. *Br J Ophthalmol.* 1980;64(5):332-338. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1043690/>
5. Dwyer JM. Transfer factor in the age of molecular biology: a review. *Biotherapy.* 1996;9(1-3):7-11. DOI: 10.1007/BF02628650
6. Lawrence HS, Borkowsky W. Transfer factor: current status and future prospects. *Biotherapy.* 1996;9(1-3):1-5. DOI: 10.1007/BF02628649
7. Steele RW, Myers MG, Vincent MM. Transfer factor for the prevention of varicella-Zoster infection in childhood leukemia. *New Engl J Med.* 1980;303(7):335-339. DOI: 10.1056/NEJM198008143030702
8. Sánchez-González DJ, Sosa-Luna CA, Vásquez-Moctezuma I. Factores de transferencia en la terapéutica médica. *Med Clin (Barcelona).* 2011;137(6):273-277. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.05.002
9. Cruz-Barrios MA, Rodríguez-Montiel BN, Furones-Mourrelle JA, Martín-De la Riva AD, Guerra-Suárez LM, Páez-Pérez AT. Patrones de prescripción del factor de transferencia en 11 hospitales de ciudad de la Habana, 2002. *Rev Cubana Salud Pub.* 2005;31(4):291-295. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21418845004>
10. Martínez-Torres AC, Reyes-Ruiz A, Benítez-Londoño M, Franco-Molina MA, Rodríguez-Padilla C. Immunepotent CRP induces cell cycle arrest and caspase-independent regulated cell death in HeLa cells through reactive oxygen species production. *BMC Cancer.* 2018;18(1):13. DOI 10.1186/s12885-017-3954-5
11. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y. Interventions for preventing infection in nephritic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD003964. DOI: 10.1002/14651858.CD003964.pub3
12. Gómez-Vera J, Chávez-Sánchez R, Flores-Sandoval G, et al. Factor de transferencia y alergia. *Rev Alerg Mex.* 2010;57:220-227.
13. Navarro-Cruz D, Serrano-Miranda E, Orea-Solano M, et al. Factor de transferencia en dermatitis atópica moderada y severa. *Rev Alerg Mex.* 1996;43(5):116-123.
14. Coronado-Cerda EE, Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Prado-García H, Rivera-Morales LG, Zapata-Benavides P, et al. In vivo chemoprotective activity of bovine dialyzable leukocyte extract in mouse

- bone marrow cells against damage induced by 5-Fluorouracil. *J Immunol Res.* 2016;2016:6942321. DOI: 10.1155/2016/6942321
15. Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Zapata-Benavides P, Vera-García ME, Castillo-Tello P, García-De-La-Fuente A, et al. Immunopotent CRP (bovine dialyzable leukocyte extract) adjuvant immunotherapy: a phase I study in non-small cell lung cancer patients. *Cytotherapy.* 2008;10(5):490-496. DOI: 10.1080/14653240802165681
 16. Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Miranda-Hernández DF, Sierra-Rivera CA, Zapata-Benavides P, Vera-García ME, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of Immunopotent CRP in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human macrophages. *Afr J Microbiol Res.* 2011;5:3726-3736.
 17. Rodríguez-Salazar MDC, Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Martínez-Torres AC, Zapata-Benavides P, López-González JS, et al. The novel immunomodulator Immunopotent CRP combined with chemotherapy agent increased the rate of immunogenic cell death and prevented melanoma growth. *Oncol Lett.* 2017;14(1):844-852. DOI: 10.3892/ol.2017.6202
 18. Lawrence HS, Al-Askari S. The preparation and purification of transfer factor. En: Bloom BR, Glade PR (editors). *In vitro methods in cell mediated immunity.* EE. UU.: Academic Press; 1971.
 19. Cavazos-Cavazos AM. Inmunoterapia con factor de transferencia en pacientes con coccidiodomicosis. [Tesis de maestría]. México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 1989.
 20. Hannet I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, DeBruyère M. Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunol Today.* 1992;13(6):215-218. DOI: 10.1016/0167-5699(92)90157-3
 21. Shearer WT. Monitoring cellular immune function in HIV infection by the delayed hypersensitivity skin test: alternative to the CD4 T-cell count? *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(1 Pt 1):26-28. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70520-8
 22. Kalish R, Askenasa P. Molecular mechanism of CD8+ T cell-mediated delayed hypersensitivity: implications for allergies, asthma and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:192-199.
 23. Borkowsky W, Lawrence HS. Effects of human leukocyte dialyzable containing transfer factor in the direct leukocyte migration inhibition (LMI) assay. *J Immunol.* 1979;123(4):1741-1748.
 24. Gerbase-DeLima M, Carlquist I, Mendes NF. Specificity of the local transfer of cell-mediated immunity with dialyzable transfer factor. *Cell Immunol.* 1979;48(1):231-234. DOI: 10.1016/0008-8749(79)90115-1
 25. Kirkpatrick CH. Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules. *Mol Med.* 2000;6(4):332-341. Disponible en: <https://www.extratosalergicos.com.br/Papers/imunotransferan/Transfer%20Factors%20Identification%20of%20Conserved%20Sequences.pdf>
 26. Hadden W. Immunopharmacology: immunomodulation and immunotherapy. *JAMA.* 1987;258(22):2008-2017. DOI: 10.1001/jama.1997.03550220214027
 27. Estrada-Parra S, Chávez-Sánchez R, Ondarza-Aguilera R, Correa-Meza B, Serrano-Miranda E, Monges-Nicolau A, et al. Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simplex type I. *Arch Med Res.* 1995;26:S87-S92.
 28. Pizza G, Viza D, De Vinci C, Palareti A, Cuzzocrea D, Fornarola V, et al. Orally administered HSV-specific transfer factor (TF) prevents genital or labial herpes relapses. *Biotherapy.* 1996;9(1-3):67-72.
 29. Kirkpatrick CH, Hamond AR, Morton LC. Murine transfer factors: dose-response relationships and routes of administration. *Cell Immunol.* 1995;164(2):203-206. DOI: 10.1006/cimm.1995.1162
 30. Cid-Chávez DM, Ruiz-Pedraza MD, Sánchez-Sánchez LM, Staines-Boone AT, Castro-Pineda J, Palacios-Saucedo GD. Características clínicas e inmunológicas en pacientes pediátricos con coccidiodomicosis en el noreste de México. *Gac Med Mex.* 2013;149:541-547. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n5/GMM_149_2013_5_541-547.pdf
 31. Kirkpatrick CH. Activities and characteristics of transfer factors. *Biotherapy.* 1996;9(1-3):13-16. DOI: 10.1007/BF02628651
 32. Fudenberg HH. Dialysable lymphocyte extract (DLYe) in infantile onset autism: a pilot study. *Biotherapy.* 1996;9(1-3):143-147. DOI: 10.1007/BF02628672

Sensitivity and specificity of the modified epicutaneous patch test in the diagnosis of respiratory allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus*

Sensibilidad y especificidad de la prueba epicutánea modificada en el diagnóstico de alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus*

Alexis Rosales,¹ Aída Inés López-García,¹ Daniela Rivero-Yeverino,¹ Oswaldo Arana-Muñoz,¹ José Sergio Papaqui-Tapia,¹ Chrystopherson Gengyny Caballero-López,¹ Lorena Ortega-López,¹ Armando Cruz-Hernández,¹ Israel Pablo Ruiz-Márquez,¹ Francisco Valle-Rodríguez¹

Abstract

Background: The skin prick test is recognized as the gold standard for the specific diagnosis of allergy.

Objective: To determine the sensitivity and specificity of the epicutaneous patch test that has been modified for the diagnosis of respiratory allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Methods: An observational, interpretative, prolective, and transversal study. The included patients were between 6 and 49 years old, with symptoms of a respiratory allergy, and a skin test was performed on them by using the European standardized prick test and a modified epicutaneous patch test with the variable of the scarification that occurred before the antigen was applied, and its homogenization with a wooden applicator, which occurred after the antigen was applied. The levels of sensitivity, specificity, and prevalence influence and positive and negative predictive values were calculated.

Results: 104 patients were included, of which 72 (69.2%) were women. The age category of the patients was 24 ± 11.3 years of age. 78.9% of the patients were diagnosed with allergic rhinitis, 1.9% were diagnosed with asthma, and 19.2% were diagnosed with both rhinitis and asthma. The prevalence of the respiratory allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus* was of 62.5%; 94.23% with a correct diagnosis. The sensitivity and specificity of the test was of 93.85% and 94.87%; the positive and negative predictive values were of 96.83% and 90.24%, and the positive and negative likelihood ratios were of 18.30 and 0.06.

Conclusions: The modified epicutaneous patch test was highly sensitive and specific; it decreased the risk of allergen carryover and it lowered the cost of the material that was used.

Keywords: *Dermatophagoides pteronyssinus*; Skin prick test; Respiratory allergy diagnosis

Este artículo debe citarse como: Rosales A, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Arana-Muñoz O, Papaqui-Tapia JS, Caballero-López CG, Ortega-López L, Cruz-Hernández A, Ruiz-Márquez IP, Valle-Rodríguez F. Sensibilidad y especificidad de la prueba epicutánea modificada en el diagnóstico de alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):38-43



Resumen

Antecedentes: La prueba por punción cutánea es el estándar de oro en el diagnóstico específico de alergia.

Objetivo: Determinar sensibilidad y especificidad de la prueba epicutánea modificada para el diagnóstico de alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Métodos: Estudio observacional, interpretativo, prolectivo y transversal. Se incluyeron pacientes de seis a 49 años de edad, con cuadro clínico de alergia respiratoria, en quienes se realizó punción cutánea con técnica europea y prueba epicutánea con la variante de escarificación previa a la aplicación del antígeno y posterior homogenización del mismo con aplicador de madera. Se calculó sensibilidad, especificidad, influencia de la prevalencia, valores predictivos positivo y negativo.

Resultados: Se incluyeron 104 pacientes, 72 (69.2 %) del sexo femenino. La edad fue de 24 ± 11.3 años, 78.9 % tuvo diagnóstico de rinitis alérgica, 1.9 % de asma y 19.2 % de rinitis y asma. La prevalencia de alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus* fue de 62.5 %; 94.23 % estaba correctamente diagnosticado. La sensibilidad y especificidad de la prueba fue de 93.85 y 94.87 %, los valores predictivos positivo y negativo de 96.83 y 90.24 % y los cocientes de probabilidades positivo y negativo de 18.30 y 0.91.

Conclusiones: La prueba epicutánea modificada fue altamente sensible y específica, disminuyó el riesgo de contaminación por arrastre de alérgenos y los costos en el material utilizado.

Palabras clave: *Dermatophagoides pteronyssinus*; Prueba por punción cutánea; Diagnóstico de alergia respiratoria

ORCID

Alexis Rosales, 0000-0002-5671-4139; Aída Inés López-García, 0000-0002-6737-5566; Daniela Rivero-Yeverino, 0000-0002-7586-2276; Oswaldo Arana-Muñoz, 0000-0002-0714-8329; José Sergio Papaqui-Tapia, 0000-0003-4066-5413; Chrystopherson Gengyny Caballero-Lopez, 0000-0001-9003-3006; Lorena Ortega-López, 0000-0003-4995-0069; Armando Cruz-Hernández, 0000-0002-1612-082X; Israel Pablo Ruiz-Márquez, 0000-0003-4158-5693; Francisco Valle-Rodríguez, 0000-0002-0552-7560

¹Universidad Autónoma de Puebla, Hospital Universitario de Puebla, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Puebla, Puebla, México

Recibido: 2018-08-09

Aceptado: 2018-12-10

DOI: 10.29262/ram.v66i1.533

Correspondencia: Alexis Guadalupe Rosales Blanco.
sixela87_13@hotmail.com

Abreviaturas y siglas

IgE, inmunoglobulina E

Antecedentes

Las enfermedades alérgicas mediadas por inmunoglobulina E (IgE) constituyen una de las patologías crónicas y recurrentes más frecuentes en todo el mundo. Se considera que 20 % de la población mundial sufre alguna enfermedad mediada por IgE:

asma, rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, eccema atópico, anafilaxia y alergia alimentaria. Organizaciones como la Organización Mundial de la Salud y la Iniciativa Global para el Asma han estimado que el asma afecta aproximadamente a 200 millones de seres humanos y de estos se considera que más de 50 %

de los casos de asma del adulto y aproximadamente 80 % de asma infantil son de origen alérgico; afecta entre 5 y 15 % de la población infantil mundial.^{1,2,3} La rinitis alérgica es una enfermedad que afecta aproximadamente a 20 % de la población adulta de Estados Unidos e incluso a 40 % de los niños.⁴

Las pruebas cutáneas han representado la herramienta diagnóstica primordial en alergia desde su introducción en 1873 por Blackley, quien en una pequeña área de su propia piel a la que había raspado aplicó granos de polen de hierbas; el resultado fue hinchazón y eritema.^{1,5,6,7,8} En 1908, Mantoux introdujo la prueba intradérmica, que tuvo una rápida aplicación diagnóstica.^{1,7} Schick y Cooke propusieron la prueba intracutánea como herramienta de diagnóstico; algunos años después, en 1924, Lewis y Grant describieron las pruebas por punción y la establecieron como prueba estándar; en 1970 fue modificada por Pepys.^{5,9,10}

Estos métodos han sido utilizados por décadas sin otras modificaciones, aunque en años recientes han sido mejorados con diferentes dispositivos.^{1,5,6} Se consideran el estándar de oro en el diagnóstico específico de alergia debido a su simplicidad, rapidez de realización, bajo costo, seguridad y alta sensibilidad, sin embargo, si se realizan inadecuadamente y sin entrenamiento pueden proporcionar resultados falsos positivos o negativos.^{1,2,5,11,12,13}

La prueba recomendada por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology y el Colegio Americano de Alergia Asma e Inmunología American College of Allergy, Asthma, and Immunology para diagnóstico de alergia mediada por IgE alérgeno-específica se realiza en la cara volar del antebrazo o de forma alternativa en el tercio superior, región interescapular de la espalda. La fosa antecubital es la porción más reactiva del brazo y la muñeca la menor, el lado cubital es más reactivo que el radial, la prueba se debe hacer 5 cm por arriba de la muñeca y 3 cm por debajo de la fosa antecubital. El sitio de prueba se marca con un bolígrafo, de modo que las reacciones individuales no se confundan, la distancia entre los sitios de prueba debe ser de 2 cm, ya que si se realiza demasiado cerca puede dar lugar a resultados falsos positivos. Una gota de la solución del extracto del alérgeno es aplicada con pipeta en cada marca, posteriormente una lanceta de metal especial con un milímetro de longitud en la punta se pasa a través de la gota con

una ligera presión durante un segundo, con la misma presión aplicada para cada prueba, la capa epitelial de la piel debe ser penetrada sin producir sangrado. Debe emplearse una nueva lanceta para cada alérgeno, ya que si se utiliza la misma podría resultar en contaminación cruzada; el exceso de la gota del alérgeno sobre la piel se seca con una toalla de papel un minuto después. Estas técnicas producen menos trauma y tienen mayor reproductibilidad.^{6,9,14,15,16,17,18}

En la década de 1990 surgieron diversos estudios que compararon herramientas disponibles para llevar a cabo las pruebas cutáneas por punción.^{5,11,12,17} En 1997 Camacho *et al.* describieron una variante de la técnica donde previo a la colocación del extracto alérgico se realizó escarificación cutánea.¹⁹

Los dispositivos utilizados para realizar la prueba por punción son lancetas puntiagudas; en ocasiones, lanceta o dispositivo se sumerge en el extracto del alérgeno y luego se pincha la piel; en otros casos, el extracto del alérgeno se aplica en la piel, la cual se pincha con la lanceta. La lanceta más común es con punta sencilla, pero hay algunas con doble punta como las duotip, así como la multi-test para probar múltiples alérgenos simultáneamente. No se recomiendan agujas hipodérmicas, ya que son difíciles de controlar y pueden introducirse profundamente, aumentando el riesgo de sangrado. En algunas ocasiones se utiliza el mismo dispositivo para varios pinchazos y se limpia con una gasa o algodón con alcohol a 75 % entre cada uno, para reducir la posibilidad de traspaso de alérgenos, sin embargo, algunas investigaciones han demostrado que el riesgo de arrastre de alérgenos se mantiene.^{6,20,21,22,23}

La prueba por punción cutánea confirma la sensibilización a un alérgeno específico, pero debe ser interpretada junto con la historia clínica y los síntomas de cada paciente, estas pruebas son altamente específicas y sensibles (70 a 95 % y 80 a 97 % respectivamente). El valor predictivo positivo para el diagnóstico de rinitis alérgica persistente basado en la historia clínica fue de 77 % y para alergia intermitente de 82 a 85 %, que aumenta a 97 a 99 % si se utiliza con la prueba de punción cutánea.^{13,17} Cuando hay cambios en la sintomatología se requiere repetir el estudio para detectar nuevas sensibilizaciones.^{16,19} La reproductibilidad de la prueba por punción cutánea es una indicación de qué tan bien se están gestionando las variables controlables como el sitio de aplicación de la prueba, ángulo de

aplicación del dispositivo, cantidad de presión aplicada, distancia entre sitios de punción, precisión en mediciones de la pápula; y no controlables como la edad, factores raciales, daño de la piel y enfermedades crónicas.^{5,10,24,25}

Métodos

Estudio observacional, interpretativo, prolectivo y transversal. Se incluyeron pacientes con cuadro clínico de alergia respiratoria del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México, con edades entre seis y 49 años, de uno y otro sexo, en un periodo de 14 meses. Se realizó prueba por punción cutánea con técnica europea estandarizada y prueba epicutánea modificada en la cara volar de ambos antebrazos, ambas con solución salina normal e histamina (1 mg/mL), como controles negativo y positivo, respectivamente.

Se consideró prueba positiva una erupción de más de 3 mm respecto al control negativo. La prueba epicutánea modificada consistió en limpieza de la región con algodón o gasa con alcohol a 70 % (elimina la grasa de la propia piel o de productos hidratantes que dificulta la realización correcta de la punción); se señaló la piel en la cara anterior del antebrazo con un marcador, con números al lado de donde se colocaron las gotas de los extractos, se separaron los números al menos 2 cm evitando la zona próxima a la muñeca (5 cm) y de flexión del codo (3 cm). Se realizó una escarificación en la cara anterior del antebrazo con una lanceta metálica estéril de alergia, con punta de 1 mm, marca ALK Abelló Lancet Sterile Disposable®, en un ángulo de 45° para elevar una porción de la epidermis sin causar sangrado, posteriormente se aplicó una gota del extracto alérgico estandarizado de *Dermatophagoides pteronyssinus* del laboratorio IPI ASAC® (Madrid, España), distribuyéndolo uniformemente con un aplicador de madera de 2 mm de la empresa Productos Prácticos de Madera; se limpió suavemente el excedente en la piel con una toalla de papel un minuto después.

En ambas técnicas se interpretaron los resultados de la prueba a los 15 minutos posteriores, de acuerdo con lo establecido por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology, obteniendo un registro permanente del tamaño de la reacción marcando el contorno de la pápula con un bolígrafo y transfiriéndolo con cinta de celofán al formato de recolección de datos.¹⁷ La utilidad de la

prueba se estimó mediante el cálculo de la validez, reproducibilidad y medición de la seguridad de la prueba. Se calculó la sensibilidad, especificidad, influencia de la prevalencia, valores predictivos positivo y negativo.

Resultados

Se incluyeron 104 pacientes, de los cuales 69.2 % fue del sexo femenino y 30.8 % del masculino. La edad promedio fue de 24 ± 10.86 años; 1.9 % de los pacientes presentó diagnóstico de asma, 19.2 % rinitis alérgica y asma, mientras que 78.9 % cursó únicamente con diagnóstico de rinitis alérgica. De los 104 pacientes, 65 (62.5 %) fueron positivos al antígeno de *Dermatophagoides pteronyssinus*, de los cuales cuatro (3.8 %) fueron positivos solo en la prueba de punción cutánea europea estandarizada; 39 pacientes (37.5 %) fueron negativos al antígeno *Dermatophagoides pteronyssinus*, de los cuales dos pacientes (1.9 %) fueron negativos solo en la prueba de punción cutánea europea estandarizada. La prevalencia de la enfermedad fue de 62.50 %. El porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados fue de 94.23 %. La sensibilidad y especificidad de la prueba fue de 93.85 y 94.87 %, respectivamente. Los valores predictivos positivo y negativo fueron de 96.83 y 90.24 %, respectivamente. El cociente de probabilidades positivo fue de 18.30 y el cociente de probabilidades negativo fue de 0.06. El índice kappa fue de 0.91, con un intervalo de confianza de 0.81 a 1.01. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo se mencionan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Comparación de la prueba europea estandarizada y prueba epicutánea modificada

	Prueba europea estandarizada*	Prueba epicutánea modificada
Sensibilidad	97 %	94 %
Especificidad	95 %	95 %
Valor predictivo positivo	99 %	97 %
Valor predictivo negativo	95 %	90 %

*Heizerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test-European standards. Clin Transl Allergy. 2013;3:1-10.

Discusión

La alergia respiratoria es un problema de salud pública que está en aumento y se asocia con pobre calidad de vida.²⁶ El diagnóstico de alergia está basado en la relación entre la historia clínica y los síntomas desencadenados por exposición a alérgenos, así como la positividad a pruebas cutáneas.^{6,17,27,28} La prueba por punción cutánea es el estándar de oro en la detección de alergia mediada por IgE, es mínimamente invasiva, de bajo costo, los resultados son inmediatos y es reproducible, proporcionando confirmación objetiva de la sensibilidad.^{17,29}

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la prueba epicutánea modificada es altamente sensible y específica, estos valores son muy similares a los reportados en diferentes investigaciones realizadas con la prueba europea estandarizada,^{6,17,30,31} por lo que se sugiere como una alternativa eficaz en el diagnóstico de alergia a *Dermatophagoides pteronyssinus*, ya que disminuye el riesgo de contaminación por arrastre de alérgenos y reduce costos en el material utilizado en la práctica de esta técnica.

Referencias

1. Estrada RE, Barragán MM. Pruebas cutáneas en alergia. En: Méndez IJ, Huerta LJ, Bellanti J, Ovilla MR, Escobar GA, editores. Alergia. Enfermedad multisistémica: fundamentos básicos y clínicos. Puerto Rico: Panamericana; 2008.
2. Sicherer HS, Wood AR, American Academy of Pediatrics Section On Allergy And Immunology. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics*. 2012;129:193-199. DOI: 10.1542/peds.2011-2382
3. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195-209. DOI: 10.1111/pai.12066
4. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos M, Figueroa-Morales MA, et al. ARIA México 2014. Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(Supl 1):S3-S116. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/52/94>
5. Fatteh S, Rekkerth DJ, Hadley JA. Skin prick/puncture testing in North America: a call for standars and consistency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):1-9. DOI: 10.1186/1710-1492-10-44
6. Bernstein LI, Li TJ, Bernstein ID, Hamilton R, Spector LS, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(Suppl 3):S1-S148. Disponible en: <https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/allergydiagnostictesting.pdf>
7. Peláez HA, Dávila GI. Tratado de alergología. España: Ergon; 2007.
8. Nieto A, Nieto M, Mazón A. Progresos en el diagnóstico de la alergia. *Rev Alerg Mex*. 2014;61:336-356. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/8/8>
9. Adkinson NF, Bochner SB, Busse WW, Holgate TS, Lemanske FR, O'Heir ER, et al. Middleton's Allergy. Principles and practice. EE. UU.: Mosby; 2014.
10. Justo X, Díaz I, Gil JJ, Gastaminza G. Prick test: evolution towards automated reading. *Allergy*. 2016;71(8):1095-1102. DOI: 10.1111/all.12921
11. Masse MS, Granger Vallée A, Chiriac A, Dhivert-Donnadieu H, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Demoly P, et al. Comparison of five techniques of skin prick tests used routinely in Europe. *Allergy*. 2011;66(11):1415-1419. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02679.x
12. Genser JK, Schmid GP. Diagnóstico de alergia in vivo: pruebas cutáneas. En: Akdis CA, Agache L, Demoly P, Hellings P, Muraro A, van Ree R, et al. Global atlas of allergy. Suiza: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014. Disponible en: <http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/GlobalAtlasAllergy.pdf>

13. Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(3):407-416. DOI: 10.1111/cea.12240
14. Hendrick DJ, Davies RJ, D'Souza MF, Pepys J. An analysis of skin prick test reactions in 656 asthmatic patients. *Thorax*. 1975;30(1):1-2. DOI: 10.1136/thx.30.1.2
15. Pepys J. Laboratory methods in clinical allergy. *Proc Roy Soc Med*. 1972;65:271-272. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/003591577206500320>
16. Ruwff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Gröbl A, Jung K, et al. Skin test for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German society for Allergology and Clinical Immunology. *Pneumologie* 2011;65(8):484-495. DOI: 10.1055/s-0030-1256476
17. Heizerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:1-10. DOI: 10.1186/2045-7022-3-3
18. Camacho-Ibarra VC, López-García AI, Galindo-García JA, Paz-Martínez D, Papaqui-Tapia J. Prevalencia de hipersensibilidad al látex en personal médico. *Rev Alerg Mex*. 1997;44(6):150-152.
19. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Burney PG, Canonica WG, et al. Practical guide to skin prick test in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
20. Ortega MJ, Huerta HR, Cossío OE. Pruebas cutáneas con extractos alérgicos. En: Larenas LD, Ortega MJ, Del Río-Navarro B, Rodríguez PN, Arias CA, Estrada A, et al. *Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011*. *Rev Alerg Mex*. 2011;58(1):16-21. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-guia-mexicana-practica-clinica-inmunoterapia-X0002515111209882>
21. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;101(6):580-592. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60220-7
22. Australian Society of Clinical Immunology and Allergy. *Skin prick testing for the diagnosis of allergic disease. A manual for practitioners*. Australia: Australian Society of Clinical Immunology and Allergy; 2016.
23. Larenas LD, Guidos FG, Arias CA. Patrones de práctica de alergólogos mexicanos en cuanto a pruebas cutáneas con alérgenos durante 2005-2006. *Rev Alerg Mex*. 2008;55:10-17.
24. Nevis F, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:1-12. DOI: 10.1186/s13223-016-0126-0
25. Cardona VR, Serrano RC. *Alergia: abordaje clínico, diagnóstico y tratamiento*. Puerto Rico: Panamericana; 2010.
26. Schou-Nielsen J, Meterán H, Ulrik CS, Porsbjerg C, Backer V. Natural history of skin prick test reactivity: a 20-year prospective study of a random population sample of children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(2):184-188. DOI: 10.1016/j.anai.2017.05.001
27. Nam HY, Lee KS. Comparison between skin prick test and serum immunoglobulin E by CAP system to inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):608-613. DOI: 10.1016/j.anai.2017.03.005
28. Chauveau A, Dalphin ML, Mauny F, Kaulek V, Hechfellner SE, Renz H, et al. Skin prick test and specific IgE in 10 years old children. Agreement and association with allergic diseases. *Allergy*. 2017;72(9):1-9. DOI: 10.1111/all.13148
29. Kwong YK, Jean T, Redjal N. Variability in measurement of allergen skin testing results among allergy-immunology specialists. *J Allergy Ther*. 2014;5:1-5. DOI: 10.4172/2155-6121.1000160
30. Önell A, Whiteman A, Nordlund B, Baldracchi F, Mazzoleni G, Hedlin G, et al. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods. *Allergy*. 2017;72(4):590-597. DOI: 10.1111/all.13047
31. Nevis FI, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:1-12. DOI: 10.1186/s13223-016-0126-0

Diagnosis of allergic sensitization in patients with allergic rhinitis and asthma in a tropical environment

Diagnóstico de la sensibilización alérgica en pacientes con rinitis alérgica y asma en un ambiente tropical

Mario Sánchez-Borges,¹ Arnaldo Capriles-Hulett,² Joselit Torres,³ Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia,⁴ Adriana Castillo,³ Ariadne Dhersy,³ Xiomara Monzón³

Abstract

Background: Few studies in tropical developing countries have utilized molecular diagnosis to characterize allergen-specific responses to aeroallergens.

Objective: To investigate the *in vivo* and *in vitro* responses of IgE antibodies to inhalant allergens in allergic patients with rhinitis and/or asthma.

Methods: A prospective study in which patients with allergic rhinitis and/or asthma were included. Skin prick tests with 16 inhalant extracts of allergens were carried out and total and specific IgE levels for allergens and their molecular components in the serum were determined.

Results: In a total of 189 patients, 73.5% showed high levels of total IgE in the serum. The prick tests were positive for the following allergens: Dust mite extracts; more than 60 %, cat; 29.6 %, dog; 23.4 %, and *Periplaneta Americana*; 21.6 %. Specific IgE for *Dermatophagoides farinae* and *Pteronyssinus* was present in 66.6 % of the patients; for *Blomia tropicalis*; in 45.0 %, for *Ascaris lumbricoides*; in 24.7 %, for cat; in 17.3 %, for parrot feathers; in 14.8 %, and for *Penicillium notatum*; in 12.3 %. IgE antibodies to mite allergens of group 1 and 2 were present in 59.0 % and 70.1 % of the sera; 39.1 % contained IgE to rBlo t5, 30.4 % contained rBla g4, 19.9 % contained rFel d1, 11.8 % contained rArt v3, 11.2 % contained Der p10, 9.9 % contained rBla g2, 9.3 % contained rPer a7, 9.3 % contained nFel d2, and 8.7 % contained rCan f1.

Conclusions: This study confirms that mites are the main sensitizing agents in patients with respiratory allergic diseases in a tropical environment. There was a good correlation between the results of the skin tests and the results of the *in vitro* tests.

Keywords: Allergic rhinitis; Asthma; Molecular diagnosis; Mites

How to cite this article: Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Torres J, Ansotegui-Zubeldia IJ, Castillo A, Dhersy A, Monzón X. Diagnosis of allergic sensitization in patients with allergic rhinitis and asthma in a tropical environment. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):44-54

ORCID

Mario Sánchez-Borges, 0000-0002-9308-6418; Arnaldo Capriles-Hulett, 0000-0002-9855-5391; Joselit Torres, 0000-0002-3100-5141; Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia, 0000-0002-6942-1511; Adriana Castillo, 0000-0002-4381-1941; Ariadne Dhersy, 0000-0002-8246-724X; Xiomara Monzón, 0000-0001-7206-2305

¹Clínica El Ávila, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Caracas, Venezuela

²Centro Médico Docente La Trinidad, Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Caracas, Venezuela

³Instituto Docente de Inmunodiagnóstico, Caracas, Venezuela

⁴Hospital Quironsalud, Departamento de Alergia e Inmunología, Vizcaya, España



Resumen

Antecedentes: Pocos estudios en países tropicales y en desarrollo han utilizado el diagnóstico molecular para caracterizar las respuestas específicas a los aeroalérgenos.

Objetivo: Investigar las respuestas de anticuerpos IgE *in vivo* e *in vitro* a alérgenos inhalantes en pacientes alérgicos con rinitis o asma.

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó pacientes con rinitis alérgica o asma. Se realizaron pruebas cutáneas por punción con 16 extractos de alérgenos inhalantes y se determinaron los niveles de IgE total y específica para alérgenos y sus componentes moleculares en el suero.

Resultados: De 189 pacientes, en 73.5 % se observó niveles elevados de IgE total en el suero. Las pruebas de punción fueron positivas a los siguiente alérgenos: extractos de ácaros más de 60 %, gato 29.6 %, perro 23.4 % y *Periplaneta americana* 21.6 %. La IgE específica para *Dermatophagoides farinae* y *pteronyssinus* estuvo presente en 66.6 %, para *Blomia tropicalis*, *Ascaris lumbricoides*, gato, plumas de perico, *Penicillium notatum* en 45.0, 24.7, 17.3, 14.8 y 12.3 %, respectivamente. Anticuerpos de clase IgE a alérgenos de ácaros de los grupos 1 y 2 estuvieron presentes en 59.0 y 70.1 % de los sueros; 39.1, 30.4, 19.9, 11.8, 11.2, 9.9, 9.3, 9.3 y 8.7 % contenían IgE a rBlot5, rBla g4, rFel d1, rArt v3, Derp 10, rBla g2, rPer a7, nFel d2 y rCan f1, respectivamente.

Conclusiones: Se confirma a los ácaros como los principales agentes sensibilizantes en pacientes con enfermedades alérgicas respiratorias en el trópico. Existió buena correlación entre los resultados de las pruebas cutáneas y las pruebas *in vitro*.

Palabras clave: Rinitis alérgica; Asma; Diagnóstico molecular; Ácaros

Correspondence: Mario Sánchez-Borges.
sanchezbmario@gmail.com

Received: 2018-11-24
Accepted: 2019-01-20
DOI: 10.29262/ram.v66i1.570

Background

The allergic diseases that involve the respiratory tract, rhinitis, asthma, and their comorbidities, represent a major public health concern all over the world, resulting in a significant burden on the patients' quality of life and the use of healthcare resources.^{1,2} The prevalence of allergic rhinoconjunctivitis in Venezuelan children who are 6 to 7 years of age is of 20.4 %, and the prevalence in 13 to 14 year olds is of 24.9 %, whereas the prevalence of asthma in 6-7 year olds is of 20 % and, in 13-14 year olds, the prevalence is 15.4 %.³

Previous investigations that have utilized skin prick tests with commercial extracts have shown that the allergens that induce sensitization in patients with rhinitis and asthma in Caracas are, by order of frequency: domestic mites, dogs, cats, cockroaches, moulds, pollens from grass, bird feathers, and pollens from weeds and trees.^{4,5,6}

For clinical practice, the diagnosis of respiratory allergies is performed routinely through patient questioning, physical examination, immediate-type skin testing, and/or the measurement of total and allergen-specific IgE in the serum. For rhinitis, a cytological evaluation of nasal smears and nasal provocation tests are also used in some centers.⁷ For asthmatic patients, spirometry and the response to bronchodilators are useful to confirm the diagnosis and to follow the evolution of the disease and its response to the treatment; while bronchial provocation tests with methacholine and allergens can be used to confirm nonspecific and specific bronchial hyperresponsiveness, respectively.^{8,9}

Recent developments in molecular biology and genetics have provided a better characterization of allergenic molecules, and the investigation of specific IgE to natural and recombinant allergenic components has been increasingly incorporated as complementa-

ry tests proposed for the study of allergen sensitization.¹⁰ The high prevalence, associated morbidity, and socioeconomic burden of respiratory allergies justify the realization of investigations that contribute to a better characterization of their etiologic factors and the implementation of novel diagnostic, prophylactic, and immunotherapeutic methods that are applicable in patients who suffer from those ailments.

The objectives of this study were to investigate the *in vitro* IgE responses to inhalant allergens in allergic patients with rhinitis and/or asthma from Caracas, Venezuela, and to compare those responses with the results of skin tests performed with commercial crude allergenic extracts.

Methods

Unselected patients who attended three Allergy Services located in Caracas, Venezuela, (“Hospital San Juan de Dios”, “Clínica El Ávila” and “Instituto Docente de Inmunodiagnóstico”), were prospectively included in the study after the diagnosis of rhinitis, rhinoconjunctivitis, rhinosinusitis, and/or asthma was confirmed according to current guideline recommendations.^{11,12} Patients of any age or gender with any diagnostic features that are compatible with those diseases, and at least one positive immediate-type skin test to aeroallergens, were included. Pregnant women, individuals who suffer from severe systemic diseases (malignant neoplasia, immunodeficiencies, diabetes mellitus, nephropathies, hematological or psychiatric diseases), and patients with severe dermatological conditions or dermatographism interfering with skin testing were excluded.

Clinical information about age, gender, frequency of the symptoms, and quality-of-life parameters were used to classify the severity of rhinitis according to ARIA guidelines,¹¹ whereas symptom frequency and spirometry permitted to classify the severity and control of asthma according to the Global Initiative for Asthma guidelines.¹² In order to be included in the study, patients and/or their parents signed informed consent forms. The protocol followed the Declaration of Helsinki, current Good Clinical Practices, and was approved by the Institutional Review Boards of all three participating institutions.

Skin tests

The skin prick tests were performed using disposable lancets (Prick Lancetter, Hollister-Stier, Spokane,

Washington), with the following allergenic extracts: *Dermatophagoides pteronyssinus* (50000 DBU/mL), *Dermatophagoides farinae* (50000 DBU/mL), *Blomia tropicalis* (30000 DBU/mL), dog (50000 DBU/mL), cat (50000 DBU/mL), *Periplaneta americana* (1 mg/mL), *Penicillium notatum* (20000 DBU/mL), *Aspergillus fumigatus* (20000 DBU/mL), *Cladosporium herbarum* (20000 DBU/mL), *Alternaria alternata* (20000 DBU/mL), *Candida albicans* (20000 DBU/mL), *Cynodon dactylon* (Bermuda grass) (50000 DBU/mL), *Ambrosia artemisiifolia* (50000 DBU/mL), *Plantago lanceolata* (50000 DBU/mL), *Amaranthus retroflexus* (10000 DPU/mL), and *Taraxacum officinale* (10000 DPU/mL) (Bial Industrial Farmacéutica, Zamudio, Bizkaia, Spain).

Glycerol saline solution and 1 mg/mL of histamine phosphate were used as negative and positive controls, respectively. The reading was done at 15 minutes, and wheal diameters were recorded. Wheals that were 3 mm greater than the negative control were regarded as positive. Antihistamines were omitted for 96 hours before the skin tests.

Total and specific IgE

The total IgE in the serum was quantified by means of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Euroimmun, Lübeck, Germany). The results were expressed in international units/mL (IU/mL).

Allergen-specific IgE antibodies in the serum were measured through an immunoblot assay. For this purpose, strips containing the respective allergens were incubated with 1:100 dilutions of the patients' sera at room temperature for 30 minutes. The allergen-bound IgE was then detected by incubation with monoclonal anti-human IgE conjugated with alkaline phosphatase for 30 minutes at room temperature. The reaction was revealed by adding chromogenic substrate NBT/BCIP for 10 minutes. The automatic reading was done with EUROBlotOne (Euroimmun, Lübeck, Germany).

The IgE antibodies to the following natural allergens were investigated: Bermuda grass, *Lolium perenne*, *Sorghum halepense*, mugwort (*Artemisia vulgaris*), *Taraxacum officinale*, *Plantago lanceolata*, *Amaranthus retroflexus*, cat, dog, parrot feathers, chicken feathers, duck feathers, goose feathers, *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Dermatophagoides pteronyssinus*,

Dermatophagoides farinae, *Blomia tropicalis*, and *Periplaneta americana*. Additionally, specific IgE antibodies for *Ascaris lumbricoides*, *Echinococcus granulosus*, and *Anisakis simplex* were measured.

The serum specific IgE levels to the following allergen components were investigated: Timothy grass: rPhl p1, rPhl p7, rPhl p12, rPhl p5. *Artemisia vulgaris*: rArt v1, rArt v3, rArt v4. Cat: rFel d1, Fel d2 (Geline serum albumin). Dog: rCan f1, Can f3 (Canine serum albumin). *Dermatophagoides pteronyssinus*: Der p1, Der p2, Der p10. *Dermatophagoides farinae*: Der f1, Der f2. *Blomia tropicalis*: rBlo t5. *Blattella germanica*: rBla g1, rBla g5, rBla g2, rBla g4. *Periplaneta americana*: rPer a7.

According to the instructions of the manufacturer, the results of specific IgE were expressed in classes as follows:

- Class 0: < 0.35 kU/L.
- Class 1: 0.35-0.7 kU/L.
- Class 2: 0.7-3.5 kU/L.
- Class 3: 3.5-17.5 kU/L.
- Class 4: 17.5-50 kU/L.
- Class 5: 50-100 kU/L.
- Class 6 > 100 kU/L.

A result ≥ 0.35 kU/L (\geq Class 1) was deemed positive for the presence of allergen-specific or component-specific IgE in the serum.

Statistical analysis

Quantitative variables are presented as mean \pm 1 standard deviation. Pearson's correlation coefficient was applied to correlate skin test results and specific IgE in the serum, as well as total IgE and specific IgE levels. A p value < 0.05 was deemed significant.

Results

One hundred and eighty-nine patients were included into this study, out of which: 106 (56.0 %) were female and 83 (43.9 %) were male; the mean age was of 19.41 ± 16.23 years old (range: 2 to 67 years of age). One hundred and eighty five patients suffered from rhinitis, rhinitis plus asthma, rhinoconjunctivitis, or rhinosinusitis, while five patients had asthma alone. Most patients had moderate/severe persistent rhinitis (82.1 %) or moderate/severe intermittent rhinitis (11.8 %). The severity of asthma was moderate in 83.6 %, mild in 8.1 %, and intermittent in 8.1 % of

the patients. The control assessment determined that asthma was uncontrolled in 61.2 % of the patients, partially controlled in 34.6 %, and well controlled in 4.0 % (table 1).

The following comorbid conditions were present in the studied patients: atopic dermatitis was present in 20 patients, chronic spontaneous urticaria was present in 16, cutaneous NSAID hypersensitivity

Table 1. Demographics and clinical data

	n	%
Gender		
Female	106	56.0
Male	83	43.9
Diagnosis (n = 189)		
Rhinitis	114	60.3
Rhinitis + asthma	45	23.8
Rhinoconjunctivitis	22	11.6
Asthma	4	2.1
Rhinosinusitis	4	2.1
Severity of rhinitis* (n = 185)		
Mild intermittent	5	2.7
Moderate/severe intermittent	22	11.8
Mild persistent	6	3.2
Moderate/severe persistent	152	82.1
Asthma severity** (n = 49)		
Intermittent	4	8.1
Mild	4	8.1
Moderate	41	83.6
Severe	0	0
Asthma control**		
Well controlled	2	4.0
Partially controlled	17	34.6
Not controlled	30	61.2
Increased total serum IgE (> 100 IU/mL)	139/189	73.5
	Mean \pm standard deviation	
Age (years)	19.41 \pm 16.23 (range 2-67)	
Total serum IgE (IU/mL)	756.28 \pm 1105.65	

*According to Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guidelines.

**According to Global Initiative for Asthma guidelines.

(urticaria, angioedema) was present in 4, aspirin/NSAID exacerbated respiratory disease was present in 1, drug-induced maculopapular rash was present in 1, chronic discoid lupus erythematosus was present in 1, stable systemic lupus erythematosus was present in 1, hypertension was present in 1, sleep apnea was present in 1, hypersensitivity to crustaceans was present in 1, hyperthyroidism was present in 1, and psoriasis was present in 1.

Total serum IgE

The mean values of total serum IgE were 756.28 ± 1105.65 IU/m. Increased levels of total serum IgE (> 100 IU/mL) were present in 139 patients (75.3 %). The distribution of total IgE levels in the studied population is shown in figure 1.

Skin prick tests

Immediate hypersensitivity tests performed by prick method were positive to mite allergenic extracts in more than 60 % of the patients, followed by cat (29.6 %), dog (23.4 %), and *Periplaneta americana* (21.6 %). Mould, grass pollen, and weed pollen extracts induced positive skin prick tests in less than 10 % of the patients (figure 2). Fourteen patients showed positive prick tests to dermatophagoides extracts and negative tests to *blomia tropicalis*, while three patients responded exclusively to *blomia* extract but not to dermatophagoides.

Serum levels of allergen-specific IgE

Specific IgE for *Dermatophagoides farinae* and *Pteronyssinus* was present in the sera of 66.6 % of the patients; for *Blomia tropicalis*, it was present in 45.0 %, for *ascaris lumbricoides*, it was present in 24.7 %, for cat, in 17.3 %, for parrot feathers, in 14.8 % and, for *Penicillium notatum*, in 12.3 %. Specific IgE to other allergens, including moulds, pollens, and feathers of other birds, American cockroach, and dog was present in rates lower than 10 % (table 2). Specific IgE to *Echinococcus granulosus* was present in 7.4 % of the patients, and to *Anisakis simplex*, in 3.1 %. There was a statistically significant positive correlation between total serum IgE and specific IgE to *Ascaris lumbricoides* (figure 3).

Serum specific IgE to allergen components

IgE antibodies to groups 1 and 2 of mite allergens were present in 59.0 % to 70.1 % of the sera, whereas 39.1 % of those contained IgE to rBlo t5, 30.4 % to rBla g4, 19.9 % to rFel d1, 11.8 % to rArt v3, 11.2 % to Der p10, 9.9 % to rBla g2, 9.3 % to rPer a7, 9.3 % to nFel d2, and 8.7 % to rCanf1. IgE antibodies to *Phleum pratense*, *Artemisia*, rCan f3, rBla g1, and rBla g5 were less prevalent (figure 4).

Regarding the results of mite-specific IgE measurements in patients with positive prick tests exclusively to one mite species, we observed that in patients with positive prick tests to *Dermatophagoides* and negative SPTs to *Blomia tropicalis* (n = 14),

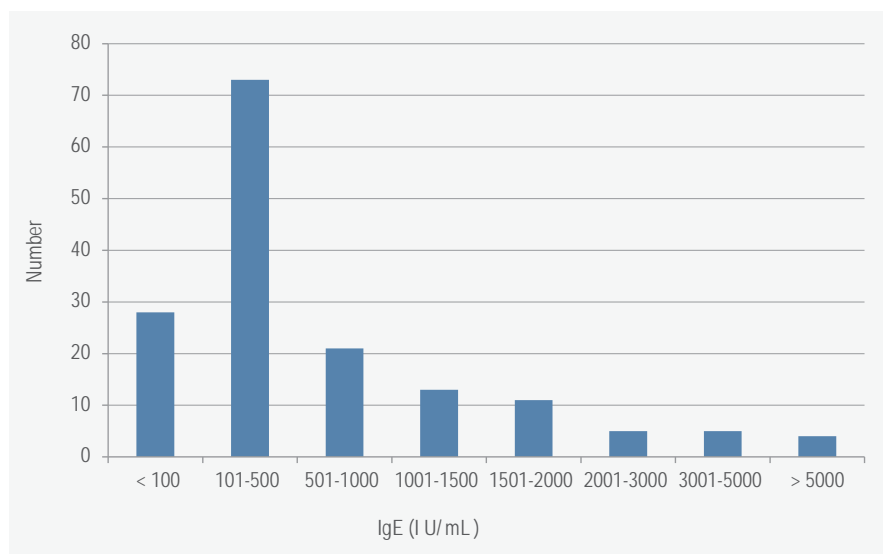


Figure 1. Distribution of total IgE levels in the serum of the studied patients.

Immunoblot was positive to *Dermatophagoides pteronyssinus* or *Dermatophagoides farinae* in 12 patients, and positive to *Blomia tropicalis* in 5 patients. In such group, the component resolved diagnosis was positive to dermatophagoides components in 12 patients and to blo t5 in 3 patients; none of these three patients with SPTs positive to *Blomia* and negative to *dermatophagoides* had serum IgE antibodies, neither to *dermatophagoides*, nor to Blo t5 (data not shown).

Correlations between skin tests and in vitro tests There were statistically significant correlations between prick tests and specific IgE in the serum for *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, and dog, whereas no significant correlations were observed for *Dermatophagoides farinae*, cat, and *Periplaneta americana* (table 2).

Regarding component resolved diagnostic testing, statistically significant correlations were present for these combinations: *Dermatophagoides pteronyssinus* and Der p1, *Dermatophagoides pteronyssi-*

nus and Der p2, *Dermatophagoides farinae* and Der f2, *Blomia tropicalis* and Blo t5, dog and Can F1, dog and Can F3. No statistically significant correlations were found in these combinations: *Dermatophagoides pteronyssinus* and Der p10, *Dermatophagoides farinae* and Der f1, cat and Fel D1, cat and Fel D2, and *Periplaneta americana* and Per A7 (tables 3 and 4).

Discussion

Since allergic respiratory diseases are highly prevalent in the population and lead to an impaired quality of life and a heavy burden on health systems all around the world, it is of overwhelming concern to provide better and cost effective diagnostic and therapeutic tools for its proper management. This is especially important in developing countries where health resources are limited. Few studies have investigated the profiles of allergen-specific IgE antibodies in patients from developing countries, including those located in Latin America.

The incorporation of modern methods based in the precise knowledge of allergenic epitopes of

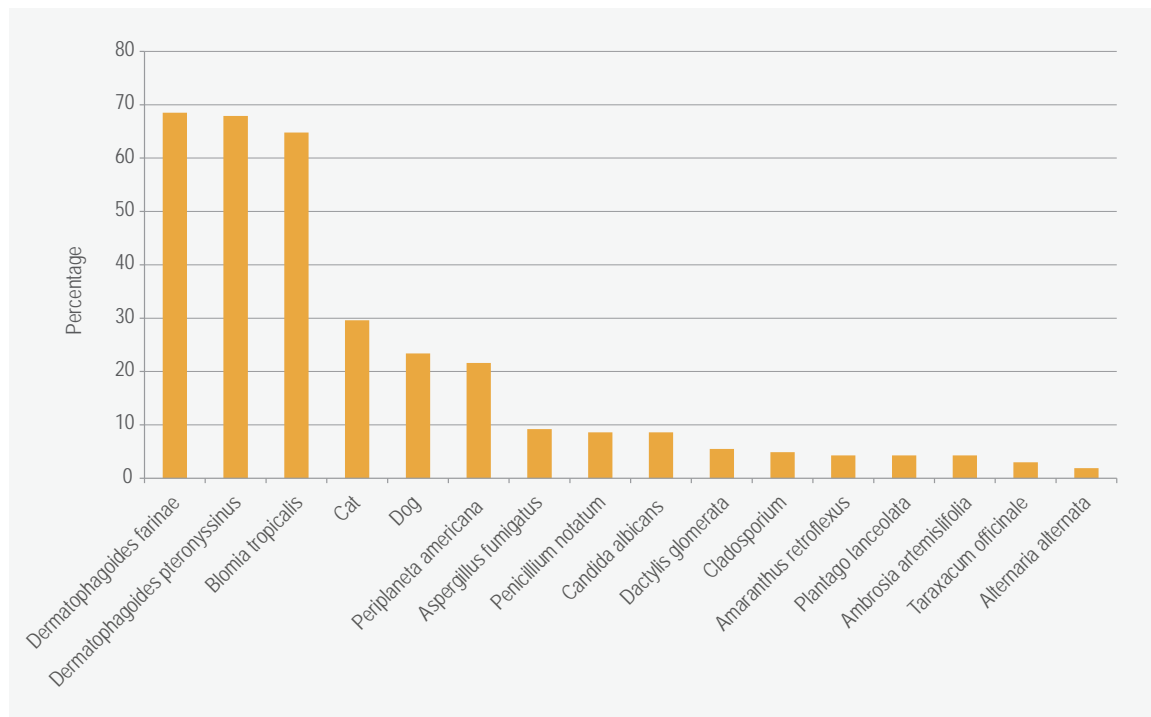


Figure 2. Results of skin prick tests with inhalant allergens expressed as the percentage of positive tests. Positive: wheal > 3 mm than negative control.

common allergens provides the opportunity for improved diagnosis and possibly for the implementation of better therapies; especially molecular-based immunotherapy. The present investigation is aimed at characterizing the *in vivo* and *in vitro* IgE antibody responses to common environmental allergens, including allergen extracts and allergen components from inhalant allergens, in patients with rhinitis and/or asthma and to compare those responses to the results of the skin tests that were performed with commercial crude allergenic extracts.

Table 2. Allergen-specific IgE in the serum*		
Allergen	Positive**	
	(n)	%
<i>Dermatophagoides farinae</i>	108	66.6
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	108	66.6
<i>Blomia tropicalis</i>	73	45.0
<i>Ascaris lumbricoides</i>	40	24.7
Cat	28	17.3
Parrot feathers	24	14.8
<i>Penicillium notatum</i>	20	12.3
<i>Amaranthus retroflexus</i>	14	8.6
<i>Cynodon dactylon</i>	12	7.4
<i>Lolium perenne</i>	11	6.8
<i>Aspergillus fumigatus</i>	11	6.8
<i>Periplaneta americana</i>	11	6.8
Dog	10	6.2
<i>Artemisia artemisiifolia</i>	9	5.5
<i>Alternaria alternata</i>	9	5.5
<i>Candida albicans</i>	7	4.3
<i>Plantago lanceolata</i>	6	3.7
<i>Sorghum halepense</i>	5	3.1
<i>Cladosporium herbarum</i>	5	3.1
<i>Anisakis simplex</i>	5	3.1
Chicken feathers	3	1.8
<i>Taraxacum officinale</i>	2	1.2
Duck feathers	1	0.6
Goose feathers	1	0.6

*Measured through Immunoblot.
**> 0,35 kU/L.

Curiously, moderate persistent rhinitis and/or moderate and uncontrolled asthma were more frequent in the studied patients. This observation is likely related to the fact that, in the present study, patients were recruited from allergy clinics, where patients are referred from general practitioners or pediatricians who lack specialized diagnostic and therapeutic resources to treat patients with more severe allergic diseases.

Increased total serum IgE is generally considered a diagnostic parameter for atopy in patients who are exposed to temperate climates in industrialized countries. However, in the tropics, the value of this biomarker is usually limited due to the high prevalence of intestinal helminthiasis that are able to stimulate polyclonal IgE synthesis and potentiate IgE production to environmental allergens.¹³ For that reason, although we did not perform coprological investigations for the presence of parasites, we measured IgE antibodies to *Ascaris lumbricoides*, *Echinococcus granulosus*, and *Anisakis simplex*, which were present in 24.7 %, 7.4 % and 3.1 % of the patients, respectively. Zakzuk *et al.* observed the presence of ascaris-specific IgE in the serum in 26.5 % of young children from Cartagena, Colombia.¹⁴ We postulate that increased total IgE levels in our patient's sera could be attributed to past or current helminth infestations in at least one quarter of the patients, whereas, in the remaining 75 %, those results would be more likely related to the atopic condition or other etiologies. This hypothesis finds support in the presence of a statistically significant correlation between total serum IgE and positive ascaris-specific IgE in the serum (figure 4). In consequence, in the absence of past or current intestinal helminthiasis, especially in patients from a higher socioeconomic status, levels of IgE could be useful markers for suspecting atopic disease even in tropical environments.

Skin prick tests to mite allergen extracts were positive in a large proportion of our patients; followed by cat, dog, and American cockroach. These results confirm previous observations^{4,5,6} and suggest that, in Caracas, where no major seasonal climatic variations are present, pollen and mould allergens would not be frequent etiologic factors of allergic respiratory diseases in most of the patients. It must be taken into account that, in Caracas, there are only two major seasons; a dry season running from De-

cember to April, and a rainy or humid season which is present between May and November. Then, with seasonal variations, mild and allergic diseases tend to be perennial (persistent) instead of seasonal (intermittent).

The results of prick tests were confirmed by measurement of allergen-specific serum IgE through enzyme-linked immunoblot tests with crude allergens since, once again, mites predominated as the main cause of allergic sensitization, followed by cat, dog, and, at a lesser degree, bird feathers and moulds. A major discrepancy was observed between positive skin tests and *in vitro* IgE levels to American cockroach (21.6 % for prick tests versus 6.8 % for *in vitro* tests), while low proportions of patients showed serum IgE to the investigated pollens.

Jimenez *et al.* described increased levels of specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus* in 86.6 % and to *Blomia tropicalis* in 84.4 % of asthmatic patients from Cartagena, Colombia.¹⁵ These values are higher than those that are observed in the current study. In Singaporean children with allergies, Kidon *et al.* observed sensitization rates of 89 % for *Dermatophagoides pteronyssinus* and 70 % for *Blomia tropicalis*,¹⁶ and, in 3-year-olds, Zakzuk *et al.* observed rates of 18.6 % for *Dermatophagoides pteronyssinus* and 33.3 % for *Blomia tropicalis*.¹⁴

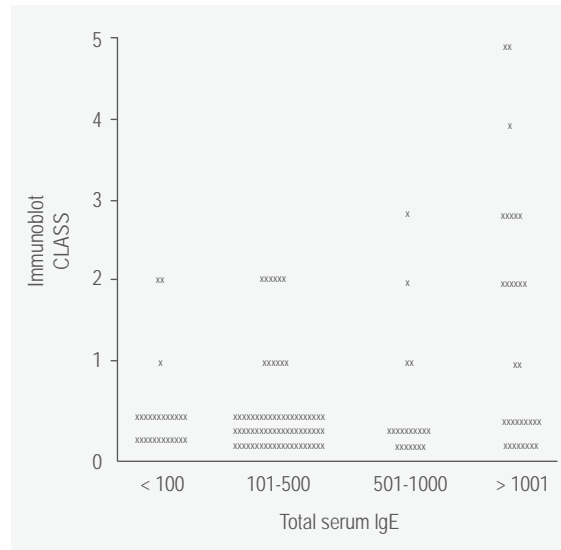


Figure 3. Correlation between total serum IgE and specific IgE to *Ascaris lumbricoides* ($r = 0.5$, $p < 0.05$).

The results of tests for specific IgE to allergenic components were compatible with the results of skin tests and immunoblot with crude allergens since specific IgE antibodies to group 1 and 2 mite allergens, Blo t5, Bla g4, and Fel d1 were present with

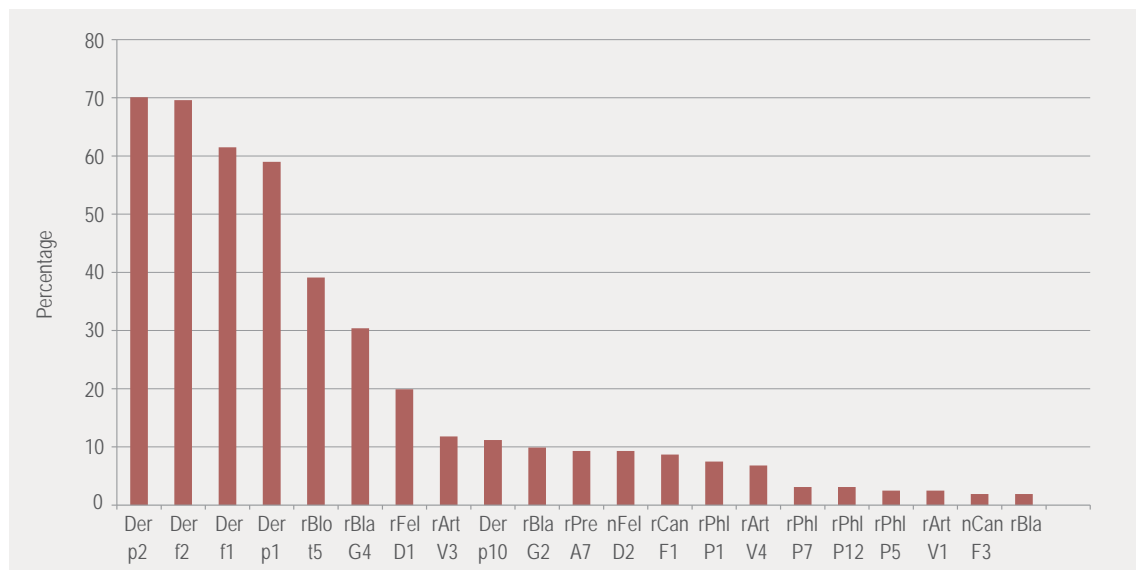


Figure 4. Specific IgE to allergen components.

Table 3. Correlation between skin tests* and specific IgE**

Allergen	Correlation coefficient (r) [§]	Confidence interval	p
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	0.26	0.08-0.43	<0.05
<i>Dermatophagoides farinae</i>	0.16	-0.02-0.34	NS
<i>Blomia tropicalis</i>	0.43	0.26-0.57	< 0.05
Dog	0.39	0.08-0.63	< 0.05
Cat	0.05	-0.23-0.33	NS
<i>Periplaneta americana</i>	-0.11	-0.43-0.22	NS

*Skin prick tests: positive ≥ 3 mm. **Immunoblot assay.

[§]Pearson's correlation coefficient.

NS = not significant.

more frequency. These data are quite like the results of Jimenez *et al.*¹⁴ and Kidon *et al.*¹⁶ concerning specific IgE to Der p2, Der p1 and Der p10. Once again, IgE antibodies to pollen components from *Phleum pratense* and *Artemisia vulgaris* were less prevalent.

Blo t5 and Blo t21 have been proposed as the specific non cross-reacting major allergenic components involved in sensitization to *Blomia tropicalis*. In a previous study, it was found that positive prick tests to Der p5 were present in 38.0 %, and to Blo t5 in 42.4 % of 92 allergic patients; in that study, the rates of positive skin tests and the mean wheal sizes induced by Derp5

and Blo t5 were significantly lower than the responses to the natural extracts of both *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*.¹⁷

The prevalence of allergic sensitization to Blo t5 in our allergic population, as determined by quantification of specific IgE, is close to what has been reported in Cartagena, Colombia (42.2 %, 59.6 % and 51 %),¹⁵ and Singapore (45 %).¹⁶ The observed rate of positivity of prick tests to *Blomia tropicalis* extract in 64.8 % of the studied population is likely due to cross-reactions between allergen components that are present in the *Blomia*

Table 4. Correlation between skin tests* and specific IgE** to mite allergen components

Allergen-component	Correlation coefficient (r) [§]	Confidence interval	p
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> -Der p1	0.27	0.08-0.43	< 0.05
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> -Der p2	0.33	0.15-0.48	< 0.05
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> -Der p10	0.01	-0.17-0.20	NS
<i>Dermatophagoides farinae</i> -Der f1	0.01	-0.17-0.20	NS
<i>Dermatophagoides farinae</i> -Der f2	0.25	0.06-0.41	< 0.05
<i>Blomia tropicalis</i> -rBlo t5	0.29	0.10-0.46	< 0.05
Cat- rFel D1	-0.03	-0.31-0.25	NS
Cat- rFel D2	0.03	-0.25-0.31	NS
Dog- rCan F1	0.38	0.07-0.62	< 0.05
Dog- nCan F3	0.43	0.13-0.66	< 0.05
<i>Periplaneta americana</i> -rPer A7	0.23	-0.11-0.52	NS

*Skin prick tests: positive ≥ 3 mm. **Immunoblot assay. [§]Pearson's correlation coefficient.

NS = not significant.

tropicalis extract, which are shared by other mites, including *Dermatophagoides spp.*

A group of allergic patients who reacted exclusively to *Blomia tropicalis* and did not react to *dermatophagoides* on the skin test was previously described. This group represents about 12.5 % of our allergic patients,¹⁸ confirming other observations from Venezuela¹⁹ and Colombia,¹⁵ where 10-11 % and 8-9 % of the patients, respectively, reacted exclusively to *blomia* extract. In our current study, 8.5 % of the patients showed positive SPTs to *dermatophagoides* associated with negative tests to *Blomia tropicalis*, and this observation could be confirmed *in vitro* in most of the patients. However, in three patients with positive SPTs to *Blomia tropicalis* and, negative tests to *dermatophagoides* serum specific IgE antibodies to *Dermatophagoides spp.* and *Blomia tropicalis* were not demonstrated.

Der p10, tropomyosin, is also an interesting topic interesting to be discussed; since this allergen has been involved in cross-reactions between mites, cockroaches, helminths, and crustaceans. Specific IgE to Der p10 was present in only 11.2 % of the patients, compared to a prevalence of 16.7 % in Cartagena,¹⁵ and indicating that such cross reactivity isn't highly prevalent in our patients.

The results of the present study that confirm the importance of mite allergens as a major etiologic factor of rhinitis and asthma in allergic patients living in a tropical environment are important since

it has been postulated that *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis* are the most prevalent domestic mites of the tropical and subtropical regions where allergic sensitization to those mites is very high.^{18,20,21,22,23}

Limitations to the present study include the cross-sectional design of the investigation, and possibly a referral bias since patients were recruited exclusively from allergy clinics which were attended mostly by patients with moderate/severe allergic rhinitis or asthma and, in consequence, its results cannot be extrapolated to the whole population of allergic patients who have been treated by other non-specialist physicians. The statistically significant correlations between the skin test results and *in vitro* specific IgE, which are present for some of the tested allergens or components, are like those observed in a recent study by Chauveau *et al.*, in which a moderate agreement between those two parameters was present in a group of 10-year-olds.²³

Acknowledgements

Authors acknowledge Byo Latin America for partial financial support for this study. We thank Mr. Pedro J. Ovalles for the statistical data analysis.

Financial support

Partially supported by Byo Latin America and Euroimmun, Lübeck, Germany.

References

1. Pawankar R, Sánchez-Borges M, Bonini S, Kaliner M. The Burden of Allergic Disease. Allergic Rhinitis, Allergic Conjunctivitis, and Rhinosinusitis. In: WAO. White Book on Allergy. USA: World Allergy Organization; 2011.
2. Holgate ST, Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Casale TB, Zitt M, Nelson H, et al. Asthma. In: WAO. White Book on Allergy. USA: World Allergy Organization; 2011.
3. Chong-Neto HJ, Rosario NA, Solé D, Latin American ISAAC Group. Asthma and rhinitis in South America: how different they are from other parts of the world. Allergy Asthma Immunol Res. 2012;4(2):62-67. DOI: 10.4168/aaair.2012.4.2.62
4. Sánchez-Borges M, Mantilla P, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Alérgenos responsables de las enfermedades alérgicas respiratorias en Venezuela. Rev Ven Alerg Asma Inmunol. 2003;2:43-52.
5. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Mite and cockroach sensitization in allergic patients from Caracas, Venezuela. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90(6):664-668. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61873-X
6. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Mite hypersensitivity in patients with rhinitis and rhinosinusitis living in a tropical environment. Allergol Immunopathol (Madr). 2014;42(2):120-126. DOI: 10.1016/j.aller.2012.07.011

7. Corren J, Baroody FM, Pawankar R. Allergic and nonallergic rhinitis. In: Franklin-Adkinson N, Bochner BS, Wesley-Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al. *Middleton's Allergy. Principles and practice*. USA: Elsevier Saunders; 2014.
8. Guilbert TW, Lemanske RF, Jackson DJ. Diagnosis of asthma in infants and children. In: Franklin-Adkinson N, Bochner BS, Wesley-Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al. *Middleton's Allergy. Principles and practice*. USA: Elsevier Saunders; 2014.
9. Boulet LP. Diagnosis of asthma in adults. In: Franklin-Adkinson N, Bochner BS, Wesley-Burks A, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al. *Middleton's Allergy. Principles and practice*. USA: Elsevier Saunders; 2014.
10. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, Van-Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17. DOI: 10.1186/1939-4551-6-17
11. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, 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
12. Global initiative for asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*. Canadá: Global Initiative for Asthma; 2014.
13. Acevedo N, Caraballo L. IgE cross-reactivity between *Ascaris lumbricoides* and mite allergens: possible influences on allergic sensitization and asthma. *Parasite Immunol*. 2011;33(6):309-321. DOI: 10.1111/j.1365-3024.2011.01288.x
14. Zakzuk J, Acevedo N, Cifuentes L, Bornacelly A, Sánchez J, Ahumada V, et al. Early life responses in children living in the tropics: a prospective analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(8):788-797. DOI: 10.1111/pai.12161
15. Jimenez J, Puerta L, Mendoza D, Chua KY, Mercado D, Caraballo L. IgE antibody responses to recombinant allergens of *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus* in a tropical environment. *Allergy Clin Immunol Int*. 2007;19(6):233-239. DOI: 10.1027/0838-1925.19.6.233
16. Kidon MI, Wen Chin C, Kang LW, Ching OT, Seng TY, Ning WK, et al. Mite component-specific IgE repertoire and phenotypes of allergic disease in childhood: the tropical perspective. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):202-210. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01094.x
17. Caballero F, Sánchez-Borges M, Bernstein M, Aldrey O, Chapman M, Fernández-Caldas E. Skin test reactivity to natural and recombinant mite allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 Pt 2):S327.
18. Capriles-Hulett A, Iraola V, Pinto H, Sánchez-Borges M, Daboín-De-Veer M, Fernández-Caldas E. Monosensitization to *Blomia tropicalis*: is exposure the only factor involved? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):165-166.
19. Puccio F, Lynch NR, Noya O, Noda A, Hagel I, López E, et al. Importance of including *Blomia tropicalis* in the routine diagnosis of Venezuelan patients with persistent allergic symptoms. *Allergy*. 2004;59(7):753-757. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00454.x
20. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Thomas WR, Chapman MD, Lee BW, Caraballo L, et al. International Consensus (ICON) on: Clinical consequences of mite hypersensitivity: a global problem. *WAO J*. 2017;10:14.
21. Fernandez-Caldas E, Puerta L, Mercado D, Lockey RF, Caraballo L. Mite fauna, Der p1, Der f1, and *Blomia tropicalis* allergen levels in a tropical environment. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:292-297. DOI: 10.1186/s40413-017-0145-4
22. Zhang L, Chew FT, Soh SY, Yi FC, Law SY, Goh DY, et al. Prevalence and distribution of indoor allergens in Singapore. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(8):876-885. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb01227.x
23. Chauveau A, Dalphin ML, Mauny F, Kaulek V, Schmausser-Hechfellner E, Renz H, et al. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: agreement and association with allergic diseases. *Allergy*. 2017;7(9)2:1365-1373. DOI: 10.1111/all.13148

Cross-sectional survey about the prevalence of allergic rhinitis in Argentina: Study PARA

Encuesta transversal sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina: el estudio PARA

Daniel Vázquez,¹ Iris Medina,¹ Georgina Logusso,³ Sergio Arias,² Gabriel Gattolin,¹ Claudio Parisi¹

Abstract

Background: There are very few studies about the prevalence of allergic rhinitis in Argentina.

Objective: To determine the prevalence of allergic rhinitis in a population of inhabitants between the ages of 5 and 44 in Argentina.

Methods: A cross-sectional national study in which a self-reported questionnaire was used. The included participants are between the ages of 5 and 44 and they reside in urban areas. The information was collected by phone.

Results: 3200 participants were surveyed: 51.8% were women, 37.6% were between the ages of 5 and 19, and 62.4%, were between the ages of 20 and 44. The global prevalence of symptoms of allergic rhinitis was of 20.5%; the most frequent symptoms were sneezing (58.5%) and nasal congestion (51.4%). Overall, 44.3% of the participants had a family history of allergies. Allergic rhinitis was more frequent in women; the prevalence was of 22.3% in the group of participants between the ages of 5 and 19, and of 19.4% in the group of participants between the ages of 20 and 40 ($p=0.0545$); 63.8% of participants with symptoms did not have a medical diagnosis.

Conclusions: The results of this first cross-sectional national survey have confirmed the high prevalence of self-reported symptoms of allergic rhinitis in adults and children in Argentina, particularly in women.

Keywords: Allergic rhinitis; Self-reported questionnaire; Epidemiology; Children; Adults

Este artículo debe citarse como: Vázquez D, Medina I, Logusso G, Arias S, Gattolin G, Parisi C. Encuesta transversal sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina: el estudio PARA. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):55-64

ORCID

Daniel Vázquez, 0000-0001-9864-0783; Iris Medina, 0000-0001-9559-6756; Georgina Logusso, 0000-0003-0336-6983; Sergio Arias, 0000-0002-1178-4299; Gabriel Gattolin, 0000-0002-8060-516X; Claudio Parisi, 0000-0002-6936-5599

¹Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, Buenos Aires, Argentina

²Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Santa Fe, Argentina

³Sanofi Consumer Health Care Cono Sur, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Daniel Vázquez.
drdovazquez@gmail.com

Recibido: 2018-09-04

Aceptado: 2019-01-08

DOI: 10.29262/ram.v66i1.543



Resumen

Antecedentes: Existen pocos estudios sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina.

Objetivo: Determinar la prevalencia de rinitis alérgica en una población entre cinco y 44 años de edad en Argentina.

Métodos: Estudio transversal nacional en el que se utilizó un cuestionario autoinformado. Se incluyeron participantes entre cinco y 44 años de edad residentes en áreas urbanas. La información se recolectó telefónicamente.

Resultados: Se encuestaron 3200 participantes: 51.8 % del sexo femenino, 37.6 % tenía entre cinco y 19 años y 62.4 % entre 20 y 44 años. La prevalencia global de síntomas de rinitis alérgica fue de 20.5 %; los síntomas más frecuentes fueron los estornudos (58.5 %) y la congestión nasal (51.4 %). En general, 44.3 % de los participantes tenía antecedentes familiares de alergia. La rinitis alérgica fue más frecuente en las mujeres; la prevalencia fue de 22.3 % en el grupo de cinco a 19 años y de 19.4 % en el de 20 a 44 años ($p = 0.0545$); 63.8 % de los participantes con síntomas no tenía diagnóstico médico.

Conclusiones: Los resultados de esta primera encuesta transversal nacional confirman la alta prevalencia de síntomas autoinformados de rinitis alérgica en adultos y niños en Argentina, especialmente en las mujeres.

Palabras clave: Rinitis alérgica; Cuestionario autoinformado; Epidemiología; Niños; Adultos

Abreviaturas y siglas

AN, alergias nasales

NPV, valor predictivo negativo

PAMI, Programa de Atención Médica Integral

PPV, valor predictivo positivo

RA, rinitis alérgica

Antecedentes

La rinitis alérgica (RA) es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en todo el mundo,^{1,2,3} con frecuencia está asociada con otras comorbilidades como sinusitis, otitis media y, especialmente, asma, y provoca un deterioro significativo en la calidad de vida, con peores indicadores que enfermedades como la diabetes mellitus, la artritis reumatoidea o la migraña.⁴

Los datos epidemiológicos sugieren que la prevalencia de rinitis alérgica está aumentando en todo el mundo.⁵ De hecho, varios informes indican una tendencia creciente en la prevalencia de esta enfermedad, especialmente en los países en desarrollo, posiblemente relacionada con la contaminación ambiental, los cambios climáticos, el crecimiento urbano y la adopción de estilos de vida similares a los de los países desarrollados.^{1,5,6,7} Se estimó que la prevalencia de RA autoinformada es aproximadamente de 2 a 25 % en los niños y de 1 a 40 % en los adultos.⁶

La RA es un problema de salud mundial.^{8,9} Existen escasos datos epidemiológicos en Argentina que indiquen la magnitud y las características de la enfermedad. El objetivo de esta encuesta era realizar un estudio amplio de la prevalencia de RA en Argentina, evaluando una población de cinco a 44 años y recolectar datos del entorno social y clínico.

Método

Estudio transversal nacional de prevalencia que se realizó a través de una encuesta telefónica para identificar signos y síntomas compatibles con RA, para evaluar sus características y los cuidados recibidos por una población representativa. El consentimiento informado se expuso y registró en forma oral.

Se inscribieron participantes entre cinco y 44 años, residentes de áreas urbanas de Argentina, específicamente de las poblaciones de las aglomeraciones urbanas de más de 100 000 habitantes.

La muestra incluía a 3200 participantes estratificados por sexo y edad. Para calcular el tamaño de la muestra se estimó una prevalencia de rinitis alérgica de 19.5 %¹⁰ con una precisión relativa de 80 % (variabilidad absoluta de 4 %) y un nivel de confianza de 95 %. Esta prevalencia se propuso a partir del trabajo de prevalencia de RA en Europa, donde los valores obtenidos para España e Italia fueron de 17 y 21.5 %, respectivamente, lo cual en combinación resultó aproximadamente en 19.5 %. Se consideró que los valores de estos dos países podrían ser aproximados al de Argentina por etnia y hábitos similares. Así, se estimó un tamaño de la muestra de 1600 participantes por sexo para inferir un resultado confiable de la prevalencia; los grupos se definieron como hombres y mujeres, y las poblaciones se definieron en grupos de cinco a 19 años y 20 a 44 años. Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó el programa estadístico EPIDAT versión 3.1. La selección de la muestra se realizó utilizando un método de muestreo aleatorizado, estratificado por sexo y grupo de edad, de acuerdo con el tamaño de la población de las aglomeraciones urbanas.

Fueron excluidos los participantes cuyos números telefónicos no correspondían a viviendas particulares u hogares o con incapacidad para comprender o responder las preguntas.

Métodos e instrumentos para la recolección de los datos

La información se recolectó utilizando un cuestionario formado por secciones sobre datos sociodemográficos generales y factores de riesgo, específicamente preparado por el grupo de investigación, y una sección específica sobre la RA con un cuestionario validado para el diagnóstico.¹¹ El cuestionario de diagnóstico incluye componentes sintomáticos; cada pregunta tiene una puntuación asignada de acuerdo con su relevancia para el diagnóstico. La puntuación asignada oscila de 0 a 1; a los participantes que obtenían una puntuación entre 0.75 y 1 se les consideró con diagnóstico de RA.¹¹

Si había más de un posible encuestado en los hogares, se numeraban los residentes de cinco a 44 años de cada hogar contactado para seleccionar aleatoriamente a uno. En los participantes de cinco a 17 años, la encuesta era respondida por el adulto responsable. Los participantes de 18 años y mayores respondieron directamente la encuesta. Se registra-

ron todas las llamadas, así como la lista de todos los números telefónicos contactados. También se informó la cantidad de llamadas realizadas, los detalles de los rechazos y las llamadas a personas fuera del rango de edad para la encuesta.

De acuerdo con la presencia de síntomas de RA, los encuestados fueron clasificados en “posible rinitis alérgica” o “sin síntomas compatibles con rinitis alérgica”.

VARIABLES

Las variables evaluadas incluyeron las condiciones socioeconómicas y ambientales de los participantes, así como los síntomas compatibles con la RA y factores de riesgo en caso de enfermedad confirmada o sospechada. La variable primaria de estudio fue “casos de rinitis alérgica”. Además, se investigaron covariables sociodemográficas: edad, sexo, aglomeración urbana, cobertura del plan de salud, ocupación, nivel de educación; y variables características para la rinitis alérgica: antecedentes familiares de alergia, episodios de resfriado recurrente, frecuencia de episodios de resfrío, síntomas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos se procesó con SPSS Statistics versión 23. La revisión, el ajuste y el procesamiento y análisis completo de la base de datos se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Emilio Coni”, Santa Fe, Argentina. Con base en las llamadas totales, diferenciando las rechazadas por los encuestados de las que no correspondían a la población del grupo de edad deseado, se calculó el porcentaje de llamadas telefónicas efectivas. Se realizó un análisis descriptivo de las características de la población encuestada utilizando los porcentajes de cada una respecto a la población total que proporcionó información de las variables categóricas; se obtuvo media y desviación estándar de las variables continuas.

Se calcularon la prevalencia de rinitis alérgica y los intervalos de confianza de 95 % utilizando una puntuación de 0.75 en el cuestionario de diagnóstico validado como punto de corte. Se calculó la prevalencia de la muestra completa por edad y sexo. También se evaluaron las características de diagnóstico y las posibilidades de potencial subdiagnóstico de la enfermedad, utilizando porcentajes e intervalos de confianza de 95 %.

Consideraciones éticas

El estudio fue evaluado y aprobado por un comité de revisión independiente de ética y seguridad y se recopilaron los procedimientos estandarizados para solicitar la autorización y el consentimiento de los encuestados. Si el encuestado pertenecía al grupo de 13 a 17 años, la encuesta era respondida por un padre o tutor legal, con el asentimiento previo del adolescente. El consentimiento o asentimiento de los encuestados se registró grabando la lectura del formulario diseñado con anterioridad. En todo momento se garantizó la confidencialidad de la información a los encuestados.

Resultados

Se realizaron 15 310 llamadas telefónicas y se logró encuestar una muestra final de 3200 participantes (20.9 %) (figura 1). Por cada encuesta efectiva se realizaron 4.8 llamadas. Las características resumidas de la población se presentan en el cuadro 1.

Respecto al nivel de educación, 69.9 % de los encuestados del estudio completó la escuela secundaria o educación superior y 0.1 % no tenía educación formal. Además, 10.3 % aún no había completado la educación secundaria y 15.8 % no había completado la primaria.

En relación con la cobertura médica, 72.1 % tenía algún tipo de cobertura: 51.8 % plan de salud, 23.9 % obra social prepaga o sindical y 1.5 % programa o plan de salud pública; 22.8 % no tenía cobertura.

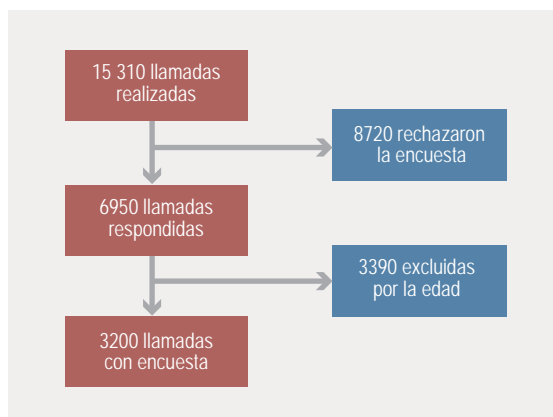


Figura 1. Procedimiento para obtener encuestas telefónicas para identificar signos y síntomas compatibles con rinitis alérgica.

En 92.1 % de los hogares había un jefe de familia que había trabajado al menos una hora la semana previa a la encuesta. Además, 98 % de los encuestados no vivía en hacinamiento.

Síntomas relacionados con la rinitis alérgica

Los síntomas más frecuentes entre los encuestados fueron estornudos (58.5 %), congestión nasal (51.4 %) En el cuadro 2 se presenta la distribución proporcional de los síntomas mencionados por los encuestados.

Se observaron resfriados reiterados (congestión nasal, estornudos, picazón en la nariz o secreción nasal) en 41.9 % de los encuestados. Los resfriados se presentaron con mayor frecuencia durante la noche que en la mañana (79.1 %), habitualmente acompañados por síntomas oculares y tos repetida (46.7 y 31.8 % de los encuestados con resfriados, respectivamente). Fue poco común tener obstrucción nasal a causa de olores fuertes (13.1 %). Respecto a los signos de RA, 51.0 % respondió en forma afirmativa a la presencia de ojeras. Cabe mencionar que 44.3 % de los participantes tenía antecedentes familiares de alergia, como asma, rinitis alérgica, urticaria, alergia a alimentos, a medicamentos, a picaduras de insectos y dermatitis atópica.

Prevalencia de rinitis alérgica

La prevalencia general de RA obtenida fue de 20.5 %. La enfermedad se presentó con mayor frecuencia en las mujeres: 24 % en comparación con 16.7 % de los hombres ($p = 0.0001$) (cuadro 3).

Se observaron porcentajes diferentes entre los grupos de edad, aunque no estadísticamente significativos, con una prevalencia de RA de 22.3 % entre los sujetos entre cinco y 19 años, y de 19.4 % en los de 20 a 44 años ($p = 0.0545$).

La prevalencia de RA estratificada por sexo y edad se presenta en el cuadro 4; fue menor en el subgrupo de hombres adultos en comparación con los otros subgrupos ($p < 0.0001$).

Diagnóstico médico de RA

De los 655 participantes con síntomas consistentes con RA de acuerdo con el cuestionario, 237 fueron diagnosticados por un médico y 418 (63.8 %) no tenían diagnóstico médico. Por otro lado, 221 (48.3 %) de los 458 casos que tenían diagnóstico médico de RA obtuvieron una puntuación que no era compatible con RA según el cuestionario validado.

Discusión

Esta encuesta transversal nacional de los síntomas autoinformados de RA confirmó alta prevalencia en Argentina (20.5 %), con predominio en las mujeres. La prevalencia en los hombres adultos es menor que en otros subgrupos. En general, 63.8 % de los participantes con síntomas de RA no tenía diagnóstico médico.

La distribución de la población encuestada por sexo y edad, así como el nivel educativo y la cobertura médica fueron similares a los del último censo nacional de la población.¹² El índice de respuesta de la encuesta fue similar al de otras encuestas telefónicas.¹³

Los síntomas más frecuentes entre los participantes con RA fueron estornudos (58.5 %) y congestión nasal (51.4 %). Se observaron antecedentes familiares de alergia en 44.3 % de los participantes, similar a lo encontrado en otras encuestas.^{10,11,14,15,16}

Se observó gran variabilidad en la prevalencia de RA entre los múltiples estudios, pero en la mayoría la prevalencia fue superior a 15 % y alcanzó hasta 35 %, o más en algunos.^{10,16,17,18,19,20,21} Esto indica que la RA es una de las enfermedades respiratorias más comunes, lo que en nuestro estudio es respaldado por la alta prevalencia en la población en general y al dividir a la población en función del sexo y la edad. Se observó mayor prevalencia en las mujeres, hecho que se correlaciona con otros estudios similares; no hubo diferencias significativas al dividir a la población por edades, si bien en algunos análisis se describe mayor frecuencia de RA en la población más joven.^{19,20,21}

En Argentina, la prevalencia de RA fue similar a la de algunos países europeos. Bauchau *et al.* realizaron una encuesta telefónica en más de 9600 participantes > 18 años en Europa; observaron una prevalencia global de 20.5 %, sin embargo, hubo diferencias entre los países: 28.5 % en Bélgica, 24.5 % en Francia, 20.6 % en Alemania, 16.9 % en Italia, 21.5 % en España y 26 % en Reino Unido.¹⁰ La Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea identificó una prevalencia similar (21 %) en 137 000 participantes de 20 a 44 años en 22 países europeos.¹⁶ En ambas investigaciones, la prevalencia fue más alta en los países del norte (Reino Unido y Bélgica) que en los del sur (España e Italia). Se observaron tasas de prevalencia similares en estudios realizados en los Estados Unidos, que consideraban la clasificación de la RA en función de los síntomas

Cuadro 1. Características demográficas de 3200 participantes de la encuesta telefónica en Argentina para identificar signos y síntomas compatibles con rinitis alérgica

	n	%
Edad (años)		
5-19	1 203	37.6
20-44	1 997	62.4
Sexo		
Mujeres	1 657	51.8
Hombres	1 543	48.2
Educación		
No escolarizado	3	0.1
Primaria incompleta	506	15.8
Primaria completa	126	3.9
Secundaria incompleta	331	10.3
Secundaria completa	802	25.1
Educación superior incompleta	733	22.9
Educación superior completa	638	19.9
Posgrado o superior	61	1.9
Hacinamiento		
Tres personas o más	62	2
Menos de tres	3 004	94
No informada	134	4
Ocupación		
Sí	2 946	92.1
No	254	7.9
Obra social		
Plan de salud PAMI	1 647	51.8
Sindical o prepaga	760	23.9
Salud pública	47	1.5
Ninguna	724	22.8
No informada	22	0.7

PAMI = Programa de Atención Médica Integral

informados durante más de 30 días y donde las tasas de RA fueron de aproximadamente 20.7 %.¹⁹

Respecto de los países de América Latina, con el mismo cuestionario validado de nuestro estudio, Mancilla Hernández *et al.* evaluaron a 8159 participantes de cuatro ciudades de México. Observaron una prevalencia general de RA entre 7 y 22 % (me-

Cuadro 2. Presentación clínica de la rinitis alérgica identificada en encuesta telefónica			
	Total (n)	Con signos o síntomas (n)	% (IC 95 %)
¿Tiene antecedentes familiares de alergia (asma, rinitis alérgica, urticaria, alergia a alimentos, a medicamentos, a picaduras de insectos, dermatitis atópica)?	3 200	1 416	44.3 (42-46.5)
¿Tiene resfríos repetidos que incluyen congestión nasal, estornudos, picazón en la nariz o secreción nasal?	1 342	1 342	41.9 (40.2-43.6)
¿Con qué frecuencia? (resfríos repetidos)			
Habitualmente	1 342	381	28.4 (26-30.8)
Mensualmente	1 342	228	17 (15-19)
Dos veces por mes	1 342	134	10 (8.4-11.6)
Cada 2-3 meses	1 342	364	27.1 (24.7-29.5)
Cada seis meses	1 342	149	11.1 (9.4-12.8)
Anualmente	1 342	76	5.7 (4.4-6.9)
¿Tiene alguno de los siguientes síntomas?			
Congestión nasal	3 200	1 645	51.4 (49.7)
Goteo o hinchazón	3 200	1 228	38.4 (36.7-40.1)
Estornudos	3 200	1 873	58.5 (56.8-60.2)
Picazón de la nariz	3 200	1 305	40.8 (39.1-42.5)
Ningún síntoma	3 200	955	29.8 (28.3-31.4)
Si tiene algún síntoma, ¿son más comunes en la noche o mañana, en comparación con el resto del día?	2 245	1 776	79.1 (77.4-80.8)
Si tiene algún síntoma de resfrío, ¿está acompañado por tos repetida?	2 245	715	31.8 (29.9-33.8)
¿Con qué frecuencia? (si los síntomas son acompañados por tos repetida)			
Siempre	715	75	10.5 (8.2-12.7)
Casi siempre	715	181	25.3 (22.1-28.5)
A veces	715	459	64.2 (60.7-67.7)
¿Tiene estornudos consecutivos (más de tres estornudos consecutivos)?	3 200	1 270	39.7 (38-41.4)
¿El resfrío le tapa la nariz (nariz tapada)?	3 200	1 502	46.9 (45.2-48.7)
¿Los olores fuertes le tapan la nariz?	3 200	419	13.1 (11.9-14.3)
¿Tiene picazón en la nariz?	3 200	1 273	39.8 (38.1-41.5)
Los síntomas nasales, ¿son acompañados por síntomas oculares (lagrimeo, picazón en los ojos)? (si tiene algún síntoma nasal)	2 494	1 164	46.7 (44.7-48.6)
¿Con qué frecuencia los síntomas nasales están acompañados de síntomas oculares?			
Siempre	1 164	172	14.8 (12.7-16.8)
Casi siempre	1 164	292	25.1 (22.6-27.6)
A veces	1 164	700	60.1 (57.3-63)
¿Tiene una línea o una marca en la nariz?	3 200	281	8.8 (7.8-9.8)
¿Tiene ojeras cuando se siente mal?	3 200	1 633	51 (49.3-52.8)

dia de 15 %) en los adolescentes de escuela secundaria e intermedia, y entre 8 y 15 % (media del 13 %) en los niños de preescolar y primaria. Las tasas fueron más favorables en las adolescentes mujeres y en los niños varones.²² Con el cuestionario de la fase III del ISAAC en adolescentes entre 13 y 14 años, Asher *et al.* informaron una prevalencia de 10.7 % en Brasil, 16 % en Chile, 16.2 % en Paraguay y 34.5 % en Uruguay;¹⁵ en Argentina fue de 34.9 %.¹⁵

En otra encuesta telefónica en América Latina, Neffen *et al.* describieron síntomas, impacto y tratamiento de las alergias nasales (AN) en 1088 adultos y 457 niños \geq 4 años.⁵ Se realizó un estudio en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México, Perú y Venezuela y se obtuvo una prevalencia general de RA por diagnóstico médico de 6.6 %, pero de 3.5 % en Argentina.⁵ Cabe mencionar que la muestra de Argentina estuvo integrada por 45 niños y 173 adultos.⁵ La congestión nasal fue el síntoma más común y molesto de las AN. Las personas que la sufrían indicaron que los síntomas afectaban la productividad y el sueño y tenían un impacto negativo sobre la calidad de vida.⁵ En nuestro estudio, los criterios de selección para las aglomeraciones, la distribución según cada aglomeración y jurisdicción y el procedimiento de cálculo de tal distribución fueron características metodológicas distintivas. Se inscribieron 3200 participantes de 28 aglomeraciones urbanas, por lo tanto, esta es la primera encuesta transversal nacional de los síntomas de RA autoinformados con este tipo de diseño.

Existen distintos factores que podrían explicar las diferencias de la prevalencia entre los estudios europeos y los latinoamericanos. La genética puede ser un motivo, sin embargo, podría haber cuestiones metodológicas que afecten los resultados.

El cuestionario autoinformado es una herramienta muy utilizada en las investigaciones epidemiológicas de un gran número de participantes y para correlacionar con el diagnóstico médico de la RA.^{10,15,16,22,23}

Las encuestas telefónicas basadas en cuestionarios validados se han empleado en otras investigaciones.^{10,11,14,15,16,22} La validación del cuestionario para adultos utilizado en esta encuesta mostró los siguientes resultados: 91 % de sensibilidad, 89 % de especificidad, 89 % de valor predictivo positivo (PPV) y 92 % de valor predictivo negativo (NPV), mientras que el cuestionario para niños demostró 92 % de sensibilidad y 93 % de especificidad, 93 %

Cuadro 3. Prevalencia de rinitis alérgica identificada en individuos encuestados telefónicamente

	n	%	IC 95 %
Sexo			
Mujeres	397	24	21.9-26.0
Hombres	258	16.7	14.9-18.6
Edad (años)			
5-19	268	22.3	19.9-24.6
20-44	387	19.4	17.6-21.1
Total	655	20.5	19.1-21.9

Población total N = 3200; población con rinitis alérgica n = 655.
Punto de corte de 0.75 para la puntuación del cuestionario validado en Argentina.

de PPV y 92 % de NPV con un análisis de homogeneidad de 0.7 (alpha de Cronbach).¹¹ El cuestionario del ISAAC para la RA se validó en los rangos de seis y siete años y 13 a 14 años.¹⁵ En este estudio se utilizó otro cuestionario validado para niños y adultos.¹¹

Otra diferencia metodológica es que el cuestionario de diagnóstico que utilizaron Mancilla *et al.* detecta la RA mediante una puntuación final.^{11,22} En el cuestionario del ISAAC, cada pregunta tiene una sensibilidad y especificidad diferente y las preguntas son independientes una de otra.¹⁵ Distintas encuestas en las que se utilizó el cuestionario del ISAAC determinaron un rango prevalencia de RA amplio, especialmente en las preguntas sobre el diagnóstico médico, probablemente debido al subdiagnóstico de la enfermedad.²⁴ Otra consideración

Cuadro 4. Prevalencia de rinitis alérgica estratificada por sexo y edad identificada en encuesta telefónica

	n	% (IC 95 %)
Edad de las mujeres (años)		
5-19	128	21.2 (17.9-24.4)
20-44	269	25.6 (22.9-28.2*)
Edad de los hombres (años)		
5-19	140	23.9 (19.5-28.4)
20-44	118	12.5 (10.4-14.6)**

Población total N = 3200, población con rinitis alérgica n = 655.
Punto de corte de 0,75 para el puntaje del cuestionario validado en Argentina.

*p = NS, **p < 0.0001.

metodológica es que probablemente los participantes con un diagnóstico previo tengan síntomas más graves que los participantes con menos síntomas en un cuestionario autoinformado como el nuestro y el utilizado en el ISAAC.^{11,15,22} El formulario SFAR, empleado mayormente en Europa, aplica el procedimiento mencionado, aunque las mismas preguntas o claves para el diagnóstico. Otro formulario común es el SNOT 20, que se limita a las personas en quienes la enfermedad ya ha sido diagnosticada más que para determinar la enfermedad.^{25,26} No existen estudios comparativos entre los distintos tipos de cuestionarios, pero esto podría explicar por qué se determinó una prevalencia de RA entre 3.5 y 34.9 % en Argentina.^{5,15,22}

Observamos una prevalencia más alta de RA en las mujeres adultas y más baja en los hombres adultos respecto a los otros subgrupos (cuadros 3 y 4). En otras encuestas telefónicas también se detectó predominio de las mujeres.^{5,10,16} En el estudio mexicano solo se observó en los adolescentes, pero no en los niños.²² Puede haber un sesgo de selección con impacto en las observaciones.⁶

En el presente estudio solo tenían diagnóstico médico 36.2 % de los casos de RA identificados por el cuestionario. No obstante, la prevalencia de diagnóstico autoinformado y confirmado por el médico fue similar en otras encuestas.^{5,10,16}

Una potencial limitación de nuestro estudio, al igual que otros realizados por encuestas telefónicas, es la posibilidad de sobreestimación de la prevalencia debido a que las personas con síntomas pudieron haber participado con mayor frecuencia. Otro problema de las encuestas telefónicas es la limitación de la representatividad de la muestra en términos de las condiciones socioeconómicas, en relación con la que puede tener la población en general, dado que es plausible considerar que la aquella con condición

socioeconómica más baja no se encontrará suficientemente representada por su menor disponibilidad de teléfono fijo. Adicionalmente se debe considerar también la limitación o problemática de la diversidad de instrumentos para la valoración de RA; nosotros seleccionamos uno validado contra diagnóstico médico de RA. Los diferentes instrumentos existentes para valorar la condición compatible con RA no suelen tener comparación y valoración entre sí, lo cual circunscribe la comparación de resultados cuando se hace con mediciones tomadas con otros instrumentos.

En conclusión, las observaciones de esta encuesta transversal nacional en niños y adultos confirman una alta prevalencia de síntomas autoinformados de RA, con predominio en las mujeres, prevalencia menor en hombres adultos e índice de subdiagnóstico médico significativo. En función de estos resultados, en Argentina 5.5 millones de personas entre cinco y 44 años están afectadas por RA. Teniendo en cuenta el elevado número de personas afectadas y el hecho de que la RA tiene un impacto importante sobre la calidad de vida, la mejora y el ajuste de los criterios y el acceso al diagnóstico y tratamiento podrían reducir o mitigar el impacto personal y social de esta enfermedad. Se espera que la información obtenida permita el diseño e implementación de las medidas necesarias para reducir la carga de esta enfermedad respiratoria crónica y sus comorbilidades en la calidad de vida de los pacientes.

Conflicto de intereses

Georgina Logusso actualmente es empleada de Sanofi-Argentina. El resto de los autores declararon que no tienen conflictos de intereses.

Financiación

El estudio fue patrocinado por SANOFI-Argentina.

Referencias

1. 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;126:466-476. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047
2. Hansel FK. Clinical and histopathologic studies of the nose and sinuses in allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1929;1(1):43-70. DOI: 10.1016/S0021-8707(29)90083-6
3. Linneman L, Mayrga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos M, Figueroa-Morales MA, et al. ARIA México 2014. Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México.

- Metodología ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(Supl 1):S3-S116. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/52/94>
4. Breinbauer H, Varela C, Núñez M, Ugarte S, Garfias R, Fonseca X. Encuesta de síntomas SNOT-20 para rinitis alérgica y rinosinusitis: validación en Chile. *Rev Med Chile.* 2011;139(7):886-895. DOI: 10.4067/S0034-98872011000700009
 5. Neffen H, Mello JF, Sole D, Naspitz CK, Doderó AE, Garza HL, et al. Nasal allergies in the Latin American population: results from the Allergies in Latin America Survey. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(Suppl 1):S9-S27. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3347
 6. 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
 7. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372(5):456-463. DOI: 10.1056/NEJMcp1412282
 8. Neffen HE. How can we improve management of allergic rhinitis in Latin America? *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(Suppl 1):S5-S7. DOI: 10.2500/aap.2010.10.3339
 9. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368(9537):733-743. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
 10. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos M, Osorio-Escamilla RE. Validación de un cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos. *Rev Alerg Mex.* 2014;61:153-161. DOI: 10.29262/ram.v61i3.40
 11. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos M, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candía D, Guerrero-Venegas R, Zecua-Nájera Y. Prevalence of rhinitis allergic in populations of several states of Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(3):196-201. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/107/208>
 12. All-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shan 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
 13. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):186-207. DOI: 1111/j.1365-2222.2011.03891.x
 14. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(Suppl 1):S147-S334.
 15. Zuberbier T, Lötvalld J, Simoons-Schram S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA (2) LEN review. *Allergy.* 2014;69(10):1275-1279
 16. Argentina - National Population, Households, and Dwellings Census 2010. Argentina: National Institute of Statistics and Census; 2017.
 17. Vidal Díaz-De Rada, Palacios-Gómez JL. Comparación de las tasas de respuestas en el uso combinado de modalidades de encuestas. *Rev Esp Investig Soc.* 2013;141:159-170.
 18. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J.* 2004;24(5):758-764. DOI: 10.1183/09031936.04.00013904
 19. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, De Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J.* 2001;18(3):598-611. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/18/3/598.long>
 20. Nathan R, Meltzer EO, Derebery J, Campbell UB, Stang PE, Corrao MA, et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the burden of rhinitis in an America survey. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(6):600-608. DOI: 10.2500/aap.2008.29.3179
 21. Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. Un tiers des adultes ont une rhinite allergique en France (enquête INSTANT). *Presse Med.* 2009;38(9):1220-1229. DOI: 10.1016/j.lpm.2009.05.012

22. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(2):110-124. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00601.x
23. Pynnonen MA, Kim HM, Terrell JE. Validation of the Sino-Nasal Outcome Test 20 (SNOT-20) domains in non-surgical patients. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(1):40-45. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3259
24. Nogueira-Silva L, Martins SV, Cruz-Correia R, Azevedo LF, Morais-Almeida M, Bugalho-Almeida A, et al. Control of allergic rhinitis and asthma test formal approach to the development of a measuring tool. *Respir Res.* 2009;10:52. DOI: 10.1186/1465-9921-10-52
25. Kim H, Levin L, LeMasters GK, Villareal M, Evans S, Lockey JE, et al. Validating childhood symptom with physician diagnosed allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(4):228-231. DOI: 10.1016/j.anai.2012.02.004
26. Del Río-Navarro B, Luna-Pech JA, Berber A, Zepeda-Ortega B, Ávila-Castañón L, Del Río Chivardi JM, et al. Factors associated with allergic rhinitis in children from northern Mexico city. *J Investig Clin Immunol.* 2007;17(2):77-84. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol17issue02/3.pdf>

Risk factors for uncontrolled asthma in adults

Factores de riesgo para mal control de asma en adultos

Juan Carlos Fernández de Córdova-Aguirre,¹ Andrea Aída Velasco-Medina,¹ César Urquiza,¹
Karol Andrea Guzmán-Guillén,¹ Guillermo Velázquez-Sámamo¹

Abstract

Background: Many studies in children had identified risk factors associated with partly or uncontrolled asthma. In adults, factors related to asthma control were not well defined.

Objective: To find the factors related to partly or uncontrolled asthma in adults.

Methods: Asthmatic adults who had severity at least in the mild persistent level, were recruited. The asthma control levels were classified as controlled, partly controlled and uncontrolled according to the Global Initiative for Asthma guideline. Risk factors were compared between the patients with controlled and partly controlled/ uncontrolled asthma groups.

Results: two hundred (75.5 % females) were included. The mean age was 38.4 ± 11.93 years old. There were 100 patients (50 %) in the controlled and 100 patients (50 %) in partly controlled and uncontrolled asthma group. For asthma severity, 35 patients (88.2 %) were in mild persistent, 14 patients (10 %) in moderate persistent and 97 patients (1.8 %) in severe persistent groups. The absence of stress yielded an OR = 0.41 (95 % CI = 0.23-0.75), $p = 0.03$. While active smoking, OR = 4.23 (95 % CI = 1.35-13.2), $p = 0.007$. Patients who have no contact with stuffed animals or rugs have OR = 0.4 (IC 95 % = 0.2-0.79). It was important the result of the patients that if they correctly use their inhalers OR = 0.36 (IC 95 % = 0.13-0.97), $p = 0.031$.

Conclusions: Current and active smoking and atopic dermatitis are risk factors. As a protective factor to the normal levels of eosinophils in blood, correct use of inhalers, $FEV_1 > 80$ %, the absence of stress and the absence of contact with carpets and stuffed animals.

Keywords: Asthma; Adults; GINA

Este artículo debe citarse como: Fernández de Córdova-Aguirre JC, Velasco-Medina AA, Urquiza C, Guzmán-Guillén KA, Velázquez-Sámamo G. Factores de riesgo para mal control de asma en adultos. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):65-75

ORCID

Juan Carlos Fernández de Córdova-Aguirre, 0000-0002-4788-5868;

Andrea Aída Velasco-Medina, 0000-0002-5215-1906; César Urquiza, 0000-0002-2501-384X;

Karol Andrea Guzmán-Guillén, 0000-0002-1840-4690; Guillermo Velázquez-Sámamo, 0000-0002-8247-4300

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

Correspondencia: Guillermo Velázquez-Sámamo.
gvelazquezsamano@yahoo.com

Recibido: 2018-10-03
Aceptado: 2019-01-15
DOI: 10.29262/ram.v66i1.557



Resumen

Antecedentes: Estudios en niños han identificado factores asociados con la falta de control del asma. En adultos no están bien definidos.

Objetivo: Identificar los factores relacionados con la falta de control del asma en adultos.

Métodos: Se incluyeron adultos con asma clasificados como controlados, parcialmente controlados y no controlados según los criterios de la Global Initiative for Asthma.

Resultados: Se incluyeron 200 pacientes (75.5 % mujeres), edad promedio de 38.4 ± 11.93 años. Cien pacientes con asma controlada y 100 con asma no controlada y parcialmente controlada; 35 (88.2 %) con persistencia leve, 14 (10 %) con persistencia moderada y 97 (1.8 %) con persistencia grave; en estrés se encontró $RM = 0.41$ (IC 95 % = 0.23-0.75), $p = 0.03$; en tabaquismo actual y activo, $RM = 4.23$ (IC 95 % = 1.35-13.2), $p = 0.007$; y en uso correcto de inhaladores, $RM = 0.36$ (IC 95 % = 0.13-0.97), $p = 0.031$. Los pacientes no tuvieron contacto con peluches ni alfombras.

Conclusiones: Se observó asociación con tabaquismo actual activo y dermatitis atópica. Como factores de protección se identificó niveles normales de eosinófilos en sangre, uso correcto de inhaladores, $VEF_1 > 80$ %, ausencia de estrés y de contacto con alfombras y peluches.

Palabras clave: Asma; Adultos; GINA

Abreviaturas y siglas

ERGE, enfermedad por reflujogastroesofágico

FEP, flujo espiratorio pico

GINA, Global Initiative for Asthma

VEF_1 , volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Antecedentes

El asma es una enfermedad crónica y común que afecta a niños y adultos en todo el mundo,¹ con una prevalencia variable que alcanza 44 %.² La calidad de vida de los pacientes asmáticos mal controlados es mala, constantemente visitan a su médico, acuden a los servicios de urgencias, presentan ausentismo laboral o escolar, tiene limitaciones para realizar las actividades diarias normales y, además, tienen problemas para descansar por las noches.³ Por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento no farmacológico y farmacológico del asma es reducir y controlar los signos y síntomas de esta patología, lo cual conlleva a mejorar la calidad de vida de los pacientes, evitar posibles recaídas y de esta manera disminuir costos.⁴ La Global Initiative for Asthma (GINA), recomienda clasificar a los pacientes con asma según el grado de control de la enfermedad en tres niveles o categorías: controlado, parcialmente controlado y no controlado,⁵ y de acuerdo con varios criterios: signos y síntomas diurnos y nocturnos, dificultades para realizar las actividades diarias, la necesidad de utilizar medicamentos de rescate, exacerbaciones y

pruebas funcionales respiratorias, la medición del flujo espiratorio pico (FEP), flujometría y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) mediante espirometría.⁶ Sin embargo, para catalogar la severidad del asma, GINA recomienda clasificarla en cuatro categorías,⁷ considerando signos y síntomas diurnos y nocturnos, VEF_1 o FEP:⁸

- Leve intermitente.
- Leve persistente.
- Moderada persistente.
- Severa persistente.

Actualmente se considera que el control de la enfermedad es el mejor predictor de problemas y exacerbaciones en el futuro.⁹ A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, numerosos pacientes tienen sintomatología que dificulta su vida diaria, incluso presentan agudizaciones graves que requieren hospitalizaciones en los servicios de urgencias.¹⁰ Los últimos reportes mencionan que 15 % de los japoneses y 19 % de los americanos se clasifican con asma severa persistente.¹¹ En Europa,

solo 15 % de los asmáticos que utilizan esteroides inhalados a dosis altas están bien controlados.¹²

Entre los principales factores de mal control del asma están el uso de esteroides orales, comorbilidades crónicas, alteración de base en las pruebas funcionales, asma severa al momento del diagnóstico, exposición a factores desencadenantes ambientales, infecciones y bajo nivel escolar.^{11,12} Existen varios estudios que han mostrado los posibles factores de riesgo para un mal control del asma, especialmente en niños. En México existe poco conocimiento en cuanto a factores de riesgo asociados con mal control del asma en adultos. El objetivo de este estudio es describir las causas del mal control del asma en este grupo poblacional.

Métodos

Diseño observacional, longitudinal, comparativo, de casos y controles. Fue presentado y aprobado por la Comisión de Investigación y Ética del Hospital General de México, Ciudad de México, con clave de registro DI/14/309/03/027. La población estudiada estuvo constituida por pacientes asmáticos adultos diagnosticados por un alergólogo conforme a los criterios establecidos en GINA, que acudieron al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica de ese hospital. Se formaron dos grupos: casos (n = 100) y controles (n = 100):

- *Casos*, pacientes asmáticos mayores de 18 años que en el último mes antes de la entrevista reunieran uno o más de los siguientes criterios de control: signos y síntomas de asma durante el día, despertares nocturnos, necesidad de uso de medicamentos de rescate como salbutamol o bromuro de ipratropio, dificultad para realizar las actividades cotidianas diariamente o con los valores de la flujometría o del VEF₁ mediante espirometría < 80 % de lo normal.
- *Controles*, pacientes asmáticos mayores de 18 años que en el último mes antes de la entrevista no presentaron criterios de mal control, es decir, que no tengan signos ni síntomas de asma durante el día, que no presentaran despertares nocturnos, que no hayan utilizado medicación de rescate como salbutamol o bromuro de ipratropio, que no tuvieran dificultad para realizar las actividades cotidianas diariamente y con los valores de la flujometría o del VEF₁ mediante espirometría > 80 %.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores a 18 años de edad, de primera vez y subsecuentes, con diagnóstico de asma de acuerdo con los criterios de GINA, historia clínica completa con estudios de laboratorio y que firmaron el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron inmunodeficiencias primarias y secundarias, enfermedades cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva, asma cardíaca, cor pulmonale crónico), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma por embarazo, aspergilosis broncopulmonar alérgica, neumonitis intersticial y tuberculosis pulmonar. Los criterios de eliminación fueron pacientes de quienes no se dispusiera de los datos completos sobre las variables en estudio o que expresaron su voluntad de retirarse del estudio.

Procedimientos

A los sujetos de estudio se les aplicó el protocolo diagnóstico y terapéutico para pacientes asmáticos. Se realizó historia clínica y examen físicos detallados, estudios complementarios de sangre, coproparasitoscopia, rayos X de tórax, espirometría basal y posterior al uso de broncodilatador inhalado, así como pruebas cutáneas. La variable independiente fue asma parcialmente controlada o mal controlada y las variables dependientes fueron los factores de riesgo estudiados. El muestreo fue aleatorio, estratificado y pareado por sexo y edad. El tipo de instrumento de medición fue observacional. Se midió peso y talla.

Se realizaron estudios en sangre para determinar los valores de IgE sérica total y los eosinófilos en sangre periférica. Los valores de referencia de los eosinófilos que el laboratorio proporciona son < 450 mm³ y los valores de IgE total > 160 µg/dL. Se realizaron pruebas funcionales respiratorias pre y posbroncodilatación con los criterios de GINA y los valores en la población mexicana de acuerdo con Pérez-Padilla.¹³ Se efectuaron e interpretaron las pruebas cutáneas por punción cutánea bajo los criterios de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology,¹⁴ con diferentes alérgenos (pólenes de árboles, malezas y pastos, hongos, perro, gato, ácaros y cucarachas). La recolección de los datos se realizó a través de una encuesta directa. Se adecuó el cuestionario de Patiño *et al.*, el cual fue realizado en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General y aceptado por la Dirección de Investigación de esa institución.

Estadística

Se calculó un tamaño de muestra de 200 sujetos, con una potencia de 80 % para detectar una diferencia entre las proporciones de 0.10 (delta). Se asumió que la proporción en el grupo 1 fue de 0.27 bajo hipótesis nula y de 0.37 bajo hipótesis alternativa. El estadístico fue la prueba unilateral (una sola cola) de Z. El nivel de significación fue de 0.05. Se empleó el programa SPSS versión 19. Para el análisis estadístico descriptivo de las variables cuantitativas se utilizó media \pm desviación estándar y para las categóricas, frecuencias y porcentajes. La comparación de medias se realizó con t de Student y para la comparación de variables categóricas, la chi cuadrada de Pearson (univariado). Se estimó la razón de momios (RM) con intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %), con una $p < 0.05$.

Resultados

La muestra estuvo constituida por 200 sujetos, 100 casos y 100 controles. Los grupos fueron estratificados y pareados por edad y sexo. Al comparar las variables categóricas de los dos grupos se obtuvo una $p = 0.5$. La comparación de las variables continuas indicó una $p = 0.145$. La edad de los sujetos fue de 38.4 ± 11.93 , rango entre 18 y 63 años; se trató de 151 mujeres (75.5 %) y 49 hombres (24.5 %). La comparación de las variables categóricas entre los dos grupos indicó una $p = 0.5$. Al comparar las variables continuas se obtuvo una $p = 0.145$, que indicó que los grupos fueron similares. De acuerdo con las guías GINA se definieron tres grupos de control, pero para el análisis estadístico dicotómico se formó uno solo en el que se incluyó a los parcialmente controlados y mal controlados debido al pequeño tamaño de la muestra.

Al analizar la severidad del asma en el momento del diagnóstico, en 54 pacientes fue intermitente, en 35 leve persistente, en 14 moderada persistente y en 97 grave persistente. Al estratificar por controlados y no controlados, 49 pacientes (24.5 %) con asma grave persistente fueron casos y 48 (24 %) controles; 25 pacientes (12.5 %) intermitentes fueron casos y 29 (14.5 %) controles. El total de los resultados se muestran en el cuadro 1. Al estratificar por grupos etarios, 36 casos (18 %) se ubicaron entre 18 y 28 años y 33 controles (16.5 %) entre 39 y 48 años, que constituyeron los grupos más representativos. Respecto a la escolaridad, 43 casos (21.5 %) y

30 controles (15 %) terminaron la preparatoria; 169 (84.5 %) residían en el sector urbano, 85 casos (42.5 %) y 84 (42 %) controles. Respecto al índice de masa corporal, 46 casos (23 %) se ubicaron como normales y solo 16 pacientes (8 %) presentaron obesidad; entre los controles, 56 pacientes (28 %) se identificaron en la categoría de sobrepeso ($p = 0.01$). Al analizar las comorbilidades asociadas con el asma, 85 casos (42.5 %) y 84 controles (42 %) presentaron rinitis alérgica ($p = 0.5$). Los resultados completos del análisis de frecuencias y porcentajes entre casos y controles y sus respectivos valores de p se detallan en el cuadro 2.

En el grupo de los casos, 86 pacientes (43 %) fueron positivos a las pruebas cutáneas con alérgenos y 91 (45.5 %), negativos. Ni el valor de p ($p = 0.18$) ni la RM (1.64, IC 95 % = 0.67-3.99) fueron estadísticamente significativos para ser factor de riesgo. En relación con el uso de inmunoterapia específica, el análisis indicó un resultado no significativo (RM = 1).

Respecto a los valores de pruebas funcionales respiratorias, se tomó en cuenta el valor VEF_1 medido en la última espirometría que tenía cada paciente, teniendo en cuenta que < 80 % podría ser un factor de riesgo. Los pacientes con $VEF_1 > 80$ % fueron 23 casos (11.5 %) y 53 controles (26.5 %). El RM en este grupo indicó que se trataba de un factor protector (0.26, IC 95 % = 0.14-0.48), $p = 0.00$. El 47 % de los casos (94 pacientes) y 46 % de los controles (92 pacientes) señalaron el control médico estricto en su cita por consulta externa; no se observó asociación estadísticamente significativa (RM = 1.36, IC 95 % = 0.45-4.80). Se encontró asociación de protección cuando los pacientes utilizaron correctamente los inhaladores (RM = 0.36, IC 95 % = 0.13-0.97), $p = 0.031$. Los antecedentes familiares de atopia no mostraron asociación (RM = 1.17, IC 95 % = 0.67-2.05), $p = 0.3$. En cuanto al recuento de eosinófilos absolutos en sangre periférica, los valores normales se constituyen como un factor protector; fueron normales en 48 casos (24 %) y 73 controles (36.5 %), RM = 0.34, IC 95 % = 0.18-0.61 y $p = 0.00$.

Estudiamos varias comorbilidades, los resultados completos se muestran en el cuadro 3. No hubo diferencia estadísticamente significativa como factor de riesgo de mal control de asma al analizar rinitis alérgica (RM = 0.92, IC 95 % = 0.43-1.99, $p = 0.5$), sinu-

Cuadro 1. Características demográficas y comportamiento de los factores de riesgo entre los casos y controles					
Variables	Casos*		Controles**		p
	n	%	n	%	
Edad (años)					
18-28	36	18	20	10	0.145
29-38	23	11.5	15	7.5	
39-48	25	12.5	33	16.5	
> 49	16	8	32	16	
Sexo					
Mujeres	75	37.5	76	38	0.5
Hombres	25	12.5	24	12	
Estudios culminados					
Ninguno	6	3	2	1	0.001
Primaria	6	3	21	10.5	
Secundaria	27	13.5	17	8.5	
Preparatoria	43	21.5	30	15	
Superior	18	9	30	15	
Lugar de vivienda					
Urbana	85	42.5	84	42	0.5
Rural	15	7.5	16	8	
Ingresos económicos					
Muy bajos	17	8.5	14	7	0.66
Bajos	22	11	29	14.5	
Medios	43	21.5	38	19	
Altos	18	9	19	9.5	
Índice de masa corporal					
Peso bajo	0	0	0	0	0.01
Normal	46	23	26	13	
Sobrepeso	38	19	56	28	
Obesidad	16	8	18	9	
Clasificación por severidad del asma al momento del diagnóstico					
Intermitente	25	12.5	29	14.5	0.72
Leve persistente	20	10	15	7.5	
Moderado persistente	6	3	8	4	
Grave persistente	49	24.5	48	24	
Adherencia al tratamiento					
Nunca se olvida	61	30.5	60	30	0.81
Se olvida 1 vez/semana	15	7.5	13	6.5	
Se olvida 2-3/mes	16	8	22	11	
Se olvida 2-3/3 meses	4	2	3	1.5	
Se olvida 2-3/6 meses	3	1.5	1	0.5	
Se olvida 2-3/año	1	0.5	1	0.5	

*Casos = pacientes con asma parcialmente controlados y mal controlados.
**Controles = pacientes con asma bien controlados.

sitis (RM = 1.43, IC 95 % = 0.76-2.70, $p = 0.33$), poliposis nasosinusal (RM = 1.58, IC 95 % = 0.67-3.72, $p = 0.19$) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ERGE (RM = 1, IC 95 % = 0.55-1.81, $p = 0.55$). Dos comorbilidades presentaron asociación estadísticamente significativa: la dermatitis atópica fue un factor de riesgo, se presentó en 11 casos (5.5 %) y 22 controles (11 %) y arrojó un RM = 2.28, IC 95 % = 1.04-5.00, $p = 0.02$; la ausencia de estrés fue un factor de protección y se identificó en 27 casos (13.5 %) y 47 controles (23.5 %), RM = 0.41, IC 95 % = 0.23-0.75, $p = 0.03$).

Se analizaron varias condiciones ambientales sin que alguna representara un factor de riesgo, como el uso de aire acondicionado en el hogar o en el trabajo, la presencia de mascotas en el hogar y el uso de medidas antiácaros. El tabaquismo actual y activo se identificó como factor de riesgo (RM = 4.23 IC 95 % = 1.35-13.2, $p = 0.007$), sin embargo, el tabaquismo pasivo no demostró ser factor de riesgo (RM = 0.85, IC 95 % = 0.44-1.62, $p = 0.37$). Manifestaron no tener alfombras o peluches, 68 casos (34 %) y 84 controles (42 %), RM = 0.4, IC 95 % = 0.2-0.79, $p = 0.04$, lo que indicó que es un factor protector.

Cuadro 2. Relación de razón de momios de los factores de riesgo de mal control de asma en adultos

Variables	Casos		Controles		RM	IC 95 %	p
	n	%	n	%			
Pruebas cutáneas							
Positivas	86	43	91	45.5	1.64	0.67-3.99	0.18
Negativas	14	7	9	4.5			
Inmunoterapia específica							
Sí	75	37.5	75	37.5	1	0.52-1.89	0.56
No	25	12.5	25	12.5			
Último VEF ₁ medido							
< 80 %	77	38.5	47	23.5	0.26	0.14-0.48	0.00
> 80 %	23	11.5	53	26.5			
Control médico ordenado							
Sí	94	47	92	46	1.36	0.45-4.08	0.31
No	6	3	8	4			
Uso correcto de los inhaladores							
Sí	85	42.5	94	47	0.36	0.13-0.97	0.031
No	15	7.5	6	3			
Antecedente de atopia en la familia							
Sí	43	21.5	47	23.5	1.17	0.67-2.05	0.33
No	57	28.5	53	26.5			
IgE sérica total							
Normal	44	22	49	24.5	0.81	0.46-1.42	0.28
Elevado	56	28	51	25.5			
Eosinófilos en sangre							
Normal	48	24	73	36.5	0.34	0.18-0.61	0.0
Elevado	52	26	27	13.5			

*Casos = pacientes con asma parcialmente controlados y mal controlados.

**Controles = pacientes con asma bien controlados.

Discusión

En este estudio se demuestra que las variables asociadas con el mal control del asma en la población entre 18 y 63 años son el tabaquismo actual y activo y la presencia de dermatitis atópica. Mientras que el recuento normal de eosinófilos en sangre, el uso correcto y apropiado de los inhaladores, el $VEF_1 > 80\%$, la ausencia de alfombras o peluches y la no presencia de estrés se comportan como factores protectores para el mal control del asma.

Uno de los hallazgos más interesantes fue que el riesgo de presentar mal control del asma disminuye con la edad de los pacientes. Este dato está acorde con los que se desprenden de estudios previos, como los llevados a cabo en el Reino Unido y Australia, que efectuaron un seguimiento hasta la edad de 33 y 35 años, respectivamente, de niños que habían comenzado a padecer asma en edades tempranas de la vida.¹⁵

Según los resultados de nuestro trabajo, cuanto mayor es el nivel cultural del paciente, mayor riesgo de asma. Este dato llama la atención porque diversos estudios reportan lo contrario,¹⁶ lo que se explica por el número reducido de pacientes sin estudio o estudios básicos. En este sentido se ha argumentado que el menor estatus socioeconómico y el bajo nivel cultural podrían explicar la mayor prevalencia de asma en ciertos grupos poblacionales,¹⁷ sin embargo, en la actualidad no hay datos consistentes que establezcan un nexo claro entre el riesgo de padecer asma y el nivel socioeconómico.¹⁷ Un parámetro objetivo, medible y reproducible para estadificar la condición socioeconómica es el ingreso mensual. Nuestro estudio demuestra que la mayor parte de los pacientes se ubican en nivel socioeconómico medio, lo que demuestra que la pobreza está asociada con mal control del asma.

La sensibilización a alérgenos parece tener una clara relación con el asma en adultos. Los aeroalérgenos procedentes de los perros y gatos se asocian con partículas de menor tamaño que otras fuentes alérgicas, lo que facilita su penetración en las vías aéreas inferiores y aumenta su potencial patogénico.¹⁸ Paradójicamente, la presencia de animales en el domicilio no parece relacionarse con el mal control del asma, lo que concuerda con la información realizada acerca de la inocuidad del epitelio de perro o incluso su papel protector.

Este estudio analiza no solo sensibilización a perros y gatos, sino a los aeroalérgenos; las pruebas

cutáneas positivas no fueron estadísticamente significativas y se presentaron en 86 casos (43 %) y 91 controles (45.5 %), si bien tuvieron $RM = 1.64$ e $IC\ 95\ \% = 0.67-3.99$. En el caso de los gatos, los resultados hasta el momento han sido más dispares.¹⁹ La presencia de mascotas en el hogar presentó $RM = 0.73$, $IC\ 95\ \% = 0.4-1.31$, $p = 0.18$, por lo tanto no tuvo significación estadística.

En los sujetos evaluados se notó alta incidencia de rinitis, no así de poliposis nasal. Estudios prospectivos de 20 años de seguimiento permiten afirmar que la rinitis es un factor de riesgo para el desarrollo y la gravedad del asma. Diferentes análisis muestran que ambas entidades a menudo coexisten en el mismo paciente: la rinitis aparece en 75 % de los pacientes con asma alérgica y en 80 % de aquellos con asma no alérgica.²⁰ En nuestra investigación, la frecuencia de rinitis alérgica fue de 85 sujetos entre los casos (42.5 %), sin embargo, en los pacientes bien controlados se presentó en 84 (42 %), por lo que no constituyó un factor de riesgo. Un estudio multicéntrico español sobre la coexistencia de rinitis y asma corroboró la alta prevalencia de asociación en pacientes alérgicos: afectó a 89.5 % de 942 incluidos.²¹ En esta muestra de 200 asmáticos estudiados, 169 (84.5 %) tuvieron rinitis alérgica.

Queda en duda la importancia de los antecedentes familiares como factor de riesgo para asma mal controlada en el adulto. Si bien en la actualidad esta tendencia a la agregación familiar deja poco lugar a la duda,²² los intentos por establecer un patrón de herencia han sido infructuosos, probablemente debido a que el asma bronquial puede ser la expresión fenotípica de diferentes genotipos.²³

Respecto a la exposición a ciertos agentes irritantes del medio ambiente, el estudio PRESS ha demostrado que el tabaquismo actual y activo es un factor de riesgo para el desarrollo del mal control del asma en adultos ($RM = 4.23$, $IC\ 95\ \% = 1.35-13.2$, $p = 0.007$). Aunque en nuestro estudio el tabaquismo pasivo no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles, es conocida la mayor severidad del asma en pacientes fumadores pasivos, comparados con los que no tienen esta exposición.²⁴

La relación entre el asma del adulto y la presencia de alfombras o peluches es bien conocida. Entre 5 y 10 % de los adultos asmáticos presenta exacerbaciones frecuentes cuando tienen contacto constante

Cuadro 3. Relación de razón de momios de las comorbilidades asociadas y las condiciones ambientales entre pacientes asmáticos							
Variables	Casos		Controles		RM	IC 95 %	p
	n	%	n	%			
Comorbilidades							
Rinitis alérgica							
Sí	85	42.5	84	42	0.92	0.43-1.99	0.5
No	15	7.5	16	8			
Sinusitis							
Sí	23	11.5	30	15	1.43	0.76-2.70	0.33
No	77	38.5	70	35			
Poliposis nasal							
Sí	10	5	15	7.5	1.58	0.67-3.72	0.19
No	90	45	85	42.5			
Enfermedad por reflujo gastroesofágico							
Sí	32	16	32	16	1	0.55-1.81	0.56
No	68	34	68	34			
Estrés							
Sí	73	36.5	53	26.5	0.41	0.23-0.75	0.03
No	27	13.5	47	23.5			
Dermatitis atópica							
Sí	11	5.5	22	11	2.28	1.04-5.0	0.02
No	89	44.5	78	39			
Condiciones ambientales							
Aire acondicionado							
Sí	12	6	19	9.5	1.72	0.78-3.76	0.12
No	88	44	81	44.5			
Tabaquismo actual activo							
Sí	4	2	15	7.5	4.23	1.35-13.2	0.007
No	96	48	85	42.5			
Tabaquismo pasivo							
Sí	26	13	23	11.5	0.85	0.44-1.62	0.37
No	74	37	77	38.5			
Mascotas en el hogar							
Sí	69	39.5	62	31	0.73	0.4-1.31	0.18
No	31	15.5	38	19			
Medidas antiácaros							
Sí	32	16	24	12	1.49	0.8-2.77	0.135
No	68	34	76	38			
Alfombras o peluches							
Sí	32	16	16	8	0.4	0.2-0.79	0.04
No	68	34	84	42			

*Casos = pacientes con asma parcialmente controlados y mal controlados.
**Controles = pacientes con asma bien controlados.

con alfombras o peluches, por lo tanto, evitar estos factores de riesgo son factores de protección. Nuestro hallazgo corrobora esta misma relación.²⁵

De acuerdo con estudios previos se constató que la dermatitis atópica puede exacerbar el asma bronquial. Se sabe que tiene la capacidad de incrementar el grado de hiperreactividad bronquial por inflamación tipo TH2 y producir diversas alteraciones en las vías aéreas que comprometen el mantenimiento de su función.²⁶

Aunque la obesidad está estrechamente relacionada, en nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles al respecto. Este hecho contrasta con los resultados obtenidos por la National Asthma Survey²⁷ en cuanto al nivel de sedentarismo y sobrepeso u obesidad y su influencia en el asma, que establece una relación entre la obesidad y la severidad del asma en los adultos norteamericanos que la padecen. En este sentido, Koh *et al.* realizaron un estudio multicéntrico en una población de 368 adolescentes entre 12 y 20 años con asma moderada severa; observaron que la adiposidad se asoció con peor control del asma en mujeres y se evidenció un mejor control de la enfermedad en los varones, por influjo de la adiponectina.²⁸

La mayoría de los pacientes mal controlados se ubicaron al momento del diagnóstico en el grupo de asma grave persistente. Aunque este grado de severidad estadísticamente no demostró ser un factor de riesgo, por la alta frecuencia de presentación es un factor muy importante a tomar en cuenta. Esto orienta a que el diagnóstico y tratamiento tempranos de la enfermedad son importantes antes de que

se presenten características de gravedad. El ERGE es un disparador de los síntomas de asma y puede favorecer la sensibilización a proteínas de algunos alimentos al incrementar el tiempo de exposición del antígeno. El asma y el ERGE son dos entidades comunes que pueden coexistir sin una interacción directa. El ERGE entre los pacientes con asma se estima entre 33 y 89 %; puede estar presente sin síntomas esofágicos y en ocasiones solo puede ocasionar aumento en el número de ventilaciones por minuto. Muchos pacientes con sibilancias y tos crónica tienen ERGE subyacente. Es necesaria una medición ambulatoria de 24 horas del pH esofágico para identificar ERGE clínicamente silenciosa, sin embargo, todavía no están bien establecidos los mecanismos por los cuales estos factores dirigen la producción de citocinas Th2, lo que abre un panorama muy amplio para la investigación.²⁹ En el presente análisis no demostró ser un factor de riesgo.

Este estudio posee algunas limitaciones que deben tomarse en cuenta. Dado que se eligieron pacientes mayores de 18 años, no se evaluó un porcentaje elevado de pacientes asmáticos (adolescentes), por lo que las conclusiones obtenidas solo pueden extrapolarse a este grupo de edad. También el hecho de que los sujetos no se sometieran a la prueba de provocación bronquial con metacolina o histamina pudo hacer incurrir en un sesgo de selección, dado que pacientes clasificados como no asmáticos podrían serlo. En conclusión, existen diferentes variables asociadas con el mal control del asma en la edad adulta. El conocimiento de estas puede ayudar a prevenir la aparición de exacerbaciones y mala calidad de vida en dicha población.

Referencias

1. Prosser R, Carleton B, Smith A. The comorbidity burden of the treated asthma patient population in British Columbia. *Chronic Dis Can.* 2010;30(2):46-55. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/health-promotion-chronic-disease-prevention-canada-research-policy-practice/vol-30-no-2-2010/comorbidity-burden-treated-asthma-patient-population-british-columbia.html>
2. Platts-Mills TA, Erwin EA, Heymann PW, Woodfolk JA. Pro: the evidence for a causal role of dust mites in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):109-121. DOI: 10.1164/rccm.200811-1756PR
3. Tovey E, Ferro A. Time for new methods for avoidance of house dust mite and other allergens. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(5):465-477. DOI: 10.1007/s11882-012-0285-0
4. Gershon AS, Wang C, Guan J, To T. Burden of comorbidity in individuals with asthma. *Thorax.* 2010;65(7):612-618. DOI: 10.1136/thx.2009.131078
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. EE. UU.: Global Initiative for Asthma (GINA); 2018. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>

6. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. EE. UU.: Department of Health and Human Services/National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>
7. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. Escocia: British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2008/>
8. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P, et al. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J.* 2011;38(1):42-49. DOI: 10.1183/09031936.00140310
9. Antunes J, Fernandes A, Miguel-Borrego L, Leiria-Pinto P, Cavaco J. Cystic fibrosis, atopy, asthma and ABPA. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010;38(5):278-284. DOI: 10.1016/j.aller.2010.06.002
10. Vandenas O, Dramaix M, Joos G, Louis R, Michils A, Verleden G, et al. The impact of concomitant rhinitis on asthma-related quality of life and asthma control. *Allergy.* 2010;65(10):1290-1297. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02365.x
11. Thilising T, Rasmussen J, Lange B, Kjeldsen AD, Al-Kalemji A, Baelum J. Chronic rhinosinusitis and occupational risk factors among 20- to 75-year-old Danes: a GA2LEN-based study. *Am J Ind Med.* 2012;55(11):1037-1043. DOI: 10.1002/ajim.22074
12. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67(1):91-98. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x
13. Franco-Marina F, Fernández-Plata R, Torre-Bouscoulet L, García-Sancho C, Sánchez-Gallen E, Martínez D, Pérez-Padilla R. Efficient screening for COPD using three steps: a cross-sectional study in Mexico City. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14002. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.2
14. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2
15. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):332-342. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.014
16. Harris M, Lundien M, Finnie D, Williams A, Beebe T, Sloan J, et al. Application of a novel socioeconomic measure using individual housing data in asthma research: an exploratory study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14018. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.18
17. Halimi L, Pry R, Pithon G, Godard P, Varrin M, Chanez P. Severe asthma and adherence to peak flow monitoring: longitudinal assessment of psychological aspects. *J Psychosom Res.* 2010;69(4):331-340. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.02.007
18. Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):103-110. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.041
19. Sánchez J, Diez S, Cardona R. Frequency of sensitization to animals in a tropical area. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):81-89. DOI: 10.29262/ram.v61i2.30
20. 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
21. Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agustí A, Alonso A, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J.* 2014;44(2):304-323. DOI: 10.1183/09031936.00014614
22. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome wide association. *Clin Exp Allergy.* 2014;45(1):21-31. DOI: 10.1111/cea.12327
23. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Bery MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218-224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC

24. Amelink M, De Nijs SB, Berger M, Weersink EJ, Ten-Brinke A, Sterk PJ, et al. Nonatopic males with adult onset asthma are at risk of persistent airflow limitation. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):769-774. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03977.x
25. Reponen T, Levin L, Zheng S, Vesper S, Ryan P, Grinshpun SA, LeMasters G. Family and home characteristics correlate with mold in homes. *Environ Res*. 2013;124:67-70. DOI: 10.1016/j.envres.2013.04.003
26. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-351. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
27. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. *Thorax*. 2009;64(6):476-483. DOI: 10.1136/thx.2008.106609
28. Koh YY, Kim CK. Desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(3):159-164.
29. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-99. DOI: 10.1164/rccm.200801-060ST

Spirometry: basic concepts

Espirometría: conceptos básicos

Daniela Rivero-Yeverino¹

Abstract

Spirometry is a pulmonary function test that allows screening, diagnosis and monitoring of respiratory diseases. This is a simple, non-invasive test that is easy to perform. By quantifying the respiratory volumes and flows, such as forced vital capacity (FVC) or forced expiratory volume in six seconds (FEV_6), forced expiratory volume in the first second (FEV_1), and the relationship between these parameters (FEV_1/FVC or FEV_1/FEV_6 ratio), obstruction can be detected with high sensitivity and specificity; likewise, it is possible to classify the severity and response to the bronchodilator. This article presents indications, contraindications, and basic concepts for the interpretation of spirometry.

Keywords: Spirometry; Forced expiratory volume in the first second; Forced expiratory volume in six seconds; Forced vital capacity; Respiratory function tests

Este artículo debe citarse como: Rivero-Yeverino D. Espirometría: conceptos básicos. Rev Alerg Méx. 2019;66(1):76-84

ORCID

Daniela Rivero-Yeverino, 0000-0002-7586-2276

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México

Correspondencia: Daniela Rivero-Yeverino.
driveroy@hotmail.com

Recibido: 2018-08-10
Aceptado: 2018-09-26
DOI: 10.29262/ram.v66i1.536



Resumen

La espirometría es una prueba de función pulmonar que permite el cribado, diagnóstico y monitorización de las enfermedades respiratorias. Esta prueba es sencilla, fácil de realizar y no invasiva. Mediante la cuantificación de los volúmenes y los flujos respiratorios como la capacidad vital forzada (CVF) o volumen espiratorio forzado en seis segundos (VEF_6), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) y la relación entre estos parámetros (índice VEF_1/CVF o VEF_1/VEF_6) se detecta obstrucción, con alta sensibilidad y especificidad; asimismo, es posible clasificar la gravedad y la respuesta al broncodilatador. En este artículo se exponen indicaciones, contraindicaciones y conceptos básicos para la interpretación de la espirometría.

Palabras clave: Espirometría; Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; Volumen espiratorio forzado en seis segundos; Capacidad vital forzada; Pruebas de función pulmonar

Abreviaturas y siglas

ATS, Sociedad Americana de Tórax
 CVF, capacidad vital forzada
 EOTV, volumen al final de la espiración
 ERS, Sociedad Europea Respiratoria

$FEF_{25-75\%}$, flujo espiratorio forzado 25-75 %
 PEF, pico espiratorio flujo
 VEF_1 , volumen espiratorio forzado en el primer segundo
 VEF_6 , volumen espiratorio forzado en seis segundos

Antecedentes

La espirometría es una prueba que sirve para valorar la mecánica pulmonar. Los esfuerzos para conocer y estudiar la capacidad pulmonar iniciaron durante el siglo II a. C. con Galeno. En 1844, John Hutchinson construyó el primer espirómetro y describió los términos de capacidad vital, volumen corriente, volumen de reserva inspiratorio, volumen reserva espiratorio y volumen residual.

En 1925, Fleisch diseñó el primer neumotacógrafo, que permite obtener mediciones precisas de flujo. En 1947, Tiffeneau describió el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), nueve años más tarde la Sociedad Británica de Tórax publicó la importancia de la relación entre VEF_1 y la capacidad vital forzada (CVF) y explica el flujo espiratorio forzado 25-75 % ($FEF_{25-75\%}$).

En 1979, la Sociedad Americana de Tórax (ATS) emite los lineamientos para estandarizar la técnica espirométrica, un año después Taussing *et al.* hicieron lo propio para el grupo pediátrico.^{1,2}

Espirómetros

La ATS y la Sociedad Europea Respiratoria (ERS) establecen los estándares mínimos para el buen funcionamiento de los espirómetros resumidos en

el cuadro 1. Existen dos tipos de espirómetros, de acuerdo con su funcionamiento: de volumen y flujo.³

Espirómetros de volumen

También llamados de circuito cerrado, registran la cantidad de aire que se desplaza a través de la vía aérea en una inhalación o exhalación en un tiempo determinado, obteniendo el volumen directamente y el flujo por diferenciación, lo que permite el registro de la curva de volumen/tiempo al instante. Se puede añadir un circuito electrónico o digital para obtener también la curva de flujo/volumen.⁴ Su limpieza debe ser cuidadosa y adecuada, dado que existe el riesgo de colonización por microorganismos. Su calibración tiene mayor exactitud y es sencilla. Debido a su peso y tamaño, su uso en atención primaria es limitado. De acuerdo con su mecanismo se dividen en:

- **Húmedos:** cuentan con un compartimento en forma de campana sumergido en agua que se desplaza de acuerdo con las variaciones de volumen de la exhalación del paciente; se conectan a un inscriptor que registra la curva en tiempo real.⁵
- **Secos:** están integrados por una cámara en forma de fuelle que se distiende con la exhalación

Cuadro 1. Estándares para el equipo espirométrico

Capacidad para medir un volumen \geq 8 L.
Volumen acumulado de 10-15 segundos. ⁴
La resistencia al flujo aéreo debe ser \leq a 1.5 cm H ₂ O/litro/segundo a flujo de 12-14 L/segundo*. ³
La exactitud de lectura deberá ser de 3 % o \geq 50 mL con flujos entre 0-14 L/segundo. ⁵
Corrección de presión saturada con vapor de agua
*La resistencia total deberá medirse con filtros, boquillas o cualquier otro instrumento que se encuentre entre el espirometro y el individuo.

forzada, en uno de sus extremos cuentan con un inscriptor que censa la curva conforme se lleva a cabo el movimiento.

Espirometros de flujo

Son los más utilizados actualmente, llamados también de circuito abierto. Pueden ser bidireccionales, es decir, registrar flujo espiratorio e inspiratorio. Miden directamente la velocidad del flujo ventilatorio y por integración el volumen a través de un sensor

mediante digitalización. Algunos disponen de una pantalla donde se observa el trazo de las curvas en tiempo real, otros se pueden conectar a un ordenador para poder visualizarlas y los esfuerzos pueden grabarse y utilizarse posteriormente. Son livianos y fáciles de transportar, el riesgo de contaminación disminuye al tener boquillas, filtros y, en algunos casos, sensores de flujo desechables.^{5,6,7} Existen diferentes sistemas, los más utilizados son los flujómetros de turbina y los neumotógrafos:

Cuadro 2. Contraindicaciones para espirometría

Absolutas ^{2,8,15,16}	
Inestabilidad hemodinámica.	Aneurisma en la aorta torácica de gran tamaño (> 6 cm).
Tromboembolismo pulmonar masivo.	Hipertensión intracraneal.
Hemoptisis.	Desprendimiento agudo de retina.
Infecciones respiratorias activas.	Síndrome coronario agudo.
Infarto de miocardio reciente: menos de siete días.	Preeclampsia.
Angina inestable.	Hipertensión severa: sistólica > 200 mm Hg, diastólica > 120 mm Hg, tensión arterial media > 130 mm Hg.
Relativas ^{2,8,15,16}	
Dolor torácico o abdominal independiente de la causa.	Cirugía de cerebro: 3-6 semanas.
Niños < 5 años.	Cirugía de oídos.
Demencia o alteraciones de la conciencia.	Cirugía ocular: 1 semana-6 meses.
Incontinencia de esfuerzo.	Diarrea o vómitos agudos, estado nauseoso.
Traqueotomía.	Problemas bucodentales o faciales que impidan o dificulten la colocación y sujeción de la boquilla.
Infecciones óticas.	Derrame pleural: 24 horas posteriores a la toracocentesis.
Cirugías de tejidos blandos: 3-12 meses.	Neumotórax reciente: dos semanas después de la reexpansión.
Cirugía abdominal o torácica.	Infarto al miocardio: un mes y bajo tratamiento y monitorización.
Contraindicaciones para uso de beta2-agonista ¹⁶	
Tirotoxicosis, taquidisritmias, falla cardiaca, hipertensión.	

- *Flujómetros de turbina*: se componen por un cabezal con una hélice que gira con el flujo exhalado, son frágiles y de menor calidad.⁵
- *Neumotacógrafos*: miden la diferencia de presiones antes y después de atravesar una resistencia neumática existente en la boquilla, llamada neumotacómetro, que puede presentar dos variantes: tipo Fleisch, que cuenta con una estructura cilíndrica formada por varios tubos capilares; y tipo Lilly, compuesto por una membrana plástica o metálica.⁵

Variables de corrección

El aire circulante en los pulmones generalmente se encuentra a una temperatura de 37 °C, con una saturación a 100 % de vapor de agua en el medio ambiente. Al salir de los pulmones hacia el espirómetro, el aire se enfría y disminuye su volumen hasta en 6 a 10 %, por lo que los valores deben corregirse de acuerdo con las variables de temperatura corporal y presión saturada con vapor de agua para obtener el valor real del paciente. Por lo general, los espirómetros realizan esta conversión automáticamente y de no ser así se debe calcular manualmente.⁷

El equipo espirométrico requiere cuidados específicos para un óptimo desempeño, como el uso de filtro antimicrobianos, actualizaciones periódicas de recursos materiales y de programas operativos y la calibración que comparan los flujos reales contra lo que registra el sensor.³

Parámetros espirométricos

- *Capacidad vital forzada*: cantidad máxima de aire exhalado forzadamente partiendo de una inhalación total; recibe también el nombre de volumen espiratorio forzado. Se compone por la suma del volumen corriente, volumen de reserva inspiratorio y volumen de reserva espiratorio. El valor normal es $\geq 80\%$.^{8,9,10}
- *Pico espiratorio flujo (PEF)*: es el flujo instantáneo máximo de la maniobra CVF; se expresa en litros.¹¹
- *Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁)*: cantidad del aire exhalado abruptamente en el primer segundo después de una inhalación máxima. El valor normal es $\geq 80\%$.
- *Índice VEF₁/CVF*: es la fracción de aire que exhala un individuo en un segundo respecto a su capacidad vital forzada. Este indicador es determinante para detectar obstrucción, mas no para dar seguimiento a

la progresión de la enfermedad, ya que VEF₁ tiende a disminuir proporcionalmente con el deterioro del CVF. El valor normal es $\geq 70\%$ o de acuerdo con el límite inferior de normalidad.^{4,12-16}

- *Volumen espiratorio forzado en seis segundos (VEF₆)*: este parámetro ha sido utilizado como sustituto de CVF, ya que implica menos esfuerzo por parte del paciente, es más repetible que CVF en pacientes con obstrucción y tiene menor posibilidad de que exista fatiga u otras complicaciones como síncope, sin embargo, existe poca información acerca de los predichos de este volumen.^{8,9,13}
- *Índice VEF₆/CVF*: puede utilizarse en sustitución del índice VEF₁/CVF.^{9,13}
- *Volumen extrapolado*: cantidad de aire liberado accidentalmente antes de iniciar la exhalación abruptamente; se relaciona con espirómetros de circuito abierto o inseguridad del paciente al realizar la maniobra.^{2,6}

Indicaciones y contraindicaciones

Entre las indicaciones para la realización de la espirometría se encuentran sospecha de enfermedad pulmonar con síntomas como tos, disnea, sibilancias, estertores, estridor, deformidad torácica; estimación de la gravedad, pronóstico y seguimiento de las enfermedades respiratorias; evaluación del riesgo para procedimientos quirúrgicos, tamizaje de sujetos con probabilidad de presentar enfermedad pulmonar por exposición a factores laborales, ocupaciones, medicamentos o toxicomancias. Las contraindicaciones pueden ser absolutas o relativas, como se menciona en el cuadro 2.

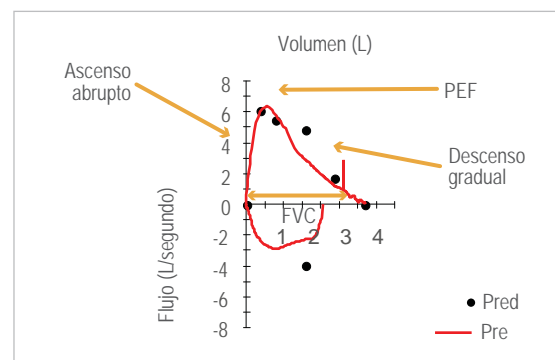


Figura 1. Curva flujo-volumen. Se observan criterios de aceptabilidad de inicio y término; maniobra libre de artefactos. PEF = pico espiratorio flujo.

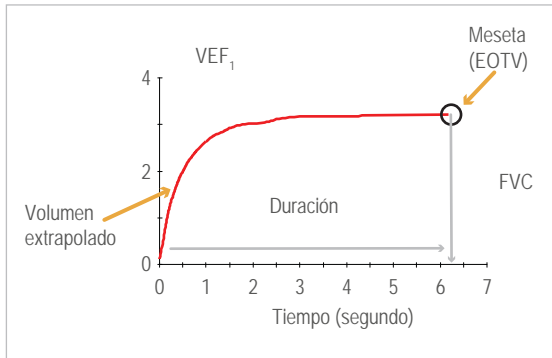


Figura 2. Curva volumen-tiempo. Se observan criterios de aceptabilidad de inicio y término; maniobra libre de artefactos. VEF_1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF = capacidad vital forzada, EOTV = volumen al final de la espiración.

Curvas

Son representaciones gráficas del tiempo, los flujos y los volúmenes exhalados:^{17,18}

- *Flujo-volumen*: se grafica PEF expresado en litros por segundo y CVF en litros (figura 1).
- *Volumen-tiempo*: se grafica la duración de la maniobra en segundos, VEF_1 y CVF se representan en litros (figura 2).

Criterios de aceptabilidad

Al realizar una prueba espirométrica, el individuo deberá realizar como máximo ocho esfuerzos con un intervalo de uno a dos minutos cada uno para evitar complicaciones; de estos por lo menos tres deben cumplir con los criterios para considerarse aceptables:^{17,18,19}

1. Criterios de inicio (figura 1).
 - *Curva flujo-volumen*: inicio abrupto y vertical seguido del pico espiratorio flujo (PEF).
 - *Curva volumen-tiempo*: inicio vertical, volumen extrapolado > 150 mL o 5 % de la CVF o VEF_6 ; en niños de seis a 12 años, el volumen extrapolado puede ser > 100 mL si CVF es > 1000 mL.²⁰
2. Libre de artefactos: tos, cierre de la glotis, fugas de aire.
3. Criterios de terminación (figura 2).
 - *Curva flujo-volumen*: duración de seis segundos en pacientes > 10 años y de tres segundos en pacientes menores de esa edad.
 - *Curva volumen-tiempo*: en la meseta del volumen, al final de la espiración debe existir una variación > 25 mL por al menos un segundo.⁶

Criterios de repetibilidad

Una vez que contamos por lo menos con tres maniobras aceptables, corresponde verificar que sean repetibles. Debe existir una diferencia > 150 mL (0.15 L) en adultos y a 100 mL (0.10 L) en los niños entre los valores más altos de VEF_1 y CVF, independientemente de que pertenezcan a esfuerzos diferentes. A partir de estos valores se gradúa la calidad de la espirometría (cuadro 3).^{17,18,19,20}

Interpretación

Los parámetros fundamentales para la interpretación de la espirometría son VEF_1 , CVF y el índice FVC/ VEF_1 , que se comparan con los valores de referencia o predichos, los cuales se obtienen a partir de individuos sanos no fumadores y se ajustan por sexo, edad, talla, peso y origen étnico. Existen diferentes ecuaciones según las variables anteriores, las que

Cuadro 3. Grados de calidad de la espirometría^{17,18}

Grado de calidad	Maniobras aceptables	Repetibilidad	Interpretación
A	3	< 150 mL	Muy aceptable y muy repetible
B	3	< 200 mL	Aceptable y repetible
C	2	< 200 mL	Menos aceptable y repetible
D	2	> 200 mL	Menos aceptable y variable
E	1		Inadecuada
F	0		Inadecuada

más se adecuan a la población mexicana son las realizadas por Pérez-Padilla *et al.* con población latinoamericana > 40 años, NHANES III con el perfil mexicanoamericano a partir de los ocho años y las PLATINO, que abarcan población latinoamericana de 40 a 80 años.^{21,22,23}

El patrón obstructivo se caracteriza por un valor del índice VEF_1/CVF o VEF_1/VEF_6 menor al valor fijo de 70 % respecto al predicho o menor al límite inferior de referencia que establece ERS/ATS en el contexto de la disminución de la función pulmonar

que inicia entre la tercera y cuarta década de la vida. El VEF_1 gradúa la severidad de la obstrucción. Se valora la CVF de no existir obstrucción; si se encuentra por debajo de 80 % respecto al valor predicho es sugerente de restricción, en caso contrario se considera una espirometría normal (figura 3).^{24,25}

El FEF_{25-75} se considera un parámetro sensible para la detección de obstrucción en la vía aérea pequeña y mediana en el contexto anterior; un valor bajo se ha asociado con severidad y persistencia de los síntomas de asma.^{26,27}

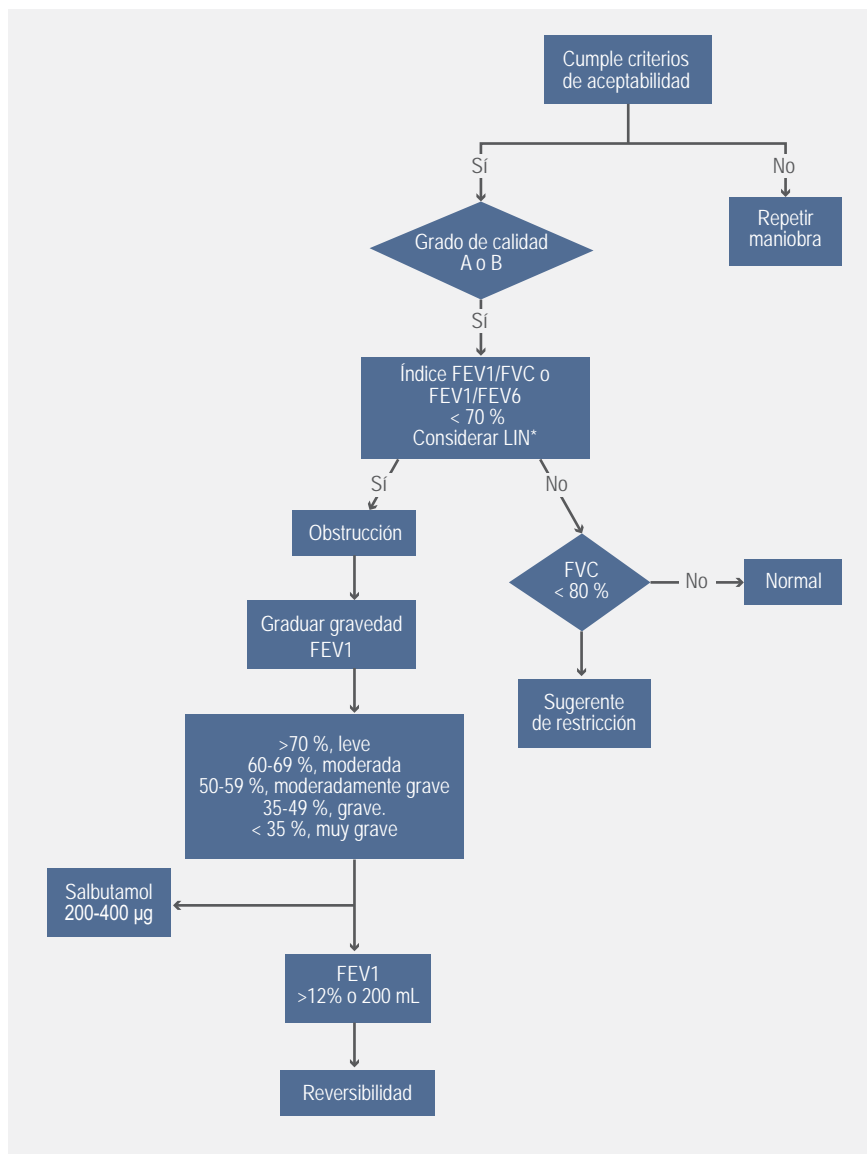


Figura 3. Flujograma que explica el procedimiento para la interpretación de la espirometría, que abarca criterios de aceptabilidad, grados de calidad, graduación de la gravedad y definición de patrones, así como la aplicación de beta2-agonista y la respuesta al broncodilatador o reversibilidad.

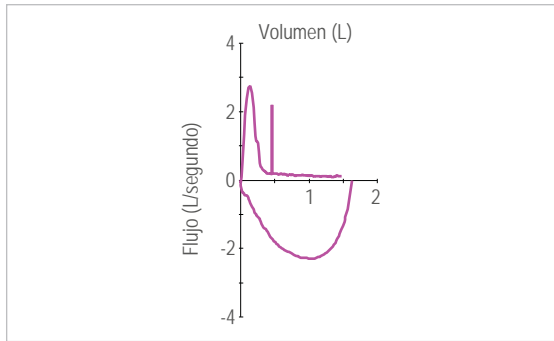


Figura 4. Obstrucción grave.

Para el seguimiento del paciente lo más adecuado es comparar los resultados con las mediciones previas del mismo sujeto; esta lectura longitudinal es más sensible y se considera representativa cuando el VEF_1 presenta una disminución de 15 % entre diferentes maniobras (figura 4).^{4,28,29}

Reversibilidad

La prueba con aplicación de broncodilatador se realiza con un beta2-agonista de corta acción, en este caso salbutamol, con una dosis de 400 μg en adultos y 200 μg en niños, con intervalo de 30 segundos entre disparos; se administran a través de una cámara espaciadora adecuada para el paciente y se deja que actúe durante 20 minutos en reposo antes de reiniciar la prueba. En los individuos que presenten efectos secundarios con la administración de este fármaco se propone como alternativa el anticolinérgico bromuro de ipatropio en dosis de 160 μg .^{8,30,31,32}

En maniobras con obstrucción se considera respuesta al broncodilatador un incremento de 12 % o 200 mL respecto a VEF_1 , lo que se llama reversibilidad. Se debe tener en cuenta que la prueba puede alcanzar valores normales o continuar con algún grado de obstrucción pese a esta intervención, lo que debe registrarse en el reporte (figura 5).

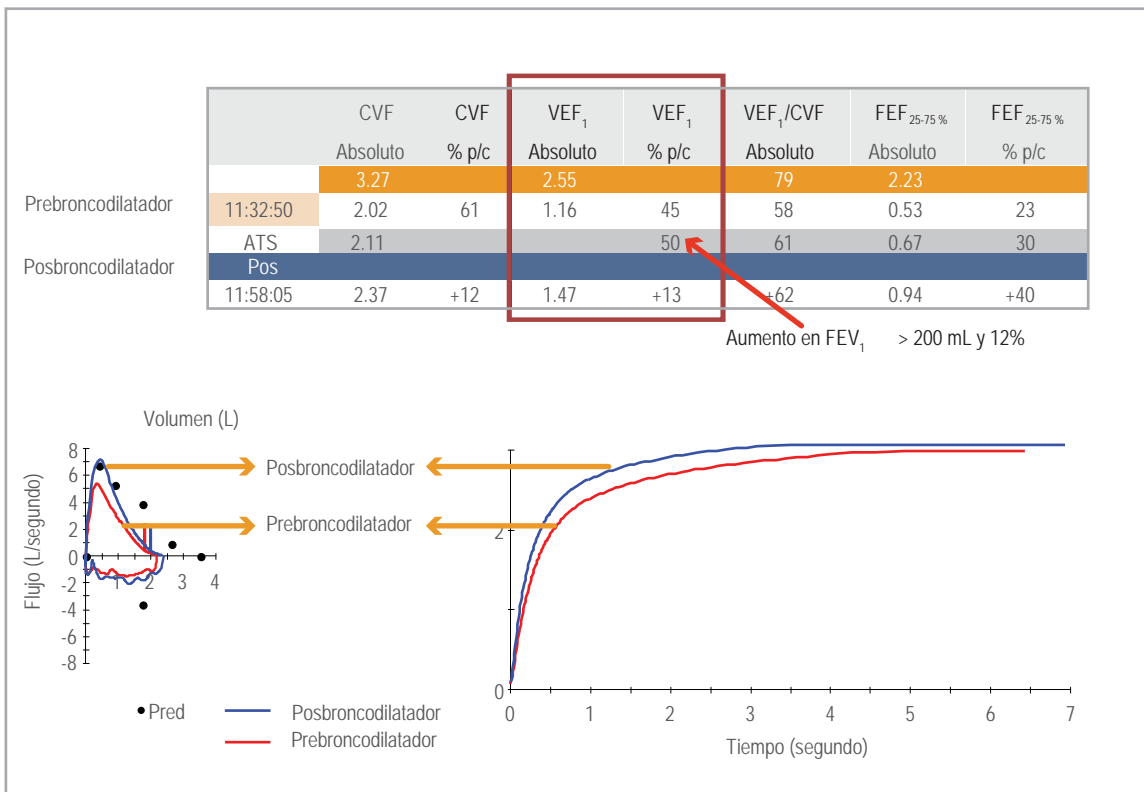


Figura 5. Se observa respuesta al broncodilatador en curva flujo-volumen y volumen tiempo. CVF = capacidad vital forzada, VEF_1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEF_{25-75} = flujo espiratorio forzado 25-75 %.

Referencias

1. Caussade S. Medición de volúmenes pulmonares dinámicos: una breve reseña histórica. *Neumol Pediatr.* 2012;7(2):84-86. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatica.cl/wp-content/uploads/2017/06/medicion-vol-1.pdf>
2. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(3):1107-1136. DOI: 10.1164/ajrccm.152.3.7663792
3. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
4. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades/Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional. Guía de NIOHS sobre entrenamiento en espirometría. Centro para el control y la prevención de las enfermedades. México: Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional; 2007. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2004-154c_sp/pdfs/2004-154c.pdf
5. Jonhg F. Spirometers. *Breathe.* 2008;4(3):251-254.
6. Benítez-Pérez RE, Torre-Bouscoulet L, Vilca-Alá N, Del Río-Hidalgo RF, Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, et al. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax.* 2016;75(2):173-190. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2016/nt162g.pdf>
7. Beltrán-Rodríguez OA. Diseño e implementación de un espirómetro. *Rev Tekhnê.* 2013;10(2):5-14. Disponible en: <http://editorial.udistrital.edu.co/contenido/c-778.pdf>
8. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz J, et al. Spirometry. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(9):388-401. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.04.001
9. Holgate T, Thomas M. Asma. En: O'Heir RE, Holgate ST, Sheikh A, editores. Middleton. Alergología esencial. España: Elsevier; 2017.
10. Redlich CA, Tarlo SM, Hankinson JL, Townsend MC, Eschenbacher WL, Von-Essen SG, et al. Official American Thoracic Society technical standards: spirometry in the occupational setting. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):984-994. DOI: 10.1164/rccm.201402-0337ST
11. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Respiratory health. Spirometry procedures manual. EE: UU.: Centers for Disease Control and Prevention; 2008. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/spirometry.pdf
12. Smith LJ. The lower limit of normal versus a fixed ratio to assess airflow limitation: will the debate ever end? *Eur Respir J.* 2018;51(3):1800403. DOI: 10.1183/13993003.00403-2018
13. Jin JY, Huang TC, Cui W, Feng X, Shen HH. Should FEV₁/FEV₆ replace FEV₁/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. *Chest.* 2009;135(4):991-998. DOI: 10.1378/chest.08-0723
14. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. FEV₁/FEV₆ and FEV₆ as an alternative for FEV₁/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest.* 2005;127(5):1560-1564. DOI: 10.1378/chest.127.5.1560
15. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153–161. DOI: 10.1183/09031936.05.00034505
16. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax.* 2010;66(8):714-723. DOI:10.1136/thx.2010.139881
17. Vázquez-García JC, Pérez-Padilla JR. Manual para el uso y la interpretación de la espirometría por el médico. México: Asociación Latinoamericana de Tórax; 2010.
18. Vázquez-García JC, Pérez-Padilla JR. Interpretación de la espirometría en 10 pasos. México: Asociación Latinoamericana de Tórax; 2008.
19. Romero de Ávila-Cabezón G, González-Rey J, Rodríguez-Estévez C, Timiraos-Carrasco CR, Molina-Blanco MA, Galego-Riádigos I, et al. Las 4 reglas de la espirometría. *Cad Aten Primaria.* 2013;20:7-50. Disponible en: <https://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2014/07/20-7-50-het.pdf>
20. Jat KR. Spirometry in children. *Prim Care Respir J.* 2013;22(2):221-229. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00042
21. Torre-Bouscoulet L, Pérez-Padilla R; Grupo de Trabajo del Estudio PLATINO en México. Ajuste de varias ecuaciones de referencia espirométrica a una muestra poblacional en México. *Salud*

- Publica Mex. 2006;48(6):466-473. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342006000600004
22. Pérez-Padilla R, Valdivia G, Muiño A, López MV, Márquez MN, Montes de Oca M, et al. Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(7):317-325. DOI: 10.1157/13090581
 23. Coates AL, Wong SL, Trembaly C, Hankinson JL. Reference equations for spirometry in the Canadian population. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):833-841. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201508-569OC
 24. Naveiro-Riloa JC, García- García S, Flores-Zurutuzaa L, et al; Utilidad del límite inferior de normalidad de la espirometría en pacientes diagnosticados de EPOC. *Rev Calid Asist*. 2017;32(5):262-268. DOI: 10.1016/j.cali.2017.05.001
 25. Chung KS, Jung JY, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, et al. Cut-off value of FEV₁/FEV₆ as a surrogate for FEV₁/FVC for detecting airway obstruction in a Korean population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1957-1963. DOI: 10.2147/COPD.S113568.
 26. Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Kopel L, Petty CR, Bollinger ME, Miller RL, et al. Association of FEF_{25%-75%} and bronchodilator reversibility with asthma control and asthma morbidity in inner city children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(1):97-99. DOI: 10.1016/j.anai.2016.04.029
 27. Siroux V, Boudier A, Dolgopoff M, Chanoine S, Bousquet J, Gormand F, et al. Forced midexpiratory flow between 25 % and 75 % of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1709-1716. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.029
 28. Hnizdo E, Sircar K, Tieliang Y, Harber P, Fleming J, Glindmeyer HW. Limits of longitudinal decline for the interpretation of annual changes in FEV1 in individuals. *Occup Environ Med*. 2007;64(10):701-707. DOI: 10.1136/oem.2006.031146
 29. Hankinson JL, Wagner GR. Medical screening using periodic spirometry for detection of chronic lung disease. *Occup Med*. 1993;8(2):353-361.
 30. Pérez-Padilla R, Regalado-Pineda J, Rojas M, Catalán M, Mendoza L, Rojas R, et al. Spirometric function in children of Mexico City compared to Mexican-American children. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(3):177-183. DOI: 10.1002/ppul.10232
 31. Manríquez J, Díaz O, Mendoza L, Borzone G, Lisboa C. Reversibilidad espirométrica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿debe emplearse 200 ó 400 µg de salbutamol? *Rev Chil Enfer Resp*. 2006;22(3):168-175. DOI: 10.4067/S0717-73482006000300004
 32. Anadi S, Tullu MS, Lahiri K. Evaluation of symptoms & spirometry in children treated for asthma. *Indian J Med Res*. 2016;144(1):124-127. DOI: 10.4103/0971-5916.193299

Chronic pruritus

Prurito crónico

Ana María Villa-Arango,¹ Margarita María Velásquez-Lopera,² Ricardo Cardona¹

Abstract

Chronic pruritus is defined as an unpleasant sensation on the skin that causes scratching and lasts more than six weeks. This symptom may be a manifestation of a cutaneous or systemic disease and it jeopardizes the patients' quality of life, constantly altering their sleep and daily activities. The pathophysiology is complex and it includes multiple mediators and their respective receptors which, through different signaling pathways, carry information through type C nerve fibers towards the thalamus; from where it is distributed to various areas of the cerebral cortex. The understanding of these mechanisms has made it possible to identify potential therapeutic targets and the development of molecules that are increasingly more effective and safer for patients. The present review aims to give a vision of the diagnostic and therapeutic handling of patients with chronic pruritus.

Keywords: Chronic pruritus; Itching; Dermatitis

Este artículo debe citarse como: Villa-Arango AM, Velásquez-Lopera MM, Cardona R. Prurito crónico. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):85-98

ORCID

Ana María Villa-Arango, 0000-0002-1273-1682; Margarita María Velásquez-Lopera, 0000-0001-8604-6488; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

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

²Universidad de Antioquia, Centro de Investigaciones Dermatológicas, Medellín, Colombia

Correspondencia: Ricardo Cardona.
rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2017-12-12

Aceptado: 2018-03-22

DOI: 10.29262/ram.v66i1.345



Resumen

El prurito crónico se define como una sensación no placentera de la piel que induce el rascado y que dura más de seis semanas. Este síntoma puede ser la manifestación de una enfermedad cutánea o sistémica y compromete la calidad de vida de los pacientes, alterando de forma consistente el sueño y las actividades diarias. La fisiopatología es compleja e incluye múltiples mediadores y sus respectivos receptores, que a través de diferentes vías de señalización llevan información por las fibras nerviosas tipo C hacia el tálamo, desde donde se distribuye a diversas zonas de la corteza cerebral. La comprensión de estos mecanismos ha permitido identificar posibles blancos terapéuticos y el desarrollo de moléculas cada vez más efectivas y seguras para los pacientes. La presente revisión pretende dar una visión acerca del manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con prurito crónico.

Palabras clave: Prurito crónico; Comezón; Dermatitis

Antecedentes

El prurito es un síntoma frecuente en la población general;¹ puede ser la manifestación de una enfermedad cutánea o sistémica² y representa un reto diagnóstico y terapéutico para el médico general y el especialista.

Este síntoma tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Así lo demuestran Kini *et al.* en un estudio publicado en 2011, en el cual concluyeron que el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes es similar al impacto producido por el dolor crónico y que la severidad de los síntomas es el principal factor que determina el grado de afectación.³ Estos hallazgos fueron confirmados en 2015 por Warlich *et al.*, quienes, además del impacto sobre la vida cotidiana de los pacientes, evalúan la pertinencia del uso del cuestionario Dermatology Life Quality Index, concluyendo que es un instrumento adecuado para evaluar a los pacientes con prurito crónico.⁴

La frecuencia del síntoma y el impacto sobre la calidad de vida obligan a buscar opciones terapéuticas adecuadas. Para esto se requieren ensayos clínicos que abran el repertorio de tratamientos efectivos con los mínimos efectos adversos posibles.

Definición y epidemiología

En 2009, el International Forum on the Study of Itch (IFSI) definió el prurito como una sensación no placentera de la piel que lleva a un deseo de rascado. Esta sensación se puede presentar de forma aguda, o crónica si persiste por más de seis semanas.⁵ El origen de este síntoma puede ser multifactorial o

indeterminado a pesar de una completa búsqueda diagnóstica.⁶

Un estudio europeo realizado en 2004 con 40 888 pacientes demostró que el prurito es el síntoma más prevalente en la piel, que se presenta en 54.4 % de los pacientes con alteraciones cutáneas.⁷ Según un estudio realizado en Alemania por Mattered *et al.*, la prevalencia del prurito crónico es de 13.5 % y la prevalencia a lo largo de la vida en la población general es de 22 %.⁸ Las mujeres estuvieron más afectadas que los hombres.⁸

Los datos epidemiológicos del prurito crónico en los niños están asociados con los estudios en dermatitis atópica,⁹ los cuales reportan una prevalencia entre 5 y 22 % en los países desarrollados^{10,11} con una clara asociación entre la intensidad del prurito y la severidad de la enfermedad.¹¹ La falta de estudios que evalúen las causas sistémicas en los niños hace pensar que estas causas son raras en ellos y cuando se presentan son de origen genético, como el caso de la atresia biliar primaria y la enfermedad poliquística renal.¹

Al igual que en la población infantil, en las gestantes no hay estudios epidemiológicos que evalúen la prevalencia del prurito crónico, sin embargo, se estima que 18 % de las mujeres embarazadas presenta el síntoma.⁹ En ellas, el prurito está asociado con diferentes enfermedades propias de los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación. Entre las causas más frecuentes de prurito en este grupo poblacional están la erupción polimórfica del embarazo, el penfigoide gestacional, la colestasis intrahepática del embarazo y la erupción atópica del embarazo.¹²

En la epidemiología del prurito crónico, la prevalencia en la población mayor de 65 años merece un apartado especial. Las alteraciones propias del envejecimiento como la declinación inmunológica o inmunosenescencia, los cambios neurodegenerativos, la disminución de la hidratación, la atrofia y la alteración de la barrera cutánea predisponen a los ancianos a padecer prurito crónico.¹³ La prevalencia se estima en 12 % y aumenta con la edad.¹⁴ Entre las causas más comunes de prurito crónico en este grupo poblacional se encuentran los medicamentos. En los pacientes mayores de 65 años hay un aumento en las comorbilidades que lleva polifarmacia, lo que debe considerarse en el momento del abordaje diagnóstico en este grupo de edad.¹⁵

La frecuencia del prurito en las lesiones primarias cutáneas y en las alteraciones sistémicas depende del tipo de enfermedad. En los pacientes con urticaria y dermatitis atópica, el prurito está presente en todos los pacientes¹⁶ y en 80 % de los pacientes con psoriasis.¹⁷ En la cirrosis biliar primaria, el prurito se presenta en 80 a 100 % de los casos y en 40 a 70 % de los casos de enfermedad renal crónica.¹⁸

Clasificación

Con el propósito de unificar los términos y facilitar el enfoque diagnóstico de los pacientes con prurito crónico, el IFSI desarrolló una clasificación clínica⁵ que diferencia el síntoma según las características de la piel:

- *Prurito de piel inflamada (grupo I)*: se caracteriza por enfermedad cutánea inflamatoria, infecciosa o autoinmune.⁵
- *Prurito de piel sana (grupo II)*: se caracteriza por no presentar lesiones cutáneas; puede ser de causas sistémicas, psiquiátricas o neurológicas.⁵
- *Prurito con lesiones secundarias por rascado (grupo III)*: se caracteriza por lesiones tipo escoriaciones, pápulas, nódulos, liquenificación y costras secundarias al rascado. Se puede presentar en enfermedades de origen dermatológico o sistémico.⁵

El mismo foro internacional sugiere otra clasificación desde el punto de vista etiológico, que corresponde al mecanismo subyacente del prurito crónico.⁵ Esta clasificación consiste en seis categorías:

- *Categoría I, dermatológico*: psoriasis, urticaria, dermatitis atópica, escabiosis, dermatitis de

contacto, infecciones micóticas, picaduras de insectos, enfermedad de Darier, dermatomiositis, penfigoide ampolloso y linfoma cutáneo de células T, entre otras.¹⁹

- *Categoría II, sistémico*: el embarazo y las reacciones a medicamentos que no producen lesiones en piel.¹⁹ Las principales causas sistémicas se muestran en el cuadro 1.^{5,20-29} Los principales medicamentos implicados en prurito crónico se muestran en el cuadro 2.^{1,30}
- *Categoría III, neurológico*: la neuralgia parestésica, el prurito braquiorradial y el secundario a una infección por virus del herpes Zoster. Estas tres entidades se caracterizan por el síntoma de forma localizada.^{31,32}
- *Categoría IV, psicógeno*: desórdenes psiquiátricos tales como depresión, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia, fatiga, parasitosis delirante y desórdenes afectivos.^{1,33}
- *Categoría V, mixto*: pacientes con múltiples enfermedades subyacentes que pueden ser causa de prurito crónico.⁵
- *Categoría VI, otros*: en esta categoría se encuentran los pacientes a quienes no se identifica la causa del prurito crónico.⁵

La interacción entre la clasificación clínica y la etiológica se muestra en la figura 1. Los cuadros de la primera línea corresponden a la clasificación etiológica o categorías y los cuadros de la segunda y tercera columna corresponden a la clasificación clínica. La interacción entre ambas clasificaciones se grafica con el mismo color. El rojo corresponde al grupo I categoría I, el verde al grupo II categorías II, III, IV. En amarillo, las categorías V y VI. En azul, el grupo III que puede ser la manifestación de todas las categorías, por esto se grafica en la base de la imagen.

Fisiopatología

El prurito se origina en la epidermis o en la unión dermoepidérmica.^{34,35} Allí células como los queratinocitos, fibroblastos, mastocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos liberan mediadores inductores de prurito en respuesta a estímulos de rascado, fricción e inflamación.³⁶ Los mediadores hasta ahora asociados con un papel pruritogénico son histamina, triptasa, catepsinas, péptido liberador de gastrina, opioides, sustancia P, leucotrienos, interleucinas y factor de necrosis tumoral.³⁷ Estos mediadores estimulan las

Cuadro 1. Principales enfermedades sistémicas que producen prurito crónico			
Enfermedad sistémica	Mecanismo probable	Ejemplos	Referencias
Enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de los iones divalentes como calcio y magnesio. • Incremento de la histamina y la triptasa. • Alteración de los nervios centrales o periféricos que comprometen los receptores opioides (μ y κ). • Xerosis cutánea. • Microinflamación por uremia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica. 	1, 5, 20, 21, 22, 23, 24
Enfermedad hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis: obstrucción mecánica, alteración metabólica e inflamación. • Alto tono en los receptores opioides. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hepática con o sin colestasis. 	1, 5, 25
Enfermedad endocrinas y metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • Xerosis cutánea. • Deficiencia de la vitamina D y minerales (cinc). 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo. • Hipertiroidismo. • Hipotiroidismo. • Deficiencia de hierro. • Prurito perimenstrual. 	1, 5, 26
Enfermedades infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismo desconocido. 	<ul style="list-style-type: none"> • Virus de la inmunodeficiencia humana. • Parasitosis. 	1, 5, 27
Enfermedades hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Secreción de leucopetidases, bradiquininas e histamina. • Policitemia vera: mutación JAK2 617V se asocia con prurito severo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Policitemia vera. • Mielodisplasia. • Linfomas. 	1, 5, 28, 29
Neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> • Liberación de productos tóxicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos de cérvix, próstata, colon. • Síndrome carcinoide. 	1, 5

fibras nerviosas cutáneas periféricas tipo C, fibras de conducción lenta no mielinizadas, que pueden ser sensibles o no a la acción de la histamina, según la expresión de receptores H1.³⁸ Las neuronas forman una sinapsis con neuronas secundarias que cruzan el tracto espinotalámico contralateral y ascienden al tálamo. Desde allí, la señal es repartida a diversas áreas del cerebro involucradas en procesos sensitivos, emocionales, motores y de memoria.^{39,40}

El prurito y el dolor muestran afectación de las mismas áreas corticales, pero con diferente patrón de activación, según los receptores involucrados: las neuronas que expresan el receptor del péptido liberador de gastrina están involucradas en el prurito, pero no en la transmisión del dolor,³⁵ así como el receptor de neuroquinina-1 puede transmitir tanto la vía del dolor como la del prurito.⁴¹

Los pacientes con prurito crónico pueden tener hipersensibilidad neural central, por lo que tienden a percibir los estímulos externos como inductores de prurito, incluso aquellos estímulos que en condiciones normales son inhibitorios, como el calor y el dolor.⁴²

La diversidad en el número y características de los mediadores involucrados en la vía del prurito dificulta el tratamiento de los pacientes con este síntoma. Comprender la fisiopatología es un paso hacia el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos que permitan un manejo óptimo, integral y eficaz.⁴¹

Diagnóstico

Las principales herramientas para un correcto diagnóstico del paciente con prurito crónico son la anamnesis y el examen físico.⁴²

Cuadro 2. Medicamentos que pueden causar prurito crónico		
Grupo	Subgrupo	Medicamentos
Antihipertensivos		
	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Captopril, enalapril
	Antagonistas del receptor de angiotensina II	Valsartan
	Betabloqueadores	Metoprolol, propanolol, atenolol, pindolol
	Calcioantagonistas	Amlodipino, diltiazem, verapamilo, nimodipino, nifedipino
	Diuréticos	Furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona
	Otros	Clonidina, metildopa, prazosina, hidralazina, minoxidil
Antiarrítmicos		
	Clase III	Amiodarona
Antilípidicos		
	Fibratos	Clofibrato, fenofibrato
	Estatinas	Lovastatina, simvastatina
Antidiabéticos		
	Biguanidas	Metformina
	Sulfonilureas	Glimepiride
Antimicrobianos		
	Betalactámicos	Amoxicilina, ampicilina, ceftriaxona, cefotaxime, penicilina
	Macrólidos	Claritromicina, eritromicina
	Quinolonas	Ofloxacina, ciprofloxacina
	Aminoglicósidos	Gentamicina
	Lincosamidas	Clindamicina
	Anfenicoles	Cloranfenicol
	Imidazoles	Metronidazol
	Tetraciclinas	Tetraciclina
Broncodilatadores, mucolíticos y estimulantes respiratorios		
	Betaagonistas	Salmeterol, terbutalina
	Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio
	Teofilina	Aminofilina

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Antiinflamatorios	
Antiinflamatorios no esteroideos	Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, celecoxib, piroxicam
Esteroides	
Hormonas	
Antiandrogénico	Danazol
Estrógenos y progesterona	Anticonceptivos orales combinados, estrógenos, progesterona, modulador selectivo de estrógenos (tamoxifeno)
Testosterona	
Uricostáticos	
	Alopurinol, colchicina, probenecid
Inmunosupresores	
	Ciclosporina, metrotexate, micofenolato-mofetil, tacrolimus, ciclofosfamida
Anticonvulsivantes	
	Fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, clonazepam, gabapentin
Antidepresivos	
	Amitriptilina, doxepina, fluoxetina, imipramina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, citalopram, litio
Neurolépticos y tranquilizantes	
	Haloperidol, risperidona, alprazolam, lorazepam

El interrogatorio tiene como objetivo orientar y clasificar al paciente en uno de los tres grupos clínicos propuestos por el IFSI: si el paciente se clasifica en el grupo I, el manejo y el enfoque estarán dirigidos a la enfermedad cutánea de base. Si el paciente se clasifica en el grupo II y III, el interrogatorio debe orientarse a buscar la causa subyacente.⁴¹

Los aspectos más importantes por considerar en el interrogatorio son:

- *Tiempo de evolución:* si el prurito tiene menos de seis semanas de evolución se considera agudo y cambia el enfoque diagnóstico y terapéutico.⁴¹
- *Localización:* cuando el prurito es localizado se deben sospechar causas de origen neuropático o psicógeno. En prurito que varía diariamente de localización se deben sospechar neoplasias, especialmente de origen prostático.²⁸
- *Terapias previas:* es importante preguntar sobre los tratamientos previos recibidos, con el propósito de ofrecer alternativas y definir eficacia.⁴¹
- *Uso de medicamentos:* interrogar dosis, tiempo de uso, indicación, efectos adversos y relación temporal con el síntoma.³⁰
- *Síntomas asociados:* si hay pérdida inexplicable e involuntaria de peso, fiebre, malestar general, adinamia, se debe sospechar neoplasias como causal de prurito, entre las más frecuentes se encuentran los linfomas.²⁸
- *Familiares afectados:* si otros miembros de la familia presentan prurito crónico se debe considerar escabiosis u otras infestaciones.⁴¹
- *Agravantes:* el desencadenamiento por el contacto con el agua debe hacer sospechar policitemia vera. En la urticaria crónica y la mastocitosis cutánea, la fricción y la presión pueden incrementar el prurito.²⁹

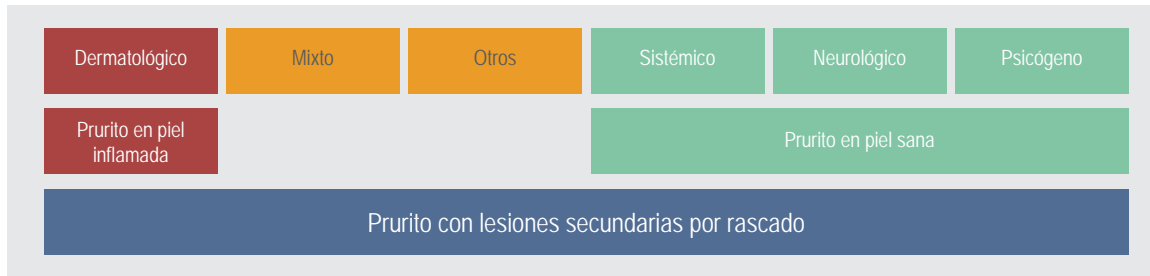


Figura 1. Interacción entre la clasificación clínica y la etiológica desarrollada por el IFSI.

El examen físico debe ser dirigido según los datos obtenidos en el interrogatorio y según la sospecha clínica de la enfermedad subyacente. La revisión de la piel debe ser exhaustiva y meticulosa, buscando lesiones primarias indicativas de enfermedad dermatológica o lesiones secundarias al rascado (figura 2).⁴²

La Guía Europea de Prurito crónico publicada en el año 2012 recomienda hacer énfasis en la palpación de ganglios linfáticos, hígado, bazo.¹

Ayudas diagnósticas

En los pacientes que presentan piel sana o con lesiones por rascado se debe solicitar exámenes paraclínicos básicos, con el objetivo de encontrar la causa subyacente.^{1,42} Los exámenes que se recomiendan en el enfoque inicial son:

- Hemoleucograma.
- Velocidad de eritrosedimentación .
- Creatinina.
- Glucemia en ayunas.
- Pruebas de función hepática.
- Pruebas de función tiroidea.
- Hierro y ferritina.
- Análisis serológico para VIH.
- Radiografía de tórax.
- Deshidrogenasa láctica.

Este enfoque inicial ha permitido simplificar el manejo de los pacientes con prurito crónico y ha mejorado el tratamiento y la calidad de vida de quienes padecen el síntoma.⁴³ Si el paciente presenta signos sugestivos de enfermedad sistémica se deben complementar los paraclínicos, según la sospecha.¹

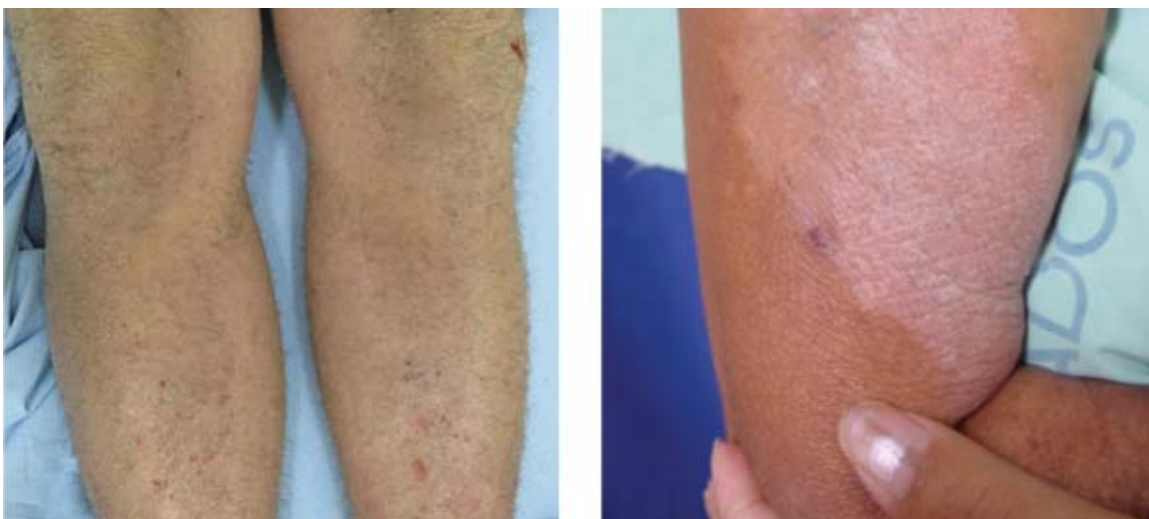


Figura 2. Lesiones cutáneas secundarias al prurito. A) Excoriaciones. B) Liquenificación.

Tratamiento

Medidas generales

Los pacientes con prurito crónico manifiestan alivio del síntoma con algunas medidas generales.³⁴ La Guía Europea de Prurito Crónico sugiere las siguientes recomendaciones:¹

- Evitar conductas que inducen resequead en la piel, tales como baños frecuentes, aplicación de compresas con alcohol, ingreso a saunas.
- Evitar el consumo de alimentos picantes, bebidas calientes y grandes cantidades de licor.
- Evitar el contacto con aeroalérgenos, ya que pueden agravar el prurito en pacientes atópicos.
- Evitar el contacto con sustancias irritativas como jabones y perfumes.
- Usar ropa de algodón o de una tela permeable al paso del aire.
- Aplicar lociones o cremas hidratantes en todo el cuerpo después del baño.
- Manejar el estrés con técnicas de relajación o con psicoterapia.

Tratamiento tópico

La interrupción del ciclo prurito- rascado debe ser uno de los principales objetivos de la terapia antipruriginosa. El uso de sustancias hidratantes de la piel cumple con este propósito al restaurar la barrera epitelial, así se convierte en la piedra angular del tratamiento del prurito crónico.⁴⁴ Otras opciones terapéuticas para tener en cuenta en el manejo inicial son:

- *Capsaicina*: es una sustancia que activa los receptores TRPV1 (receptor de potencial transitorio) expresados en los queratinocitos y en las fibras nerviosas sensoriales de la piel. Su activación lleva a disminución de la liberación de neuropéptidos involucrados en la génesis del prurito.⁴⁵ La principal limitación de su uso es la sensación de ardor y quemazón tras su aplicación, sin embargo, estos efectos se reducen después de varios días de uso. La mayor eficacia se ha encontrado en prurito crónico localizado⁴⁶ y recientemente se han reportado series que muestran efectividad en el prurito de origen neuropático.^{47,48}
- *Anestésicos locales*: actúan sobre varios receptores en la piel, por lo que se usan para manejo del

dolor, disestesias y prurito.⁴⁴ La pramoxina, lidocaína y benzocaína son los medicamentos de este grupo que han mostrado efectividad,^{49,50} sin embargo, el efecto sobre el prurito es de corta duración y se asocia con sensación de entumecimiento y no puede ser usado en zonas extensas, por lo que estaría indicado en el prurito localizado.⁴⁴

- *Esteroides tópicos*: pueden ser efectivos en los pacientes con alteración cutánea. En los casos en los cuales no hay una dermatosis inflamatoria no tienen ninguna utilidad.¹ Se usan por periodos cortos y en combinación con otras terapias.⁵¹
- *Inhibidores de la calcineurina*: el tacrolimus y el pimecrolimus son efectivos en el tratamiento del prurito por dermatitis atópica.⁵² Algunos ensayos clínicos han mostrado efectividad en otras dermatosis como en la dermatitis seborreica, psoriasis y lupus eritematoso cutáneo.^{53,54,55} Suys *et al.*, en un estudio publicado en 2012, recomiendan el uso de tacrolimus para prurito idiopático resistente.⁵⁶
- *Agonistas del receptor cannabinoide*: los cannabinoides tienen efecto antiinflamatorio y antinociceptivo en la piel al actuar sobre su respectivo receptor en los queratinocitos y en las fibras nerviosas.^{57,58} El N-palmitoil tanolamida es un agonista del receptor cannabinoide que ha mostrado ser efectivo en el tratamiento del prurito.⁵⁹
- *Óxido de cinc y mentol*: el óxido de cinc tiene propiedades antiinflamatorias y antipruriginosas, sin embargo, hay pocos estudios que respalden su uso en los pacientes con prurito; se reserva para formas localizadas.¹ Por su parte, el mentol induce dilatación de los vasos sanguíneos con una posterior sensación de frío y efecto analgésico, gracias a la acción sobre el receptor TRPM8, un receptor similar al TRPV1 de la capsaicina.⁶⁰ Tanto el óxido de cinc como el mentol se recomiendan como terapia adyuvante en el tratamiento del prurito crónico.¹

Tratamiento sistémico

Los pacientes con prurito generalizado requieren tratamiento sistémico.⁴¹ Las opciones terapéuticas son:

- *Antihistamínicos*: son los medicamentos más ampliamente usados para el control del prurito.⁴² Los antihistamínicos de primera generación tienen un uso limitado por los conocidos efectos sedantes, sin

- embargo, en los pacientes con alteración del sueño, pueden ser seguros.⁶¹ Los antihistamínicos de segunda generación tienen mínimo efecto sobre los receptores no histamínicos, por lo que sus efectos sedantes son mínimos y la duración del efecto es mayor comparada con los de primera generación.⁶¹ Estudios clínicos muestran una débil eficacia de los antihistamínicos en el prurito, excepto en la urticaria, condición en la cual a menudo se requieren dosis superiores, hasta cuatro veces la convencional.⁶² Schulz *et al.* sugieren que aumentar la dosis de los antihistamínicos de forma similar a como se usa en el manejo de la urticaria, podría tener beneficio en los pacientes con prurito crónico.⁶³
- **Glucocorticoides:** Los esteroides reducen el prurito en enfermedades como la dermatitis atópica, la urticaria, la dermatitis alérgica de contacto, la dishidrosis y el penfigoide ampolloso. Este efecto se logra por su gran poder antiinflamatorio.¹ En condiciones no inflamatorias, los esteroides no han demostrado beneficio, sin embargo, podrían ser recomendados de presentarse prurito severo por un tiempo no mayor a las dos semanas.¹
 - **Agonistas y antagonistas del receptor de opioides:** la activación de los receptores opioides en la médula espinal tiene diferentes efectos, según el receptor activado.⁴² El estímulo sobre los receptores μ activa el prurito, por lo tanto, los antagonistas de este receptor inhiben la vía del prurito.⁶⁴ Lo contrario ocurre cuando se activan los receptores kappa, es decir, un estímulo agonista inhibe el prurito y un antagonista lo exacerba.⁶⁵ Los resultados de los estudios con antagonistas del receptor opioide μ son inconsistentes y los efectos adversos (náuseas, diarrea, pérdida del apetito, dolor abdominal) limitan su uso.⁴² Los estudios con los agonistas del receptor kappa han mostrado reducción del prurito en pacientes con enfermedad renal crónica.⁶⁶
 - **Gabapentina y pregabalina:** son análogos del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico. Los estudios que han evaluado el uso de estos agentes en el manejo del prurito crónico son muy limitados en el tamaño de la muestra y en el diseño, sin embargo, se sugiere que tienen gran utilidad en el manejo del prurito de origen neuropático como el caso del prurito posherpético, el braquiorradial y el nodular.⁶⁷ Algunos estudios también han sugerido su uso en el prurito de origen urémico.^{68,69}
 - **Antidepresivos:** los medicamentos antidepresivos son considerados agentes modificadores del umbral de prurito, gracias a su acción farmacológica sobre la histamina y la serotonina.⁷⁰ Hay pocos estudios que evalúen la efectividad de los medicamentos psicotrópicos para el prurito crónico, sin embargo, se sugiere que la mirtazapina podría tener un papel importante en el control del prurito refractario y en el de predominio nocturno.⁷¹ Conforme a los estudios publicados hasta el momento, la Guía Europea de Prurito Crónico sugiere medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina para el tratamiento del prurito psicógeno, paraneoplásico y colestásico.¹
 - **Ciclosporina A:** el efecto del medicamento sobre el sistema inmune, sumado a los efectos directos sobre las terminales nerviosas, la convierten en un medicamento útil para el manejo del prurito en dermatitis atópica.⁷² Estudios de series de casos han reportado buenos resultados en el prurigo nodular y en prurito por enfermedad renal crónica.^{73,74}
 - **Azatioprina:** la inflamación crónica de la piel puede inducir a una sensibilización central al prurito con un amplio espectro de cambios morfológicos en la piel. Esto sugiere un papel de los medicamentos análogos de la 6-mercaptopurina. Así lo demuestran Maley *et al.* en un estudio publicado en 2015, en el cual concluyen que la azatioprina mejora el síntoma en pacientes con historia de prurito de difícil tratamiento y con compromiso severo de la calidad de vida.⁷⁵
 - **Aprepitán:** este antagonista del receptor de neurokinina 1 (NKR1) es un medicamento prometedor para tratamiento del prurito crónico por su acción sobre la sustancia P.³⁷ Como se describió, los neurotransmisores, como la sustancia P, tienen un papel muy importante en la inducción del prurito al unirse a su receptor en los queratinocitos, vasos sanguíneos y mastocitos y promover su degranulación y la perpetuación del estado inflamatorio.³⁷ Diferentes estudios sugieren utilidad en el tratamiento del prurito inducido por medicamentos, tumores sólidos o linfoma cutáneo de células T.^{76,77,78}
 - **Fototerapia:** la terapia basada en luz ultravioleta es efectiva para el tratamiento del prurito crónico, asociada con un tratamiento tópico o sistémico.¹ La eficacia ha sido demostrada en diferentes enfermedades cutáneas como en psoriasis, liquen plano, linfoma cutáneo de células T, urticaria pigmentosa

y urticaria crónica espontánea.^{79,80} El mecanismo por el cual la fototerapia mejora el prurito no está comprendido en su totalidad, sin embargo, se cree que inhibe los mediadores proinflamatorios e induce la apoptosis de los mastocitos.⁸¹

El manejo de los pacientes con prurito crónico debe partir de una historia clínica completa y el examen riguroso de la piel para identificar si hay lesiones primarias que indiquen enfermedad cutánea previa. En ausencia de esta, el enfoque se orienta por la distribución regional del prurito. En el prurito localizado se incluyen el psicógeno y el neuropático; en el generalizado es necesario considerar una reacción adversa a medicamentos o enfermedad sistémica (figura 3).

Conclusión

Las causas de prurito crónico son diversas y múltiples, por lo que el abordaje de los pacientes requiere un adecuado interrogatorio y examen físico en busca de lesiones primarias cutáneas como causa del síntoma. Las enfermedades sistémicas, los medicamentos y las alteraciones psicógenas y neurológicas deben ser consideradas en todos los pacientes con piel sana o con lesiones por rascado.

Este síntoma tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, de ahí la importancia de ofrecer un tratamiento interdisciplinario e integral que incluya medicamentos efectivos y seguros, y apoyo psicológico para disminuir el impacto sobre los diferentes ámbitos del desarrollo del ser humano.

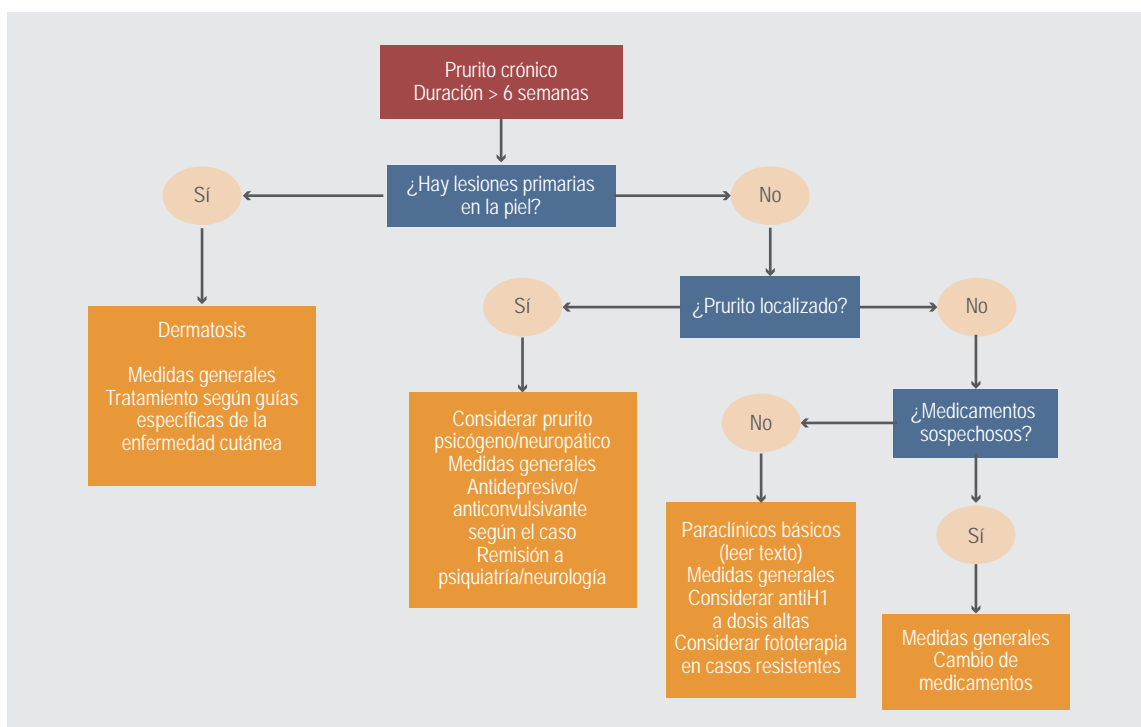


Figura 3. Abordaje del paciente con prurito crónico.

Referencias

1. Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, Misery L, Wallengren J, Mettang T, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):563-581. DOI: 10.2340/00015555-1400
2. Weisshaar E. Epidemiology of itch. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:5-10. DOI: 10.1159/000446010
3. Kini S, DeLong L, Veledar E, McKenzie-Brown AM, Schaufele M, Chen S. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain. *Arch Dermatol*. 2011;147(10):1153-1156. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.178

4. Warlich B, Fritz F, Osada N, Bruland P, Stumpf A, Schneider G, et al. Health-related quality of life in chronic pruritus: an analysis related to disease etiology, clinical skin conditions and itch intensity. *Dermatology*. 2015;231(3):253-259. DOI: 10.1159/000437206
5. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):291-294. DOI: 10.2340/00015555-0305
6. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):339-350. DOI: 10.2340/00015555-0662
7. Dalgard F, Svensson A, Holm JØ, Sundby J. Self-reported skin morbidity in Oslo: associations itch sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2004;151(2):452-457. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06058.x
8. Matteredne U, Apfelbacher CJ, Loerbroks A, Schwarzer T, Büttner M, Ofenloch R, et al. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(6):674-679. DOI: 10.2340/00015555-1159
9. Weisshaar E, Diepgen TL, Luger TA, Seeliger S, Witteler R, Ständer S. Pruritus in pregnancy and childhood: do we really consider all relevant differential diagnoses? *Eur J Dermatol*. 2005;15(5):320-331.
10. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7547):933-938. DOI: 10.1136/bmj.332.7547.933
11. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, et al. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):234-239. DOI: 10.2340/00015555-0432
12. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):395-404. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.12.012
13. Berger TG, Steinhoff M. Pruritus in elderly patients: eruptions of senescence. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):113-117. DOI: 10.1016/j.sder.2011.04.002
14. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Oztaş P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol*. 2006;45(6):672-676. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2005.02607.x
15. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(2):73-86. DOI: 10.2165/00128071-200910020-00001
16. Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol*. 2002;41(4):212-216. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2002.01460.x
17. Szepietowski JC, Reich A, Wisnicka B. Pruritus and psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;151(6):1284. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06299.x
18. Szepietowski JC, Salomon J. Uremic pruritus: still an important clinical problem. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(5):842-843. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.04.003
19. Ständer S. Classification of Itch. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:1-4. DOI: 10.1159/000446009
20. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, et al. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(3):749-755. DOI: 10.1093/ndt/gfi204
21. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Parker TF, Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis*. 1985;5(5):237-241. DOI: 10.1016/S0272-6386(85)80115-3
22. Dugas-Breit S, Schöpf P, Dugas M, Schiffel H, Ruëff F, Przybilla B. Baseline serum levels of mast cell tryptase are raised in hemodialysis patients and associated with severity of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3(5):343-347. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2005.05706.x

23. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3742-3747. DOI: 10.1681/ASN.2005020152
24. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, Tuttle AB, Freedman BI, Yosipovitch G. Uremic pruritus is associated with higher Kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol.* 2006;66(3):184-191. DOI: 10.5414/CNP66184
25. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol.* 2005;43(6):1078-1088.
26. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(5):315-331. DOI: 10.2165/00128071-200304050-00003
27. Gelfand JM, Rudikoff D. Evaluation and treatment of itching in HIV-infected patients. *Mt Sinai J Med.* 2001;68(4-5):298-308.
28. Krajnik M, Zyllicz Z. Pruritus in advanced internal diseases. Pathogenesis and treatment. *Neth J Med.* 2001;58(1):27-40.
29. Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P, Zingariello M, Rana RA, Bartalucci N, et al. The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica.* 2009;94(11):1537-1545. DOI: 10.3324/haematol.2009.007047
30. Reich A, Ständer S, Szepietowski JC. Drug-induced pruritus: a review. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):236-244. DOI: 10.2340/00015555-0650
31. Bond LD, Keough GC. Neurogenic pruritus: a case of pruritus induced by transverse myelitis. *Br J Dermatol.* 2003;149(1):204-205. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05388.x
32. Ellis C. Notalgia paresthetica: the unreachable itch. *Dermatol Pract Concept.* 2013;3(1):3-6. DOI: 10.5826/dpc.0301a02
33. Kimsey LS. Delusional infestation and chronic pruritus: a review. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:298-302. DOI: 10.2340/00015555-2236
34. Rajagopalan M, Saraswat A, Godse K, Shankar DS, Kandhari S, Shenoi S, et al. Diagnosis and management of chronic pruritus: an expert consensus review. *Indian J Dermatol.* 2017;62(1):7-17. DOI: 10.4103/0019-5154.198036
35. Dhand A, Aminoff MJ. The neurology of itch. *Brain.* 2014;137(Pt 2):313-322. DOI: 10.1093/brain/awt158
36. Liu T, Ji RR. New insights into the mechanisms of itch: are pain and itch controlled by distinct mechanisms? *Pflugers Arch.* 2013;465(12):1671-1685. DOI: 10.1007/s00424-013-1284-2
37. Meng J, Steinhoff M. Molecular mechanisms of pruritus. *Curr Res Transl Med.* 2016;64(4):203-206. DOI: 10.1016/j.retram.2016.08.006
38. Johaneck LM, Meyer RA, Friedman RM, Greenquist KW, Shim B, Borzan J, et al. A role for polymodal C-fiber afferents in nonhistaminergic itch. *J Neurosci.* 2008;28(30):7659-7669. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1760-08.2008
39. Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci.* 2010;33(12):550-558. DOI: 10.1016/j.tins.2010.09.002
40. Papoiu AD, Coghill RC, Kraft RA, Wang H, Yosipovitch G. A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *Neuroimage.* 2012;59(4):3611-3623. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.099
41. Pereira M, Kremer A, Mettang T, Ständer S. chronic pruritus in the absence of skin disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(4):337-348. DOI: 10.1007/s40257-016-0198-0
42. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1625-1634. DOI: 10.1056/NEJMc1208814
43. Ständer S, Pogatzki-Zahn E, Stumpf A, Fritz F, Pfliederer B, Ritzkat A, et al. Facing the challenges of chronic pruritus: a report from a multi-disciplinary medical itch centre in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(3):266-271. DOI: 10.2340/00015555-1949
44. Szepietowski JC, Weisshaar E, editores. *Itch—Management in clinical practice.* Suiza: Karger; 2016.

45. Caterina MJ. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R64-R76. DOI: 10.1152/ajpregu.00446.2006
46. Hautkappe M, Roizen MF, Toledano A, Roth S, Jeffries JA, Ostermeier AM. Review of the effectiveness of capsaicin for painful cutaneous disorders and neural dysfunction. *Clin J Pain.* 1998;14(2):97-106.
47. Misery L, Erfan N, Castela E, Brenaut E, Lantéri-Minet M, Lacour JP, et al. Successful treatment of refractory neuropathic pruritus with capsaicin 8 % patch: a bicentric retrospective study with long-term follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(7):864-865. DOI: 10.2340/00015555-2085
48. Zeidler C, Lüling H, Dieckhöfer A, Osada N, Schedel F, Steinke S, et al. Capsaicin 8 % cutaneous patch: a promising treatment for brachioradial pruritus? *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1669-1671. DOI: 10.1111/bjd.13501
49. Bauer M, Schwameis R, Scherzer T, Lang-Zwosta I, Nishino K, Zeitlinger M, et al. A double-blind, randomized clinical study to determine the efficacy of benzocaine 10 % on histamine-induced pruritus and UVB-light induced slight sunburn pain. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):367-372. DOI: 10.3109/09546634.2014.992384
50. Young TA, Patel TS, Camacho F, Clark A, Freedman BI, Kaur M, et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(2):76-81. DOI: 10.1080/09546630802441218
51. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol.* 2003;148(6):1212-1221. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05293.x
52. Fleischer AB, Boguniewicz M. An approach to pruritus in atopic dermatitis: a critical systematic review of the tacrolimus ointment literature. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(5):488-498.
53. Simpson D, Noble S. Tacrolimus ointment: a review of its use in atopic dermatitis and its clinical potential in other inflammatory skin conditions. *Drugs.* 2005;65(6):827-858. DOI: 10.2165/00003495-200565060-00011
54. Papp KA, Papp A, Dahmer B, Clark CS. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1 % ointment compared with tacrolimus 0.1 % ointment in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):e11-e15. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.02.032
55. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebelein-Wissing N, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1 % ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):54-64. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.03.037
56. Suys E. Randomized study of topical tacrolimus ointment as possible treatment for resistant idiopathic pruritus ani. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):327-328. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.05.024
57. Ständer S, Weisshaar E, Luger TA. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol.* 2008;17(3):161-169. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00664.x
58. Sugawara K, Bíró T, Tsuruta D, Tóth BI, Kromminga A, Zákány N, et al. Endocannabinoids limit excessive mast cell maturation and activation in human skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):726-738. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.11.009
59. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(1):73-82. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02351.x
60. Green BG, Schoen KL. Thermal and nociceptive sensations from menthol and their suppression by dynamic contact. *Behav Brain Res.* 2007;176(2):284-291. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.10.013
61. O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther.* 2005;18(4):333-340. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2005.00034.x
62. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(1):34-38. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02278.x

63. Schulz S, Metz M, Siepmann D, Luger TA, Maurer M, Ständer S. Antipruritische Wirksamkeit einer Hochdosierten Antihistaminika-Therapie: Ergebnisse Einer Retrospektiv Analysierten Fallserie. *Hautarzt*. 2009;60(7):564-568.
64. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):680-688. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.08.052
65. Phan NQ, Lotts T, Antal A, Bernhard JD, Ständer S. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):555-560. DOI: 10.2340/00015555-1353
66. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):527-531. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.12.010
67. Foroutan N, Nikvarz N. Role of pregabalin in management of pruritus: a literature review. *J Pharm Pharm Sci*. 2016;19(4):465-474. DOI: 10.18433/J35K6N
68. Vila T, Gommer J, Scates AC. Role of gabapentin in the treatment of uremic pruritus. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1080-1084. DOI: 10.1345/aph.1L038
69. Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2009;31(2):85-90. DOI: 10.1080/08860220802595476
70. Paus R, Schmelz M, Bíró T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1174-1186. DOI: 10.1172/JCI28553
71. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):889-891. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.01.045
72. Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(4):323-329.
73. Siepmann D, Luger TA, Ständer S. Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(11):941-946. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06745.x
74. Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, Gallieni M. Regression of uraemic pruritus by cyclosporin treatment in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1338-1339. DOI: 10.1093/ndt/gfh131
75. Maley A, Swerlick RA. Azathioprine treatment of intractable pruritus: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):439-443. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.05.025
76. Vincenzi B, Fratto ME, Santini D, Tonini G. Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer*. 2010;18(9):1229-1230. DOI: 10.1007/s00520-010-0895-9
77. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdts S, Utikal J. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):665-667. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10108.x
78. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One*. 2010;5(6):e10968. DOI: 10.1371/journal.pone.0010968
79. Rivard J, Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther*. 2005;18(4):344-354. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2005.00032.x
80. Wallengren J, Sundler F. Phototherapy reduces the number of epidermal and CGRP-positive dermal nerve fibres. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(2):111-115. DOI: 10.1080/00015550310022899
81. Seckin D, Demircay Z, Akin O. Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol*. 2007;46(4):367-370. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2007.03048.x

Adverse immune reactions and non-immune medications for perioperative use

Reacciones adversas inmunitarias y no inmunitarias a fármacos de uso perioperatorio

Sandra Nora González-Díaz,¹ Alfredo Arias-Cruz,¹ Olga Patricia Monge-Ortega²

Abstract

Reactions to medications can occur through a mechanism mediated by immunoglobulin or otherwise, not both. Drug allergy is a type of adverse reaction to the drug and comprises a range of hypersensitivity reactions mediated by different immunological mechanisms with diverse clinical manifestations. A rate of 3.2 fatal cases of anaphylaxis associated with drugs per 100,000 inhabitants per year is estimated, which seems to be approximately 10 times higher in hospitalized patients. The incidence of perioperative anaphylactic reactions is estimated at 1 in 10,000-20,000 anesthetic procedures. The diagnosis is based on a careful clinical history and physical examination. In some cases, skin tests, progressive challenges and methods to induce tolerance to the medication may be required. In hospitalized patients and at perioperative intervals, muscle relaxants, neuroleptics and morphinomimetics are frequently used and adverse reactions may occur to these drugs. This review shows a general description of the reactions of these medications, emphasizes allergic reactions and analyzes strategies for the diagnosis and treatment of these reactions.

Keywords: Allergy; Drug; Perioperative; Neuroleptic; Adverse reaction to the drug; Immunology

Este artículo debe citarse como: González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Monge-Ortega OP. Reacciones adversas inmunitarias y no inmunitarias a fármacos de uso perioperatorio. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):99-114

ORCID

Sandra Nora González-Díaz, 0000-0002-3612-0042; Alfredo Arias-Cruz, 0000-0002-4077-4225; 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, Nuevo León, México

²Hospital San Juan de Dios, Departamento de Alergias, San José, Costa Rica

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

Recibido: 2018-08-19
Aceptado: 2018-09-10
DOI: 10.29262/ram.v66i1.541



Resumen

Las reacciones a medicamentos pueden ocurrir por mecanismos mediados o no por inmunoglobulina E. La alergia a fármacos es un tipo de interacción adversa y comprende una gama de reacciones de hipersensibilidad mediadas por distintos mecanismos inmunológicos con diversas manifestaciones clínicas. Se estima una tasa anual de 3.2 casos fatales de anafilaxia asociados con los fármacos por cada 100 000 habitantes, que parece ser aproximadamente 10 veces mayor en los pacientes hospitalizados. La incidencia de reacciones anafilácticas perioperatorias se estima en uno de cada 10 000-20 000 procedimientos anestésicos. El diagnóstico se basa en una cuidadosa historia clínica y en el examen físico. En algunos casos pueden requerirse pruebas cutáneas, pruebas de retos progresivos y procedimientos de inducción de tolerancia al medicamento. En los pacientes hospitalizados y en el intervalo perioperatorio frecuentemente se emplean relajantes musculares, neurolepticos y morfomiméticos, por lo que pueden presentarse respuestas adversas a estos fármacos. En esta revisión se hace énfasis en las reacciones alérgicas a los medicamentos y se abordan estrategias para su diagnóstico y manejo.

Palabras clave: Alergia; Fármaco; Perioperatorio; Reacción adversa a medicamentos; Inmunología

Abreviaturas y siglas

ELISA, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
IgE, inmunoglobulina E

PLL, poli-L-lisina
RAM, reacciones medicamentosas alérgicas
RIA, radioinmunoensayo
SNM, síndrome neuroleptico maligno

Antecedentes

Las reacciones a fármacos pueden ocurrir tanto por un mecanismo mediado por IgE como por un mecanismo no mediado por IgE. La alergia a fármacos es un tipo de reacción adversa a los medicamentos y comprende una gama de reacciones de hipersensibilidad mediadas por distintos mecanismos inmunológicos con diversas manifestaciones clínicas. Este tipo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) puede dar lugar a un retraso para dar el tratamiento que el paciente necesita, que se puede reflejar en la morbimortalidad. Debido al gran número de síntomas asociados con la enfermedad, el diagnóstico es muchas veces difícil y constituye un verdadero reto.

Debido a lo anterior, es necesario referir al paciente a un alergólogo para su intervención pronta y oportuna en la identificación, diagnóstico y tratamiento de la alergia a medicamentos. El diagnóstico se basa en una cuidadosa historia clínica y en el examen físico. En algunos casos, pueden requerirse pruebas cutáneas, retos progresivos y procedimientos de inducción de tolerancia a la droga. El manejo más eficaz para el tratamiento de la alergia a medicamentos es evitar o interrumpir el uso del fármaco

causante. Debe tomarse en cuenta la reactividad cruzada entre los medicamentos al elegir los agentes alternativos, de existir otra opción para sustituir un fármaco en particular al que el paciente es alérgico, la inducción de procedimientos de tolerancia a las drogas puede ser considerada para provocar tolerancia temporal a esta. Las terapias adicionales pueden incluir antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos y, en casos graves, corticosteroides sistémicos. De ocurrir una anafilaxia, el tratamiento de primera línea es la epinefrina.^{1,2} La anafilaxia debida a la hipersensibilidad alérgica y no alérgica a las drogas es una reacción aguda fatal o potencialmente fatal. Se estima una tasa de 3.2 casos fatales de anafilaxia asociada con las drogas por cada 100 000 habitantes por año y esta parece ser aproximadamente 10 veces mayor en los pacientes hospitalizados.

Los agentes más comúnmente causantes de la anafilaxia en pacientes hospitalizados son los relajantes musculares, látex, antibióticos, fármacos inductores de la anestesia, expansores de plasma, seguidos de anestésicos locales y medios de contraste yodados, entre otros.³ La incidencia de reacciones anafilácticas perioperatorias se estima que es de uno

entre cada 10 000-20 000 procedimientos anestésicos.⁴ Es muy importante la detección preoperatoria del antecedente de alergia a medicamentos para prevenir reacciones adversas y utilizar medicamentos profilácticos. Esta revisión comprende tres de los principales grupos de fármacos que se utilizan con frecuencia en el periodo perioperatorio: los morfomiméticos, los neurolepticos y los relajantes musculares. Se muestra información general sobre las reacciones mediadas por IgE y las no mediadas por este mecanismo, haciendo énfasis en las reacciones alérgicas a estos medicamentos y las estrategias para el diagnóstico y manejo estas reacciones.

Reacciones a los relajantes musculares

La familia de los relajantes musculares incluye fármacos como el suxametonio, atracurio, mivacuronio, vecuronio, pancuronio, rocuronio y el cisatracurio. En la población general, los fármacos bloqueantes neuromusculares son las sustancias desencadenantes más comunes de anafilaxia asociada con anestesia general.^{5,6,7} La epidemiología francesa sugiere que estos medicamentos están involucrados en 54 a 60 % de las reacciones,⁸ sin embargo, en Noruega se reporta que son responsables de 93.2 % de las reacciones y en Estados Unidos de 11.1 %.⁹

La reactividad cruzada entre los fármacos bloqueadores neuromusculares se puede dar hasta en 60 a 84 % de los casos.^{5,10} Esta reactividad puede darse entre relajantes de diferente estructura química, por ejemplo, entre aminoesteroides y componentes de benzilisoquinolina.

Fisiopatología

Estas reacciones pueden ocurrir tanto por un mecanismo mediado por IgE como por uno no mediado por IgE. Los agentes bloqueantes neuromusculares pueden causar anafilaxia alérgica con o sin que el paciente tenga una sensibilización por administración previa de estos fármacos. Muchos productos usados comúnmente como los cosméticos, los champús y fármacos para la tos contienen iones de amonio cuaternario en su estructura química, similar a la encontrada en los fármacos bloqueantes neuromusculares.⁷ En cuanto al mecanismo no mediado por IgE, estos fármacos pueden actuar como liberadores de histamina y producir cuadros anafilácticos no inmunológicos. Existen factores de riesgo definidos para las reacciones alérgicas a estos fármacos como

las reacciones alérgicas previas a estos y el uso de relajantes musculares con "cadena flexible", además de los factores de riesgo específicamente para anafilaxia tales como anafilaxia previa y el antecedente de mastocitosis. Se han considerado también factores de riesgo para reacciones de hipersensibilidad grave la edad avanzada, asma, la hipertensión y los fármacos antihipertensivos.¹¹

Los niveles de triptasa basal en suero se han encontrado aumentados en pacientes con reacciones graves, hallazgo que puede traducir que este biomarcador es útil para la identificación de pacientes en riesgo.^{11,12} La exposición a factores ocupacionales en profesionales de peluquería y panadería aumenta la sensibilización a los fármacos bloqueadores neuromusculares y a los compuestos de iones de amonio cuaternario utilizados en peluquería.¹³ Se ha reportado alta prevalencia (53 %) de sensibilización al amonio cuaternario, el determinante alérgico de los agentes bloqueantes neuromusculares, en pacientes con hipersensibilidad alérgica a los antibióticos del grupo quinolonas.¹⁴

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las manifestaciones clínicas ocurre inmediatamente entre cinco y 10 minutos después de la ingestión del fármaco. Las características clínicas pueden ser las de una reacción anafiláctica y más comúnmente incluyen hipotensión, taquicardia, bradicardia, broncoespasmo, urticaria, angioedema o erupción maculopapular en la piel.^{15,16} Pueden haber otras complicaciones cardíacas menos frecuentes como el infarto del miocardio (1.6 a 5 %), insuficiencia cardíaca (1 a 6 %), arritmias (0.37 a 20 %) y paro cardíaco (1.86:10000).¹⁷ A nivel respiratorio se pueden presentar, aunque de forma infrecuente, tromboembolismo pulmonar (1.69 %), atelectasias y broncoaspiración (1:4000 pacientes). A nivel neurológico puede haber disfunción cognitiva posoperatoria, que ocurre en 9.9 % de los pacientes. Pudiera existir también lesión renal en 1 a 5 % de los casos. Además, se pueden presentar manifestaciones clínicas sin anafilaxia tales como rubor, eritema y urticaria a nivel cutáneo, angioedema, broncoespasmo y, en 20 a 30 % de los pacientes, náuseas, vómitos,¹⁷ así como diarrea. La hipertermia maligna es un desorden farmacogenético que puede ocurrir en al menos 1 de 3000 procedimientos anestésicos y se ha asociado con el uso de los agentes bloqueantes neuromuscu-

lares despolarizantes (por ejemplo, succinilcolina), sin embargo, se ha descrito la instauración tardía de hipertermia maligna en pacientes que han recibido el anestésico rocuronio, agente bloqueante neuromuscular no despolarizante.¹⁸

Diagnóstico

La historia clínica y su relación con el agente causal¹⁹ es muy importante para el diagnóstico, se debe definir el tiempo de aplicación del fármaco y la aparición de los síntomas.⁷ Además, pruebas específicas pueden ser útiles, entre ellas se encuentra la determinación de la IgE específica, estimando una sensibilidad de 83 a 92 % para el rocuronio, 78 a 84 % para la morfina y 44 % para el suxametonio.²⁰ Esta prueba de determinación de IgE se basa en la detección a nivel sérico de IgE de drogas específicas usando una fase sólida funcionalizada con conjugados fármaco-vehículo mediante inmunoensayo. Los métodos comerciales más ampliamente utilizados son el fluoroimmunoensayo y el ImmunoCAP® (Thermo-Fisher, Uppsala, Suecia), en donde el fármaco se une covalentemente a poli-L-lisina (PLL). A nivel no comercial, el radioinmunoensayo (RIA) o enzimoimmunoanálisis (ELISA) son usados utilizando diferentes acarreadores (albúmina de suero humano, PLL, los espaciadores aminoalifáticos y las estructuras de dendrímero), así como el uso de diferentes fases sólidas (celulosa, sefarosa,).

Las pruebas cutáneas por escarificación e intradérmicas, realizadas cuatro a seis semanas después del episodio de anafilaxia,^{15,21,22} han demostrado tener una utilidad incierta.⁷ Existe una incertidumbre

en relación con la especificidad y la sensibilidad de estas, ya que estos agentes pueden inducir una liberación de histamina directa en la piel, incrementando la posibilidad de pruebas con falsos positivos.¹⁰ Sin embargo, un estudio realizado por Tamayo *et al.*,²³ demuestra que la prevalencia de pacientes con pruebas cutáneas por escarificación positivas a los fármacos perioperatorios es de 15.6 %, incluyendo los agentes bloqueantes neuromusculares. En el cuadro 1 se muestran las concentraciones para las pruebas cutáneas para estos fármacos.

Otra prueba diagnóstica y de laboratorio es el nivel de triptasa sérica, el cual puede ser útil en la discriminación de reacciones mediadas y no mediadas por IgE.²⁴ Se debe realizar idealmente a los 40 a 60 minutos luego de iniciada la reacción. Los niveles pico de triptasa ocurren entre los 15 y 120 minutos y la vida media de la triptasa es de 1.5 a 2.5 horas.^{5,7} La anafilaxia se asocia con la degranulación de mastocitos y los niveles circulantes posteriores de la triptasa de los mastocitos se puede utilizar para ayudar al diagnóstico.²⁵ El mivacuronio y el atracurio, pero no el cisatracurium, el rocuronio o el vecuronio, están asociados con anafilaxia mediada por una liberación de mecanismo no alérgico de histamina por las células mastoides. La especificidad de esta prueba es de 89.3 % y la sensibilidad de 64 %.²⁰

La prueba de activación de basófilos, la cual tiene un índice de estimulación ≥ 1.76 y un porcentaje de basófilos activados > 5.01 %, muestra un rendimiento en las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos bloqueantes neuromusculares y tiene una sensibilidad de 64 a 85.7 % y una especificidad de

Cuadro 1. Concentraciones para las pruebas cutáneas para los agentes bloqueantes neuromusculares

Fármaco	Concentración no diluida (mg/mL)	Concentración en la prueba cutánea por escarificación	Concentración en la prueba de intradermoreacción	Probabilidad de liberación de histamina
Atracurio	10	No diluido y 1:10	1:1000	+
Cisatracurio	2	No diluido y 1:10	1:100	
Mivacurio	2	No diluido y 1:10	1:200	+
Rocuronio	10	No diluido y 1:10	1:200	+
Pancuronio	2	No diluido y 1:10	1:10	
Vecuronium	2	No diluido y 1:10	1:10	
Suxametonio	50	No diluido y 1:10	1:500	+

Fuente: Crin Ex Alergia. 2010;40:15-31.

100 %, ^{8,20,26} sin embargo, es una prueba muy demandante y no está disponible de rutina.⁷ Otras pruebas disponibles son la liberación de mediadores como la histamina, que tiene una sensibilidad de 65 % para los agentes bloqueantes neuromusculares,²⁰ y la prueba de morfina de amonio cuaternario, con sensibilidad de 84.2 %; esta última es sencilla e idónea para el uso rutinario de laboratorio, es una herramienta valiosa en conjunto con las pruebas cutáneas para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a los agentes bloqueantes neuromusculares y tiene un particular interés cuando las pruebas cutáneas no están disponibles o no son fiables o dan resultados poco compatibles con la liberación de mediadores o las características clínicas del paciente.²⁷

Manejo y tratamiento

En pacientes que han presentado una reacción previa puede efectuarse la prueba cutánea por escarificación (*prick*) con una droga alternativa y si esta es positiva, debe evitarse su administración, pero si es negativa debe usarse si es necesaria. Cuando se sospecha una reacción anafiláctica, esta es una emergencia que requiere especial atención a la eliminación súbita de los agentes causantes potenciales, la oxigenoterapia y la titulación de adrenalina, considerada esta última como el tratamiento de primera línea,⁶ además, de una administración de fármacos como la clorfenamina, hidrocortisona, antagonistas de receptores H1 y H2, salbutamol, expansores de volumen y los vasopresores, si es necesario.^{9,12,16,25} Es importante también mantener al paciente en una postura adecuada de acuerdo con las manifestaciones clínicas que presenten, si es factible, la cirugía debe interrumpirse e iniciar inmediatamente el soporte al paciente.¹⁶

La adrenalina debe ser administrada por inyección intramuscular en la medianía del exterior del muslo. El perfil de seguridad de la adrenalina intramuscular es excelente, aunque los pacientes pueden experimentar palidez transitoria, palpitaciones y cefalea. La adrenalina intramuscular (1 mg/mL) debe administrarse a una dosis de 0.01 mL/kg de peso corporal para una dosis total máxima de 0.5 mL. Cuando se utiliza la adrenalina con autoinyectores, los pacientes que pesan entre 7.5 y 25 kg deben recibir una dosis de 0.15 mg y en pacientes que están siendo trasladados entre 25 a 30 kg a una dosis de 0.3 mg. La dosis de adrenalina se puede repetir luego de al menos cinco minutos. Los pacientes que requieren dosis repetidas

por vía intramuscular de adrenalina pueden beneficiarse de una infusión de adrenalina. Estos pacientes deben ser monitorizados con electrocardiogramas seriados, oximetría de pulso y presión arterial no invasiva en intervalos frecuentes. La infusión de adrenalina debe ser dada por un personal con experiencia en el uso de vasopresores en su práctica clínica diaria, por ejemplo, anestesiistas y médicos de cuidados críticos. La adrenalina por vía intravenosa en pacientes con una circulación adecuada puede causar hipertensión, isquemia miocárdica y arritmias. No se recomienda el uso de adrenalina subcutánea o inhalada en el tratamiento de la anafilaxia. Si se presenta estridor por edema laríngeo se puede utilizar la adrenalina nebulizada (2 a 5 mL, 1 mg/mL) además de adrenalina intramuscular.¹²

El glucagón en administración intravenosa puede ser utilizado en pacientes con anafilaxia que no respondan a la adrenalina, particularmente en aquellos que están tomando betabloqueadores.¹² Todos los pacientes con sospecha de una reacción de anafilaxia deben ser referidos a un centro especializado de alergias o inmunología para análisis adicionales.

Para la anafilaxia grado IV inducida por rocuronio se ha descrito que la utilización de gamma ciclodextrina modificada (suxametonio) actúa como agente selectivo de unión a bloqueantes y forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma, y por tanto reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto produce una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio o el vecuronio.^{7,28,29} Se debe reportar la reacción adversa presentada ante el comité local regulador de farmacología encargado.²² Una vez resuelto el episodio de anafilaxia es importante que se tengan intervenciones psicológicas que incluyan información y educación a cerca del riesgo de futuras anafilaxias y principalmente el manejo del estrés y la ansiedad en los pacientes y cuidadores.^{5,12} En la mayoría de los casos, la recomendación de premedicación parece prevenir la recurrencia de reacciones de hipersensibilidad no alérgicas a drogas.⁸

Reacciones a los morfonomiméticos

Un morfonomimético es un analgésico que tiene más o menos el mismo efecto que la morfina. Se conocen también como analgésicos de acción central y

analgésicos narcóticos. Se refiere a los productos originados del opio crudo. El opio es una de las más importantes plantas cultivadas para la industria farmacéutica, ya que es el único recurso de alcaloides como la morfina, la codeína y la tebaína, las cuales son ampliamente utilizadas en medicina como analgésicos, anestésicos, antitusivos y antiespasmódicos,⁴ sin embargo, estos no tienen efecto antiinflamatorio. Estos fármacos inhiben la sensación de dolor ya que se unen a ciertos receptores en el sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal; los receptores opioides son mu, delta, kappa, y nociceptina. Tienen un efecto similar al de los analgésicos endógenos como las endorfinas, dinorfinas y encefalinas, neuropéptidos que se conocen como opioides. El término opiáceo es frecuentemente utilizado para referirse a todas las drogas similares al opio y es más apropiado limitar su alcance a los alcaloides naturales del opio y a sus derivados semisintéticos. Estos opiáceos son analgésicos, pero además de esta propiedad, algunos, por ejemplo, la codeína y el difenoxilato pueden ser utilizados para aliviar la tos y tratar la diarrea, respectivamente, y pueden ser alérgenos significativos. Los opioides son el estándar de oro para el tratamiento del dolor moderado a grave en pacientes pediátricos y adultos³⁰ y son comúnmente administrados en los hospitales, ya sean en forma natural o sintética. Constituyen la piedra angular de la terapia de manejo del dolor no oncológico, en el cáncer y el dolor durante y en el posoperatorio.^{30,31,32,33}

Como hemos mencionado, los morfonomiméticos se clasifican en opiáceos y opioides.^{30,33,34} Los opiáceos se dividen en sustancias naturales como la morfina, la tebaína y la codeína y en materiales semisintéticos, sustancias naturales en las que se han realizado pequeñas modificaciones químicas, tales como la heroína (es la que tiene mayor afinidad por los receptores endorfinicos), nicomorfina, hidrocodona, oxycodona, folicodina e hidromorfona (de alta potencia³⁵). Los opioides se dividen en sustancias sintéticas o sustancias endógenas. Las primeras son creadas totalmente en la industria, tales como la metadona, análogos de fentanil, sufentanilo (altamente lipofílico, con una corta duración de acción por vía intravenosa pero mayor por vía sublingual³⁶), carfentanilo, petidina o meperidina y piritramida. El tramadol también es un opioide sintético. Las sustancias endógenas son producidas por el propio organismo,

por ejemplo, durante el ejercicio, como las endorfinas. Además, en este grupo se encuentran las dinorfinas y las encefalinas. Las reacciones anafilácticas a estos fármacos son poco frecuentes. La reactividad cruzada con los relajantes musculares es común debido a que comparten epítomos (iones de amonio cuaternario).

Incidencia

Los opioides representan aproximadamente 74 % de las alergias a los analgésicos utilizados en los servicios de urgencias. Con mayor frecuencia se reportan reacciones adversas a la codeína, la morfina y la hidrocodona.³⁷ La anafilaxia durante la anestesia es mortal en 3 a 9 % de los pacientes y los analgésicos opioides son la segunda causa más común relacionada con los medicamentos, aunque la prevalencia se subestima.⁴ A pesar de su uso intensivo y ocasionales efectos secundarios aparentes de tipo anafiláctico, las reacciones de hipersensibilidad inmediata a los medicamentos mediadas por IgE no son frecuentes,^{38,39,40} son más comunes las secundarias a un mecanismo no inmunológico.³⁵

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico de las reacciones a este grupo de fármacos puede ser una reacción mediada por IgE como una no mediada por IgE por liberación de histamina.⁴ Los opioides muestran algunas características estructurales comunes y muchos opioides son potentes liberadores de histamina, por lo cual producen una variedad de cambios hemodinámicos y reacciones anafilactoides, pero la relación de la aparición de estos efectos y la concentración de histamina en el plasma es compleja y no hay relación directa entre los dos. Estudios de los efectos liberadores de histamina, principalmente centrados en la morfina, revelan hallazgos y conclusiones variables debido a una serie de factores, incluyendo diferencias en las mediciones técnicas, dosis, vía de administración, sitio de inyección, distribución anatómica de los receptores de histamina y heterogeneidad de las respuestas del paciente. Los opioides tienen múltiples efectos directos sobre el sistema vascular y otros mediadores activos liberados junto con la histamina para contribuir a las respuestas variables a la administración del fármaco opioide. Puede haber una hipersensibilidad retardada en cuadros ecematosos.

Entre los factores de riesgo para presentar reacciones a los morfomiméticos se encuentran sensibilización previa al fármaco u a otro similar, antecedente de alergia a los opiodes,⁴¹ adicción a drogas (en la forma de heroína), edad avanzada (> 65 años), obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²), enfermedad pulmonar obstructiva, apnea del sueño,⁴² antecedente de anafilaxia o presencia de factores de riesgo para una anafilaxia inducida por fármacos. El consumo de medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos,^{43,44} quinidina⁴⁵ y el uso controversial de acetaminofén concomitantemente,⁴⁴ pueden ser factores de riesgo para reacciones adversas a la morfina. El polimorfismo CYP2D6*41 de la enzima metabolizante CYP2D6 le confiere más riesgo a las personas de eventos adversos a la oxycodona y a la hidrocodona⁴⁶ y las variantes 1846G>A y 2549>A del gen CYP2D6 le confiere a las personas que utilizan codeína un mayor riesgo de reacciones adversas (depresión respiratoria, muerte, apnea), ya que tiene el potencial de aumentar la producción de morfina a partir de codeína.^{45,46,47} La alergia al polen no es un factor de riesgo para la sensibilización a la morfina.^{4,41}

Manifestaciones clínicas

Entre las manifestaciones clínicas de los pacientes con una reacción medicamentosa a los morfomiméticos se encuentran la urticaria y el prurito, en los que hay liberación de histamina por un mecanismo no inmunológico y se presentan hasta en 60 % de los pacientes.⁴⁸ Otras manifestaciones clínicas son el exantema maculopapular, angioedema, vómitos (40 %), náuseas, mareos, estreñimiento (15 a 90 %), broncoespasmo, asma, depresión respiratoria (0.0013 %),³¹ miosis, sequedad bucal,⁴⁹ somnolencia, sedación,⁴⁴ disminución en la motilidad intestinal, retención urinaria,^{30,32} prolongación del intervalo QT (lo cual ocurre con el uso concomitante de metadona),⁴⁵ hipotensión arterial, fiebre, anafilaxia (poco frecuente),^{7,35} dermatitis de contacto,⁴⁸ hiperalgesia, con un uso muy crónico,⁵⁰ eritema multiforme, eritema nudoso y erupción fija por droga (pueden ser causados por el uso de la codeína).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con la detección de la IgE específica a las semillas de amapola y podría ser un marcador para la sensibilización a los opiáceos en

personas alérgicas y consumidoras de heroína. Los niveles más altos de IgE específica se relacionan con cuadros clínicos más severos.⁵¹ La prueba de IgE específica a las semillas de amapola tiene una sensibilidad de 82.6 % y una especificidad de 100 %.⁴ Otro método diagnóstico es la IgE sérica específica para el fármaco. El uso de ELISA para la detección de IgE específica para oxycodona puede ser complementario a otros estudios de diagnóstico cuando se sospecha anafilaxia por opioides.³⁹ Se puede utilizar la prueba ImmunoCAP para el amonio cuaternario de la morfina e ImmunoCAP para alérgenos de la folcodina.⁵¹ Las pruebas cutáneas por escarificación detectan eficientemente la sensibilización a los opiáceos. Se puede realizar una prueba cutánea con un extracto de semillas de opio (*Papaver somniferum*), que tiene una sensibilidad de 64.2 % y una especificidad de 98.4 %, mayor que las pruebas de morfina, la codeína y rocuronio para ver la sensibilidad a los opiáceos.^{4,40}

Como otro método diagnóstico de importancia se encuentran las pruebas cutáneas con alérgenos específicos, que utilizan histamina 1/100 y solución fisiológica salina como controles positivo y negativo, respectivamente. El área de la pápula se mide después de 15 minutos y una roncha ≥ 19.62 mm², lo que corresponde a un diámetro de 5 mm, es considerada claramente positiva.⁵¹ La prueba cutánea por escarificación específica para la morfina tiene una sensibilidad de 43.5 % y una especificidad de 98.1 %; se utiliza una concentración de 10 mg/mL.^{52,53} La prueba cutánea por escarificación específica para la folcodina tiene una sensibilidad de 30.4 % y una especificidad de 100 %.⁴ La prueba cutánea *prick* para el fentanil se realiza con el preparado sin diluir (0.05 mg/mL) y para la petidina con una concentración de 50 mg/mL.⁵² La prueba cutánea para la codeína tiene poco valor por ser un liberador inespecífico de la histamina. Se realiza con fosfato de codeína en concentraciones que van de 3 a 30 mg/mL.

Por otra parte, las pruebas cutáneas intradérmicas para el fentanil se realizan con una dilución de 1:10, para la meperidina o petidina con concentraciones de hasta 1:100.000 y para morfina con una concentración de 0.01 mg/mL (1/1000). Con las pruebas de parche se ha observado una reactividad cruzada entre la codeína, la morfina y la heroína;⁴⁸ son útiles en reacciones eccematosas como en la dermatitis de contacto. La prueba de parche para la codeína se realiza con fosfato de codeína 0.1 % (en

erupciones fijas por droga) y fosfato de codeína de 0.001 a 0.33 % (en urticarias). La prueba de activación de basófilos tiene una gran limitante y consiste en que solo permite un consumo reciente de los fármacos a analizar,⁴¹ sin embargo, puede ser de utilidad cuando no es fácil el diagnóstico con otras pruebas,⁵³ podría ayudar a discriminar entre reactividad clínica y sensibilización⁴⁰ y, además, facilitar la prueba diagnóstica de alergia a medicamentos en pacientes con riesgo de anafilaxia que pueda ser una amenaza para la vida.⁵⁴

A pesar de la importancia de los métodos diagnósticos mencionados, la prueba de provocación oral es el estándar de oro en el diagnóstico.⁴⁰ Para la morfina se dan tres dosis con un intervalo de 30 minutos, es decir, 1 mg seguido de una dosis de 5 mg, y, finalmente, otra dosis de 5 mg. Para la codeína se dan cuatro dosis con un intervalo de 30 minutos, es decir, 1 mg, 5 mg, seguido de una dosis de 10 mg y una dosis final de 15 mg. El tiempo total de observación es de al menos cuatro horas y se considera negativa cuando los síntomas no se puedan apreciar objetiva ni subjetivamente. Para la petidina también puede realizarse una prueba de provocación oral. El diagnóstico de reacciones anafilácticas debidas a los opiáceos durante la anestesia puede ser difícil, ya que en la mayoría de los casos se puede haber administrado varios fármacos. Otros métodos diagnósticos complementarios son los estudios de inhibición cruzada, el nivel sérico de triptasa de presentarse anafilaxia y exámenes de laboratorio bioquímico y de gabinete de haber complicaciones en diferentes sistemas.

Manejo y tratamiento

La naloxona es un antagonista de los receptores opioides usado en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiáceos.⁴⁴ Debe evitarse el fármaco y debe darse manejo a las manifestaciones clínicas y complicaciones específicas. Profilácticamente, las estrategias que podrían prevenir y reducir los efectos secundarios de los opioides en los niños y en los pacientes en el posoperatorio incluyen minimizar la cantidad del consumo de opioides, titulación del opioide, utilizar analgesia multimodal, usar técnicas anestésicas locales y proporcionar la profilaxis específica para cada efecto adverso.³¹ El uso de bupivacaína liposómica disminuye la retención urinaria y la depresión respiratoria posoperatoria en el paciente que utilizó opioides.³²

Aspectos complementarios

Codeína

La codeína es una metilmorfina o un éster monometil morfina, cuya estructura química es muy similar a la folcodina, la morfina y la heroína; se utiliza como un jarabe para la tos y como sustituto en los heroínómanos. En una investigación se sustentó que la codeína podría ser una alternativa segura para el dolor en el paciente con hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos, sin embargo, los autores mencionan que los resultados preliminares debían ser confirmados en un estudio prospectivo que incluyera un grupo control.⁴³ La codeína es una causa común de alergia,⁵¹ puede ocasionar eritema multiforme y eritema nudoso, además de tener reacción cruzada con la morfina.

Fentanil

Se ha visto en los últimos años un aumento reciente del uso del fentanil, el cual se ha considerado la alternativa más importante, particularmente en pacientes con insuficiencia renal. Es un analgésico 75 a 100 veces más potente por dosis que la morfina y tiene una baja afinidad por los receptores delta y kappa; por lo tanto, la analgesia depende en gran medida de la activación de los receptores mu. Proporciona un alivio adecuado del dolor, particularmente en pacientes que no pueden tomar medicamentos orales. Se administra a través de varias vías: transdérmica, intravenosa y subcutánea. Debido a su bajo peso molecular, a la alta solubilidad en grasa y agua y a su potencia relativa en comparación con otros opioides, es el fármaco ideal para la administración transdérmica. Se utiliza también como anestésico general.²¹ Es muy rara la incidencia de reacciones adversas con este medicamento. Se asocia con menos estreñimiento y sedación en comparación con la morfina.⁵⁵

Reacciones a los neurolépticos

Los neurolépticos son fármacos que ejercen efectos principalmente en el sistema dopaminérgico, el cual tiene un papel importante en la regulación de la vida emocional, el control de la motivación, la modulación de la percepción, así como en la organización de los comportamientos adaptativos. Estos aspectos se encuentran alterados en la psicosis, la primera indicación del uso de los neurolépticos. El sistema dopaminérgico también desempeña un papel

en el control de la motricidad y en la inhibición de la secreción de prolactina, origen de los efectos secundarios de algunos neurolepticos. Los neurolepticos pueden tener efectos no solo en las alucinaciones, el delirio y la agitación (efectos antipsicóticos y efectos sedantes), sino también en los síntomas negativos de la esquizofrenia. Existe alrededor de 10 clases farmacológicas de neurolepticos según la estructura bioquímica de las moléculas. Si se consideran los efectos clínicos de estas sustancias, se distinguen los neurolepticos de primera generación, asociados con efectos adversos neurológicos, y los neurolepticos de segunda generación, mucho mejor tolerados desde el punto de vista neurológico.⁵⁶

Clasificación

Los neurolepticos se clasifican clínica y farmacológicamente y de acuerdo con su estructura química. En la clasificación clínica y farmacológica se consideran los antipsicóticos típicos o clásicos, los cuales ejercen su acción antipsicótica al bloquear los receptores dopaminérgicos D2 y son eficaces en el control de los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero tienen muchos efectos adversos, sobre todo extrapiramidales. Además, clínica y farmacológicamente se dividen en antipsicóticos típicos y atípicos (nuevos), cuya acción antipsicótica se ejerce no solo por el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2, sino también de serotonina, histamínicos y muscarínicos. Presentan un espectro de eficacia mayor, incluyendo los síntomas negativos y positivos, y ocasionan menos efectos adversos, incluyendo una baja incidencia de efectos extrapiramidales, además de una mínima afectación de la prolactina y otras hormonas.

Químicamente se dividen en típicos o clásicos y en atípicos o nuevos. Los clásicos son las fenotiazinas y de estas las piperazínicas (trifluoperazina), las alifáticas (clorpromazina, levomepromazina, trifluoroperazina), las piperidínicas (tiroridazina, periciazina), los tioxantenos (tiotixeno) y las butirofenonas (haloperidol, droperidol). En la clasificación de los atípicos o nuevos están los bencisoxazoles, como la risperidona, los cuales ocasionan poca sedación y poseen un bajo riesgo de ocasionar extrapiramidalismo,^{57,58} y las dibenzodiazepinas (clozapina, olanzapina, clotiapina, quetiapina), cuya acción es antagónica, predominantemente sobre los receptores 5HT₂, pudiendo causar toxicidad relacionada con este mecanismo.^{59,60}

Eventos adversos de los fármacos frecuentemente utilizados

Haloperidol

Es un fármaco neuroleptico que forma parte de las butirofenonas, un bloqueador no selectivo de los receptores de dopamina a nivel cerebral. La dopamina, además de aumentar su actividad en trastornos psicóticos, involucra la vía motora extrapiramidal; por el constante bloqueo de los receptores dopaminérgicos, tardíamente se puede desarrollar una hipersensibilidad que explica la disquinesia tardía en tratamientos a largo plazo. El haloperidol se utiliza como tratamiento de la corea de Huntington, esquizofrenia, estados psicóticos agudos, estados maniacales, estados de agitación psicomotriz, ansiedad y trastornos de pánico. Al igual que todos los antipsicóticos en general, ocasiona frecuentemente efectos secundarios adversos; en asociación con el bloqueo de los receptores de dopamina presenta con cierta frecuencia extrapiramidalismo (trastornos motores como temblor en reposo y rigidez), que se puede manejar con anticolinérgicos. Además, puede provocar efectos motores más tardíos como acatisia y tardodisquinesia. Se conoce también que puede disminuir el umbral convulsivo, producir somnolencia grave y síndrome neuroleptico maligno.

Las reacciones alérgicas a este fármaco son raras y fisiopatológicamente se deben a una hipersensibilidad tipo I o mediada por IgE (la cual ocurre en los primeros 60 minutos de la exposición al fármaco) y al aumento de la histamina sérica. Puede ocurrir prurito, urticaria, broncoespasmo y angioedema. En casos graves, la anafilaxia puede presentarse. Como método diagnóstico de esta reacción de hipersensibilidad inmediata o tipo I al haloperidol se tiene la prueba cutánea por escarificación con una concentración de 5 mg/mL y la prueba de intradermorreacción con una concentración 1:100 de la solución. De haber anafilaxia, el manejo se realiza con antihistamínicos, corticosteroides y epinefrina, además de suspender el fármaco.

Droperidol

Es un fármaco que se usa en el posoperatorio como antiemético y sedativo. Un factor de riesgo para que se tenga una reacción a este medicamento es la hipersensibilidad a la fenotiacina. Las reacciones alérgicas a este fármaco también son raras y fisiopa-

tológicamente se deben a una hipersensibilidad tipo I o mediada por IgE y a un aumento de la histamina sérica. Estas reacciones pueden tener como manifestaciones clínicas el broncoespasmo, la urticaria, el angioedema y la anafilaxia, sin llegar a ser parte de un síndrome neuroléptico ni serotoninérgico. Como método diagnóstico se tiene la prueba cutánea por escarificación con una concentración de 2.5 mg/mL y la prueba de intradermorreacción, con una concentración 1:1000 de la solución. Si la reacción es positiva, debe discontinuarse el fármaco. El manejo se realiza con antihistamínicos, corticosteroides y epinefrina, de haber anafilaxia.

Angioedema inducido por fármacos neurolépticos-antipsicóticos

El angioedema es una condición asociada con una inflamación cutánea profunda e inflamación de la capa mucosa que pueden producir disfagia, dificultad respiratoria e, incluso, muerte debido al edema laríngeo. Se han reportado casos de angioedema inducido por antipsicóticos como la clozapina, la risperidona, la ziprasidona, el droperidol y la clorpromazina. Puede deberse a una reacción cruzada de hipersensibilidad a los antipsicóticos de diferentes clases químicas, por ejemplo, un derivado piperidinilbenzisoxazol y una butirofenona. Es importante una historia clínica detallada para descartar otras causas de angioedema adquirido y la presencia de angioedema hereditario. Al ser una reacción mediada por IgE, el manejo consiste en la interrupción del fármaco, la utilización de antihistamínicos y corticosteroides, de ser necesarios.⁶¹

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) fue descrito por Delay en 1960 y en la actualidad también es llamado síndrome aquinético hipertónico y es causado por una reacción idiosincrática a fármacos neurolépticos o antipsicóticos,⁶² sin embargo, también se ha asociado con el uso de algunos fármacos para las náuseas y la cefalea^{63,64} y otros que afectan la neurotransmisión dopaminérgica central, además, puede ser causado por la repentina interrupción de los medicamentos antiparkinsonianos. Puede ser fatal⁶² y supone un reto clínico ya que el resultado del paciente depende del rápido reconocimiento y tratamiento de esta entidad.⁶⁵ Constituye un diagnóstico de exclusión.

Incidencia

La incidencia es estimada en el rango de 0.02 a 3 %.^{62,66,67} Los efectos adversos con una dosis baja de haloperidol no son más frecuentes que los que ocurren con el uso de los antipsicóticos atípicos. El haloperidol en dosis altas (> 4.5 mg/día) se asoció con aumento de los efectos extrapiramidales, en comparación con la olanzapina.⁶⁸

Fisiopatología

El síndrome neuroléptico maligno lleva implícita una hipersensibilidad mediada por IgE y a un aumento de la histamina en suero. Los factores de riesgo para desarrollar este síndrome^{62,63,64,67,69} son el antecedente de síndrome neuroléptico maligno, lo cual se da en 15 a 20 % de los casos,⁶² el rápido aumento de la dosis de los antipsicóticos, la deshidratación, la agitación psicomotora, la aplicación intramuscular de antipsicóticos, el daño cerebral orgánico (por enfermedad de Parkinson,⁷⁰ enfermedad de Wilson y en personas adictas), el sexo masculino, una edad joven (menores de 50 años), la administración concomitante de antipsicóticos, la interrupción brusca de los fármacos anticolinérgicos, algunos fármacos para las náuseas, vértigo y cefalea^{63,64} (por ejemplo, droperidol) y otros medicamentos que afectan la neurotransmisión dopaminérgica central, una repentina interrupción de los medicamentos antiparkinsonianos y la susceptibilidad genética al síndrome neuroléptico maligno. Se ha publicado que el polimorfismo DRD2 Taq1A está asociado con predisposición a SNM, tal vez relacionado con el aumento de bloqueo DRD2. Se ha documentado también aumento de la frecuencia del alelo A1 en estos pacientes.⁶²

Manifestaciones clínicas

Este síndrome se caracteriza por hipertermia aguda, rigidez muscular, alteración del estado mental, elevación de la creatina fosfoquinasa y disfunción autonómica. La rigidez y la hipertermia son los dos síntomas que la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-TR indican como requisitos para el diagnóstico de este síndrome. Puede haber diaforesis, disfagia, tremor, incontinencia, cambios en el nivel de consciencia, mutismo, taquicardia y elevación de la presión arterial.^{62,66,67} Los síntomas por lo general se presentan en los primeros 30 días después de la administración del antipsicótico, 6 % en las primeras 24 horas y

66 % en la primera semana; en la mayoría de los casos, el cambio en el estado mental y los signos neurológicos preceden a otras manifestaciones. Si el síndrome espontáneamente se resuelve cuando se suspende el antipsicótico, normalmente lo hace dentro de los primeros 30 días, con 63 % de recuperación en la primera semana. En algunos pacientes, la catatonia y el parkinsonismo pueden persistir.⁶² A pesar de las similitudes clínicas con hipertermia maligna, no existe una asociación comprobada entre las dos condiciones.^{66,67} Las causas de la mortalidad son arritmias cardíacas, infarto agudo del miocardio, neumonía por broncoaspiración, neumonía nosocomial, tromboembolismo pulmonar, mioglobulinuria y lesión renal.⁶²

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con una historia clínica completa y pruebas de laboratorios tales como la biometría hemática, perfil bioquímico completo, gases arteriales y pruebas de coagulación (son normales en 90 % de los casos,⁶² a menos que haya complicaciones específicas). Los hallazgos de los estudios de neuroimagen están por lo general dentro de límites normales y la electroencefalografía puede demostrar desaceleración generalizada consistente con encefalopatía metabólica.^{67,71}

Manejo y tratamiento

El tratamiento es el retiro de la medicación neuroléptica y la administración de dantroleno y bromocriptina.⁶⁵ Además, se recomienda monitorización cardíaca, respiratoria y renal, oxigenación e hidratación. Si es necesario se debe corregir y tratar las complicaciones como trastornos ácido-base, lesión renal, coagulopatía y convulsiones.⁶² Después de resueltos los síntomas neurolépticos, los agentes antipsicóticos deben interrumpirse durante al menos dos semanas. Durante este periodo, se pueden utilizar los siguientes agentes: clonazepam, lorazepam y antipsicóticos con un diferente mecanismo de acción (clozapina u olanzapina), los cuales tienen baja afinidad para los receptores de dopamina.⁶⁷ La premedicación con diferidramina puede prevenir la acatisia.⁶⁴ Respecto a la terapia electroconvulsiva se considera justificado el uso de localizaciones bilaterales de entrada, frecuencia de tres sesiones semanales y cargas calculadas por edad, que aseguren crisis con respuesta temprana, evitando el uso de estímulos subconvulsivos

repetidos. Esta terapia se utiliza cuando los fármacos no sean efectivos y puede reducir la mortalidad. No se ha demostrado que aumente el riesgo de enfermedades cardiovasculares.⁶²

Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico se produce con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, opioides y otros agentes serotoninérgicos. Es un síndrome raro, pero potencialmente fatal y consiste en una reacción adversa asociada con el aumento de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central. Se caracteriza por una tríada de síntomas que incluye alteración del estado mental, anomalías neuromusculares y disfunción autonómica.^{60,72,73} Debido a la potencial aparición rápida, es importante que los médicos reconozcan los signos y síntomas de este síndrome. El síndrome de serotonina está ganando la atención en el manejo del dolor perioperatorio y crónico debido a la creciente prevalencia de terapias multimodales que aumentan los niveles de serotonina y, por lo tanto, el riesgo genético, con lo que se incrementa aún más la probabilidad de un síndrome serotoninérgico. Una prueba genética del citocromo P4502D6 sugiere una alteración potencial en el metabolismo.⁷⁴

Incidencia

Es un síndrome poco común. De acuerdo con el Informe Anual 2012 de la Asociación Americana Nacional de Centros de Control de Envenenamiento, las personas informaron toxicidad relacionada con los inhibidores de recaptación de serotonina, resultando en 1723 eventos adversos moderados, 152 eventos adversos mayores y siete muertes. Estos números son probablemente subestimados, ya que este síndrome puede confundirse con otras condiciones médicas.⁵⁹

Fisiopatología

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir por hipersensibilidad mediada por IgE y aumento de la histamina en suero. Por lo general se manifiesta cuando dos agentes serotoninérgicos se administran de forma simultánea, aunque puede ser posterior a la administración de un solo fármaco serotoninérgico.⁷³ Varias combinaciones de fármacos precipitan el síndrome de serotonina tales como los alcaloides del cornezuelo, analgésicos opioides, inhibidores

selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa, el sumatriptán y el litio.⁷² Otros factores de riesgo son las interacciones entre fármacos y la sobredosis intencional.^{60,73}

Manifestaciones clínicas

Los pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas leves, moderadas o graves. Entre las leves se pueden mencionar acatisia, ansiedad, diaforesis, hiperreflexia, hipertensión leve, midriasis, mioclonus, inquietud, temblor, taquicardia, dificultad para concentrarse, desórdenes del sueño y alteración de la marcha. En las moderadas, las anteriores más agitación, además de ruidos intestinales hiperactivos, aumento de la confusión, clonus inducibles, mioclonus oculares, habla apresurada, temperatura de al menos 40 ° C. Las reacciones graves se caracterizan por manifestaciones iguales a las anteriores, pudiéndose asociar dificultad respiratoria aguda, rigidez muscular, falla orgánica múltiple, choque, coma, delirio, coagulación intravascular diseminada, dramático descenso de la frecuencia cardíaca y elevación de la presión arterial. Además, en los casos graves se puede presentar alteración de las aminotransferasas y la creatinina, acidosis metabólica, lesión renal, mioglobinuria, rabdomiólisis, convulsiones, clonus, taquicardia y temperatura de 41.1 °C.^{59,73}

Diagnóstico

Según Sternbach, los criterios diagnósticos clínicos para el síndrome serotoninérgico tienen una sensibilidad de 75 % y una especificidad de 96 % y deben presentarse al menos tres de los siguientes 10 síntomas o signos: cambios en el estado mental, mioclonus, agitación, hiperreflexia, diaforesis, tremor, diarrea, incoordinación y fiebre,^{59,60,73} en asociación con el inicio o aumento de la dosis de algún fármaco serotoninérgico. Hunter describió sus criterios diagnósticos con una sensibilidad de 84 % y una especificidad de 97 %, ⁶⁰ teniendo el uso de fármacos

serotoninérgicos más uno o más de los siguientes: clonus inducibles con agitación o diaforesis, clonus espontáneo, clonus ocular con agitación o diaforesis, tremor e hiperreflexia, hipertensión, temperatura por encima de 100.4 °F (38 °C) con clonus inducible o ocular. Las pruebas de laboratorio se utilizan para diagnosticar la gravedad de la enfermedad y de acuerdo con las complicaciones.⁷³

Diagnóstico diferencial

El síndrome serotoninérgico puede inicialmente parecerse a otras condiciones tales como reacciones adversas a los medicamentos, meningoencefalitis, sepsis grave, delirio tremens, golpe de calor, síndrome neuroléptico maligno, toxicidad a los simpaticomiméticos, envenenamiento anticolinérgico o hipertermia maligna.^{59,75}

Manejo y tratamiento

El manejo inicial del síndrome de serotonina consiste en atención pronta y cese del fármaco serotoninérgico, además, es importante el tratamiento de sostén para hacer frente a los síntomas y prevenir complicaciones secundarias. Una temprana gestión incluye la estabilización de los signos vitales, la administración de oxígeno y líquidos por vía intravenosa y el continuo monitoreo cardíaco. Se puede usar sedación con benzodiazepinas para el control de la agitación y el temblor, y la administración de antagonistas de serotonina como la ciproheptadina.⁷³ El tratamiento puede variar en función de la gravedad del caso y los síntomas del paciente. Muchos casos tienden a resolver dentro de las 24 horas después del inicio del tratamiento de soporte y la interrupción de serotoninérgico.^{59,60,73,75} Los síntomas pueden persistir más si el paciente está tomando medicamentos con vidas medias más prolongadas, con metabolitos activos o fármacos con una duración de acción prolongada.^{59,75} La premedicación con difenhidramina puede prevenir la acatisia.⁶⁴

Referencias

1. Warrington R, Silviu F, Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):60. DOI: 10.1186/s13223-018-0289-y
2. Khan D, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):S126-S137. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.028
3. Fontenot A, Peebles R. Allergy and hypersensitivity. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(6):736-737. DOI: 10.1016/j.coi.2013.10.007

4. Armentia A, Pineda F, Palacios R, Martín-Gil FJ, Miguel AS, Arenal JJ, et al. Utility of opium seed extract tests in preventing hypersensitivity reactions during surgery. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(1):56-63. DOI: 10.1016/j.aller.2012.08.010
5. Pedersen A, Green S, Rose M. Failure to investigate anaesthetic anaphylaxis resulting in a preventable second anaphylactic reaction. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(6):1053-1055. DOI: 10.1177/0310057X1204000619
6. Plaud B. A new option for the treatment of anaphylaxis linked to steroidal neuromuscular blockers: how much value should we grant to case reports? *Can J Anesth*. 2014;61(6):511-518. DOI: 10.1007/s12630-014-0150-9
7. Savic L, Wood P, Savic S. Anaphylaxis associated with general anaesthesia: challenges and recent advances. *Trends Anaesth Crit Care*. 2012;2(6):258-263. DOI: 10.1016/j.tacc.2012.08.003
8. Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS. General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):125-132. DOI: 10.1111/cea.12632
9. Adriaensens I, Vercauteren M, Soetens F, Janssen L, Leysen J, Ebo D. Allergic reactions during labour analgesia and caesarean section anaesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22(3):231-242. DOI: 10.1016/j.ijoa.2013.04.010
10. Brockow K, Garvey L, 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
11. Mirone C, Preziosi D, Mascheri A, Micarelli G, Farioli L, Balossi LG, et al. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):11. DOI: 10.1186/s12948-015-0017-9
12. 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
13. Dong S, Acouetey D, Guéant-Rodriguez RM, Zmirou-Navier D, Rémen T, Blanca M, et al. Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents in hairdressers and bakers. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(11):1256-1262. DOI: 10.1111/cea.12189
14. Rouzair P, Nosbaum A, Mullet C, Diot N, Dubost R, Bienvenu F, et al. Immediate allergic hypersensitivity to quinolones associates with neuromuscular blocking agent sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(3):273-279. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.02.007.
15. Galvão V, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(8):452. DOI: 10.1007/s11882-014-0452-6
16. Moitra V, Gabrielli A, MacCioli G, O'Connor MF. Anesthesia advanced circulatory life support. *Can J Anesth*. 2012;59(6):586-603. DOI: 10.1007/s12630-012-9699-3
17. Harris M, Chung F. Complications of general anesthesia. *Clin Plast Surg*. 2013;40(4):503-513. DOI: 10.1016/j.cps.2013.07.001
18. Beggs A, McCann J, Powers J. Delayed-onset malignant hyperthermia in association with rocuronium use. *Am J Heal Pharm*. 2012;69(13):1128-1134. DOI: 10.2146/ajhp110306
19. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hepner DL. Perioperative anaphylaxis: what should be known? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(5):21. DOI: 10.1007/s11882-015-0522-4
20. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Caubet JC, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71(8):1103-1134. DOI: 10.1111/all.12886.
21. Ewan P, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM, et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):15-31. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03404.x
22. Kannan JA, Bernstein JA. Perioperative anaphylaxis: diagnosis, evaluation, and management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):321-334. DOI: 10.1016/j.iac.2015.01.002

23. Tamayo E, Rodríguez-Ceron G, Gómez-Herreras J, Fernández A, Castrodeza J, Álvarez FJ. Prick-test evaluation to anaesthetics in patients attending a general allergy clinic. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(12):1031-1036. DOI: 10.1017/S0265021506000937
24. Antunes J, Kochuyt A, Ceuppens JL. Perioperative allergic reactions: experience in a Flemish referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(4):348-354. DOI: 10.1016/j.aller.2013.08.001
25. Harper N, Dixon T, Dugué P, Fay A, Herriot R, Hunter JM, et al. Anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia.* 2010;11(10):391-393. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05733.x
26. Hagau N, Gherman N, Sfichi M, Petrisor C. Threshold for basophil activation test positivity in neuromuscular blocking agents hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):42. DOI: 10.1186/1710-1492-9-42
27. Laroche D, Chollet S, Léturgie P, Malzac L, Vergnaud MC, Neukirch C, et al. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin e sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology.* 2011;114(1):91-97. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31820164d2
28. Conte B, Zoric L, Bonada G, Debaene B, Ripart J. Reversal of a rocuronium-induced grade IV anaphylaxis via early injection of a large dose of sugammadex. *Can J Anesth.* 2014;61(6):558-562. DOI: 10.1007/s12630-014-0148-3
29. Farooq K, Hunter J. Neuromuscular blocking agents and reversal agents. *Anaesth Intensive Care Med.* 2014;15(6):295-299. DOI: 10.1016/j.mpaic.2014.03.011
30. Mancuso KF, Owen CP, Lissauer J, Merrit CK, Urman RD, Kaye AD. Perioperative analgesia outcomes and strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(2):105-115. DOI: 10.1016/j.bpa.2014.04.005
31. Jitpakdee T, Mandee S. Strategies for preventing side effects of systemic opioid in postoperative pediatric patients. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(6):561-568. DOI: 10.1111/pan.12420
32. Redan J, Wells T, Reeder S, et al. No pain, lots of gain: a method to reduce opioid adverse events in your hospital. *J Am Coll Surg.* 2014;219(4):e100-e101.
33. Praveen K. Miller's Anesthesia, volumes 1 and 2, 7th edition. *Anesthesiol.* 2010;112(1):260-261. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181c5dc06
34. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. EE. UU.: McGraw-Hill Education; 2006.
35. Kuruvilla M, Khan D. Anaphylaxis to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):303-319. DOI: 10.1016/j.iac.2015.01.008
36. Willsie SK, Evashenk MA, Hamel LG, Hwang SS, Chiang YK, Palmer PP. Pharmacokinetic properties of single-and repeated-dose sufentanil sublingual tablets in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2015;37(1):145-155. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.11.001
37. Rhyee C, Bienia L, Collins A. Allergies to analgesic medications in ED patients. *Am J Emerg Med.* 2013;31(2):431-432.
38. Baldo B, Pham NH. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40(2):216-235. DOI: 10.1177/0310057X1204000204
39. Steigelman DA, Rose D, Gomez RA, Rans TS. IgE specific to oxycodone identified by ELISA inhibition in a young woman with symptoms of anaphylaxis following oral ingestion: first case report of oxycodone-mediated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):AB216. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1441
40. Van Gasse AL, Hagendorens M, Sabato V, et al. IgE to poppy seed and morphine are not useful tools to diagnose opiate allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):396-399. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.12.002
41. Armentia A, Pineda F, Martín-Armentia B, Palacios R. A useful method to detect opioid allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):829-830. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.031
42. Fung T, Pond D. Risks for patient-controlled analgesia adverse events in opioid-naive patients. *J Pain.* 2014;4(15):S93.
43. Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu A. The safety of codeine in patients with non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: a preliminary study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(3):163-168. DOI: 10.1016/j.aller.2012.04.010.

44. Bounes V, Barniol C, Minville V, Houze-Cerfon CH, Ducassé JL. Predictors of pain relief and adverse events in patients receiving opioids in a prehospital setting. *Am J Emerg Med.* 2011;29(5):512-517. DOI: 10.1016/j.ajem.2009.12.005
45. Kiang T, Ensom M. Clinically significant interactions with opioid analgesics. En: Jann M, Penzak S, Cohen L (editors). *Applied clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychopharmacological agents.* EE. UU.: Adis; 2016.
46. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and opioid analgesics: clinical implications. *Int J Genomics.* 2015;2015:368979. DOI: 10.1155/2015/368979
47. Jannetto PJ, Bratanow NC. Pharmacogenomic considerations in the opioid management of pain. *Genome Med.* 2010;2(9):66. DOI: 10.1186/gm187
48. Wltermann K, Geier J, Diessenbacher P, Schadendorf D, Hillen U. Systemic allergic contact dermatitis from intravenous piritramide. *Allergy.* 2010;65(9):1196-1204. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02331.x
49. Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RH, van der Rijt CC. A systematic review of prospective studies reporting adverse events of commonly used opioids for cancer-related pain: a call for the use of standardized outcome measures. *J Pain.* 2015;16(10):935-946. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.05.006
50. Sein M, Chen L. Opioid-induced hyperalgesia: the primary care physician's perspective. *J Pain.* 2013;14(4):S5. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.01.031
51. Armentia A, Ruiz-Muñoz P, Quesada JM, Postigo I, Herrero M, Martín-Gil FJ, et al. Clinical value of morphine, pholcodine and poppy seed IgE assays in drug-abusers and allergic people. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(1):37-44. DOI: 10.1016/j.aller.2011.05.011
52. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(7):1014-1020. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.01090.x
53. Uyttebroek AP, Sabato V, Bridts C. In vitro diagnosis of immediate IgE-mediated drug hypersensitivity: warnings and (unmet) needs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):681-689. DOI: 10.1016/j.iac.2014.04.007
54. García-Ortega P, Marín A. Usefulness of the basophil activation test (BAT) in the diagnosis of life-threatening drug anaphylaxis. *Allergy.* 2010;65(9):1204-1204. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02333.x
55. Samala RV, Bloise R, Davis MP. Efficacy and safety of a six-hour continuous overlap method for converting intravenous to transdermal fentanyl in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(1):132-136. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.09.001
56. Franck N, Thibaut F. Farmacología y modo de acción de los neurolépticos. *Psiquiatría.* 2006;37(860):10. DOI: 10.1016/S1634-2151(06)45711-8.
57. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and clinical pharmacology.* EE. UU.: McGraw Hill Medical; 2007.
58. Velasco A. *Farmacología clínica y terapéutica médica.* Colombia: McGraw Hill/Interamericana; 2004.
59. Greenier E, Lukyanova V, Reede L. Serotonin syndrome: fentanyl and selective serotonin reuptake inhibitor interactions. *AANA J.* 2014;82(5):340-345.
60. Szakaly, B. Strauss R. Serotonin syndrome in the oral and maxillofacial surgery office: a review of the literature and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(9):1949-1952. DOI: 10.1016/j.joms.2008.01.016
61. Muzyk AJ, Cvelich RG, Kincaid BR, Preud'homme XA. Angioedema occurring in patient prescribed iloperidone and haloperidol: a cross-sensitivity reaction to antipsychotics from different chemical classes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(2):E40-E41. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11040094
62. Verdura-Vizcaino EJ, Ballesteros-Sanz D, Sanz-Fuentenebro J. Electroconvulsive therapy as treatment for malignant neuroleptic syndrome. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012;4(3):169-176. DOI: 10.1016/j.rpsm.2011.04.005
63. Perkins J, Ho JD, Vilke GM, DeMers G. American Academy of Emergency Medicine position statement: safety of droperidol use in the emergency department. *J Emerg Med.* 2015;49(1):91-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.12.024>

64. Richards JR, Richards IN, Ozery G, Derlet RW. Droperidol analgesia for opioid-tolerant patients. *J Emerg Med.* 2011;41(4):389-396. DOI: 10.1016/j.jemermed.2010.07.005
65. Ambulkar RP, Patil VP, Moiyadi AV. Neuroleptic malignant syndrome: a diagnostic challenge. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012;28(4):517-519. DOI: 10.4103/0970-9185.101946
66. Attri J, Bala N, Chatrath V. Psychiatric patient and anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2012;56(1):8-13. DOI: 10.4103/0019-5049.93337
67. Ergin M, Cander B, Girişgin S, Kocak S, Acar T, Gul M. A serious side effect of antipsychotic therapy: neuroleptic malign syndrome. *Akad Acil Tip Olgu Sunumlari Derg.* 2012;3(3):83-85. DOI: 10.5505/jaemcr.2012.28247
68. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, De-La-Cal MÁ, Castorena-Arellano G, Hernández A, Ceraso D, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva.* 2013;37(8):519-574. DOI: 10.1016/j.medin.2013.04.001.
69. Shaikh S, Verma H. Parkinson's disease and anaesthesia: a review article. *Internet J Anesthesiol.* 2010;24:32.
70. Shaikh S, Verma H. Parkinson's disease and anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2011;55(3):228-235. DOI: 10.4103/0019-5049.82658
71. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):870-876. DOI: 10.1176/appi.ajp.164.6.870
72. Ozkardesler S, Gurpinar T, Akan M, Koca U, Sarikaya H, Olmez T, et al. A possible perianesthetic serotonin syndrome related to intrathecal fentanyl. *J Clin Anesth.* 2008;20(2):143-145. DOI: 10.1016/j.jclinane.2007.06.024
73. Wilson L, Rooney T, Baugh R, Millington B. Recognition and management of perioperative serotonin syndrome. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(3):319-321. DOI: 10.1016/j.amjoto.2011.10.002
74. Beatty NC, Nicholson WT, Langman LJ, Curry TB, Eisenach JH. Pharmacogenetic workup of perioperative serotonin syndrome. *J Clin Anesth.* 2013;25(8):662-665. DOI: 10.1016/j.jclinane.2013.06.005
75. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust.* 2007;187(6):361-365. DOI: 10.2174/157489007779606077

Research protocol VIII. The ethics of research on human subjects

El protocolo de investigación VIII. La ética de la investigación en seres humanos

María Guadalupe Miranda-Novales,¹ Miguel Ángel Villasís-Keever¹

Abstract

Research on human subjects cannot occur if it does not comply with these ethical principles: autonomy, beneficence and justice. The historical antecedents that emphasized the need to have documents to guide the researchers' behavior point to regrettable events for humanity. Even though the first recommendations were published more than 50 years ago in the Declaration of Helsinki, it is possible to find examples of investigations that have been conducted without complying with the aforementioned ethical principles. Approval by an ethics committee is required by law for all the research projects that involve human subjects. At present, virtually all scientific journals require the proof of approval and they assess whether the risks which participants were subjected to in the studies were necessary, and they also assess whether the benefits that were obtained from the research justify its conduction. Meeting the criteria that are required in order to conduct a study in an ethical manner should not be seen as an imposition; but as a moral commitment that has been established between the researcher and the participants of the study.

Keywords: Ethics in research; Informed consent; Ethical principles

Este artículo debe citarse como: Miranda-Novales MG, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación VIII. La ética de la investigación en seres humanos. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):115-122

ORCID

María Guadalupe Miranda-Novales, 0000-0003-3262-2608; Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Ciudad de México, México

Correspondencia: Miranda-Novales.
guadalumiranda@outlook.es

Recibido: 2019-01-03
Aceptado: 2019-02-18
DOI: 10.29262/ram.v66i1.594



Resumen

La investigación en seres humanos no puede llevarse a cabo sin cumplir con los principios éticos de autonomía, beneficencia y justicia. Los antecedentes históricos que destacaron la necesidad de contar con documentos para guiar la conducta de los investigadores señalan hechos lamentables para la humanidad. Aun cuando desde hace más de 50 años se publicaron las primeras recomendaciones en la Declaración de Helsinki, se pueden encontrar ejemplos de investigaciones que se han llevado a cabo sin respetar dichos principios. La aprobación por un comité de ética es un requisito de ley para todas las investigaciones en seres humanos. En la actualidad, prácticamente todas las revistas científicas solicitan el comprobante de la aprobación y evalúan si los riesgos a los que se sometieron los participantes de los estudios eran necesarios y los beneficios obtenidos de la investigación justificaron su realización. Cumplir con los requisitos que se solicitan para conducir éticamente un estudio no debe considerarse como una imposición, sino como un compromiso moral que se establece entre el investigador y los participantes del estudio.

Palabras clave: Ética en investigación; Consentimiento informado; Principios éticos

Antecedentes

Desafortunadamente, la mayoría de los códigos, declaraciones, principios y reglamentos que rigen la investigación en los seres humanos surgieron como consecuencia de hechos lamentables que atentaron contra la integridad de miles de individuos. Antes del siglo XX no hay documentos escritos sobre los derechos de los sujetos participantes en las investigaciones.

De hecho, existen ejemplos de experimentos llevados a cabo poniendo en riesgo a los sujetos involucrados, pero que constituyeron un gran avance científico. Edward Jenner, a finales del siglo XVIII, formuló la hipótesis de que la exposición a la viruela de las vacas protegía a los humanos de la infección con el virus de la viruela humana. Dicha hipótesis sentó las bases para el desarrollo de las vacunas; para comprobarlo, Jenner expuso a sujetos sanos, incluido un menor de ocho años, al virus de la viruela de las vacas y posteriormente al virus de la viruela humana. Su descubrimiento salvó miles de vidas y permitió la erradicación de la viruela en 1979. Actualmente una investigación similar tendría que llevarse a cabo bajo estándares más estrictos.

Los hechos históricos que dieron lugar a la redacción de los primeros documentos que guían la investigación en seres humanos se describen a continuación.

El Código de Nuremberg¹

Al finalizar la Segunda Guerra Mundial se expusieron los experimentos que se llevaron a cabo en los campos de concentración. En diciembre de 1946 se llevó a cabo un juicio en contra de los alemanes que realizaron experimentos en los prisioneros sin su consentimiento. Los sujetos de experimentación sufrieron daño permanente o la muerte. El Código de Nuremberg se publicó en 1948, señalando que “el consentimiento voluntario del sujeto es absolutamente esencial” y que debe ser claro que los sujetos que están participando en una investigación tendrán beneficios, los cuales deberán sobrepasar a los riesgos. Este código fue el primer documento internacional que fundamentó las bases para la participación voluntaria y el consentimiento informado, en el contexto de estudios de investigación.

La Declaración de Helsinki

En 1964, la Asociación Médica Mundial estableció las primeras recomendaciones para la realización de la investigación que involucra seres humanos. Dicha Declaración rige la ética a nivel internacional y se ha revisado periódicamente: en 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008 y 2013.²

El documento está dirigido principalmente a médicos, pero la Asociación Médica Mundial espera que cualquier profesional que realice investigación con seres humanos adopte los principios señalados

en la declaración. Se destacan dos frases que se refieren al quehacer del médico: “el médico debe actuar en el mejor interés del paciente cuando brinde la atención médica” y “es deber del médico promover y salvaguardar la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluyendo aquellos que se incluyen en la investigación médica. El conocimiento del médico y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento de este deber”. En la Declaración, además, se menciona que todos los protocolos de investigación deben ser evaluados por un comité independiente antes de iniciarse y que deben ser llevados a cabo por personal calificado, tanto en el área médica como en el área de investigación.

El estudio Tuskegee

En 1932, el Departamento de Salud Pública de los Estados Unidos inició el Estudio Tuskegee³ sobre sífilis. Se incluyeron 600 hombres afroamericanos de bajos recursos, 400 se infectaron con sífilis y se les dio seguimiento durante 40 años para estudiar el comportamiento de la enfermedad. En 1950 estuvo disponible la cura con penicilina, sin embargo, no se les ofreció a los participantes, incluso en algunos casos se demostró que cuando algunos participantes fueron con otros médicos y se les diagnosticó sífilis, los investigadores del estudio impidieron que se les diera el tratamiento. Al hacerse público, se formó una Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y del Comportamiento, que estuvo encargada de establecer los lineamientos para la conducción de los estudios de investigación de acuerdo con los principios éticos básicos. Esta Comisión redactó el Reporte Belmont.

El Reporte Belmont

Este reporte se publicó en 1979.⁴ Es la base para muchos lineamientos internacionales que se elaboraron posteriormente, los cuales en la actualidad son utilizados como guía para llevar a cabo la investigación en seres humanos y para resolver conflictos.

Los principios éticos que aparecen en este documento y todos los posteriores son los siguientes:

- *Respeto por las personas (autonomía)*. Este principio reconoce la capacidad de las personas para la toma de decisiones. Se aplica directamente en el consentimiento informado, es im-

portante diferenciarlo del consentimiento que se solicita como parte de la atención médica. El sujeto debe recibir información sobre los objetivos del estudio, comprender los procedimientos que van a efectuarse y dar libremente su consentimiento. Las personas que no tengan la capacidad de consentir o tengan disminuida su autonomía para hacerlo requieren protección especial.

- *Beneficencia (no maleficencia)*. El principio de beneficencia se enfoca a proteger al sujeto de los riesgos, los cuales deben ser identificados plenamente. En todas las investigaciones los beneficios deben superar los riesgos y el daño a los sujetos. Este principio también debe asegurar que el estudio de investigación sea pertinente y relevante desde el punto de vista científico y los investigadores sean competentes para llevarlo a cabo.
- *Justicia*. Este principio se refiere a la igualdad y equidad. Todos los sujetos deben tener la misma oportunidad de ser seleccionados para un estudio, independientemente de su sexo, raza, religión, nivel educativo o económico. De igual forma, cuando se tengan los resultados, los beneficios deben ser distribuidos equitativamente. Cuando se realiza investigación en países con recursos limitados, este principio cobra la mayor relevancia.

La Regla de los Comunes

Para la revisión de los protocolos, la mayoría de las instituciones de Estados Unidos se apoya en la Regla de los Comunes (Política Federal para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación, 45 CRF parte 46).⁵ Se publicó en 1991 y otros países la utilizan. Incluye los requerimientos que deben cumplir las instituciones que realizan investigación, con requisitos tanto para los investigadores, como para el funcionamiento de los comités institucionales de revisión. Se enfatiza la protección adicional para los sujetos vulnerables (embarazadas, prisioneros y niños). Este documento se revisa periódicamente e introduce cambios que se implementan en fechas establecidas.

Guías de Buenas Prácticas Clínicas

De mención especial son las Guías de Buenas Prácticas Clínicas.⁶ Aunque el documento se originó en Estados Unidos (Food and Drugs Administration), con el objeto de facilitar la aceptación de datos surgidos

de los ensayos clínicos, fue realizado en diferentes países. Se llevó a cabo una reunión para armonizar las normas de buenas prácticas en investigación clínica. En el marco de la Conferencia Internacional de Armonización surgieron las Guías de Buenas Prácticas Clínicas, que definen una serie de pautas a través de las cuales los estudios clínicos puedan ser diseñados, implementados, finalizados, auditados, analizados e informados para asegurar su confiabilidad. El Documento de las Américas tiene como objetivo proponer guías en buenas prácticas clínicas que puedan servir de base tanto para las agencias regulatorias, como para los investigadores, comités de ética, universidades y empresas.⁷

Otros documentos internacionales que han servido de referencia para el funcionamiento de los comités de ética son los siguientes:

- World Health Organization. Product Research and Development Team. (2000). Guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.⁸
- Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS, 2002).⁹
- Comités de Ética en Investigación, conceptos básicos para la construcción de infraestructura. (Research Ethics Committees: Basic Concepts for Capacity-Building), World Health Organization, 2009.¹⁰

La mayoría de estos documentos tienen actualizaciones periódicas, están disponibles en varios idiomas y se utilizan en más de 100 países.

Normativa nacional

En México, el documento que rige la investigación en seres humanos es el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que entró en vigor en 1984¹⁰ y ha tenido varias reformas, la última en 2014.¹¹ La Comisión Nacional de Bioética se creó en 2005, en diciembre de 2011 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto de Reforma a la Ley General de Salud, por lo que se adicionó el artículo 41 bis y se reformó el 98 de la citada ley, así se obliga a todos los estableci-

mientos de salud del sector público, privado y social a contar con comités hospitalarios de bioética y comités de ética en investigación, bajo los lineamientos de la Comisión Nacional de Bioética.¹² La Comisión Nacional de Bioética ha establecido los requisitos de funcionamiento para los comités y su registro.¹³

Aspectos éticos en los protocolos de investigación

Todos los protocolos deben incluir una sección donde se mencionen los aspectos éticos del estudio. En esta sección del protocolo se debe anotar la clasificación del riesgo del estudio de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Existen tres categorías de riesgo, con las siguientes características:

- *Investigación sin riesgo:* incluye estudios que emplean técnicas de investigación documental, retrospectivos y también aquellos en los que se realizan encuestas o cuestionarios en los que no se identifica a los sujetos o se tratan aspectos sensitivos de la conducta. No hay intervención alguna.
- *Investigación con riesgo mínimo:* son estudios prospectivos que emplean procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinarios, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto e investigación con medicamentos de uso común.
- *Investigación con riesgo mayor que el mínimo:* son todos los estudios que incluyen una o más intervenciones, técnicas invasoras o procedimientos mayores, además de estudios en los que se plantea el empleo de métodos aleatorios para la asignación de esquemas terapéuticos, así como aquellos que tengan control con placebos.

En dicho Reglamento se describen con mayor detalle y algunos ejemplos de cada uno. El investigador, después de identificar los riesgos de su estudio, hará un balance riesgo-beneficio, e indicará las medidas de protección y seguridad que implementará para los sujetos para reducir los riesgos, sobre todo cuando la investigación se lleve a cabo en población vulnerable (menores de edad, embarazadas, población subordinada, sujetos con discapacidad).

También se debe incluir cómo se protegerá la confidencialidad de la información, los datos de la identidad de los participantes y quienes tendrán acceso a los mismos.

Evaluación de protocolos por comités de ética en investigación

Cuando se realiza la evaluación del protocolo por el comité, habitualmente se toman en cuenta los siguientes requisitos:

- Para ser ética, la investigación en seres humanos debe tener valor científico o social y debe ser llevada a cabo por profesionales de la salud con experiencia y capacitados en el área de la investigación.
- Atender el principio de justicia: selección equitativa de los potenciales participantes.
- Cumplir con el principio de beneficencia (no maleficencia): cuando los riesgos estén presentes y sean necesarios para llevar a cabo la investigación, el investigador tendrá que asegurar que estos riesgos estén identificados y de presentarse se atenderán inmediatamente. Deben ser claros los posibles beneficios, ya sea para los mismos participantes o para la sociedad. En el balance riesgo-beneficio, el beneficio siempre excederá a los riesgos.
- Establecer el principio de respeto por las personas (autonomía) mediante solicitud de la carta de consentimiento informado. Más allá de ser un requerimiento legal, el investigador debe considerar que este consentimiento es un proceso a través del cual el participante recibe toda la información necesaria sobre la investigación y puede tomar la mejor decisión (ya sea participar o no, o bien, dar la autorización para que su hijo o hija o familiar participe en el estudio). En este documento, además, se le indica al sujeto que puede retirarse del estudio en cualquier momento y que, de contar con un tratamiento alternativo, se le ofrecerá sin importar que eso lo lleve a abandonar el estudio. El documento, firmado ante dos testigos, constituye un compromiso entre el participante y el investigador.
- Debe de señalarse cómo se va a proteger la privacidad de los participantes de la investigación y toda la información que se obtenga.

Carta de consentimiento informado

Se debe recordar que los comités de ética son los encargados de evaluar y autorizar los proyectos de investigación de acuerdo con la Ley. Si bien el consentimiento informado no se requiere en todos los casos, solamente el Comité, podrá por razones justificadas, autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse por escrito para investigación con riesgo mínimo, y de tratarse de una investigación sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención del consentimiento informado.

Para elaborarla se debe emplear lenguaje sencillo, sin términos técnico-médicos, tomando en cuenta que debe ser comprendida por una persona que apenas haya terminado la educación primaria. Cada carta es diferente, de acuerdo con las actividades de cada protocolo, por lo que su extensión es variable, es decir, no existe un “formato” para *rellenar*, sino que debe elaborarse ex profeso incluyendo los apartados señalados en el cuadro 1.

La carta debe tener en el encabezado el nombre y logos de la institución o instituciones participantes.

La carta de consentimiento informado debe firmarse por el sujeto de investigación o su representante legal y dos testigos; se entregará una copia de la misma al participante.

Investigación en poblaciones vulnerables

Cuando el sujeto se encuentre en una situación en la cual está disminuida su autonomía, se clasifica como población vulnerable. Dentro de estas situaciones se incluyen los menores de edad, mujeres embarazadas, personas con discapacidad, adultos mayores, inmigrantes, analfabetas, estudiantes o pertenecer a minorías étnicas o raciales, no tener hogar, o reclusos. Estas personas deberán recibir protección especial cuando participan en estudios de investigación. En todos estos casos los riesgos deberán minimizarse.

Investigación en menores de edad

Cuando se realiza investigación en menores de edad se debe contar con la información de estudios similares que se hayan efectuado en adultos y con animales de experimentación que semejen condiciones de inmadurez. La investigación con riesgos solamente se justifica cuando existe un beneficio directo para el menor y los resultados serán relevantes para su grupo de población.

Cuadro 1. Apartados requeridos en la carta de consentimiento informado	
Apartado	Descripción
Título del estudio y número de registro	Anotar el título tal como fue autorizado por el Comité de Ética, así como su número de registro
Lugar donde se realiza el estudio	Indicar la institución o sitio donde se lleva a cabo, si son varios centros incluir todos
Propósito del estudio	En palabras simples, no copiar el objetivo que aparece en el protocolo
Procedimientos	Se anotan todos los procedimientos que se llevarán a cabo como parte de la investigación y no los procedimientos de rutina. Debe señalar cómo se asignará al paciente a los diferentes tratamientos (en su caso), el número de consultas o evaluaciones, el número de exámenes de laboratorio a realizar (incluyendo el volumen de sangre que se extraerá), los estudios de gabinete y los datos que serán obtenidos, ya sea del expediente del participante o en forma directa. Debe indicar el tiempo que durará la participación del sujeto en el estudio y el tiempo en total de la investigación.
Riesgos y molestias	Todos los riesgos y las molestias deben anotarse, por mínimos que sean, los riesgos esperados, comunes y poco comunes, así como la vigilancia y atención que tendrá el participante en caso de presentarlos. En caso de que debido a un efecto adverso grave el paciente tenga que abandonar el estudio, deberá señalarse cómo va a continuar su tratamiento.
Beneficios	Siempre se esperan los mejores resultados en un estudio, sin embargo, los beneficios se anotarán con moderación, de manera que no se induzca al sujeto a querer participar en el estudio para obtenerlos, sobre todo porque no pueden garantizarse. También puede indicarse que los beneficios no serán directos, pero que, con los resultados se obtendrá información relevante para sujetos con la misma enfermedad que podrán mejorar su atención.
Participación o retiro	Todo sujeto de investigación tiene la libertad de abandonar el estudio en el momento que lo decida, sin que tenga que explicar el motivo de su decisión. Es necesario identificar lo que implica abandonar el estudio, por ejemplo, si se trata de la aplicación de un cuestionario que el sujeto ya ha respondido, entonces significaría que esa información obtenida deberá eliminarse. Este punto parece sencillo en los estudios que implican seguimiento, pero es diferente para los estudios transversales o en los que se han colectado muestras biológicas. También deberá anotarse que aun cuando el sujeto decida abandonar el estudio, sus derechos para la atención médica y relación con la institución de salud no se afectan.
Alternativas de tratamiento	El investigador debe comprometerse a que en caso de surgir una alternativa de tratamiento para los participantes del estudio, debe de ofrecerla, aun cuando eso implique que pueden abandonar el estudio.
Privacidad y confidencialidad	Se deberá asegurar que toda la información que se obtenga será resguardada y se mantendrá la confidencialidad. En caso de publicarse no se identificará a los sujetos de forma alguna.
Garantía de información	El investigador se compromete a que la información individual recopilada durante el estudio estará disponible para el participante que así lo solicite, y al finalizar el estudio se podrán compartir los resultados de la investigación.
Datos adicionales	Cuando sea pertinente, la carta debe señalar que los estudios efectuados a los participantes y los tratamientos administrados no tendrán costo para el participante, y que al finalizar el estudio, la compañía farmacéutica podrá otorgar un periodo adicional de tratamiento en caso de que se haya escrito un convenio que así lo establezca.
Personal de contacto para dudas y aclaraciones del estudio	Se debe anotar el o los nombres de los investigadores que estarán disponibles en caso de dudas y aclaraciones, su teléfono para localizarlos, horarios y ubicación. También debe anotarse el contacto del comité de ética de la institución para que el participante pueda formular otras preguntas en relación con la investigación y el protocolo autorizado.

Además, para niños que tengan la capacidad de comprensión y su estado físico y mental sea adecuado, se solicitará carta de asentimiento informado (en México, se considera a partir de los ocho años).

En la carta de asentimiento se describirá en forma simple el objetivo y características del estudio y en forma detallada en qué consistirá la participación del menor. El niño escribirá su nombre al final de la carta. No se deben incluir firmas. En los artículos 34 al 39 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se detallan los requisitos para la investigación en menores de edad.

La carta de consentimiento informado deberá ser firmada por ambos padres del menor y dos testigos.

Investigación en mujeres embarazadas y fetos

La investigación en mujeres embarazadas es importante para comprender, tratar, prevenir o identificar condiciones que solo se pueden presentar en esta población. Cuando se propone investigación en mujeres embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio y lactancia, en nacimientos vivos o muertos, en la utilización de embriones, óbitos o fetos y para la fertilización asistida, se requiere obtener la carta de consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso. El consentimiento del cónyuge o concubinario solo podrá dispensarse en caso de incapacidad o imposibilidad fehaciente o manifiesta para propor-

cionarlo, porque el concubinario no se haga cargo de la mujer, o bien, cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido (Reglamento de Investigación, artículo 43).

Investigación en grupos subordinados.

Estrictamente los grupos de subordinados (estudiantes, trabajadores de laboratorios y hospitales, empleados, integrantes de las fuerzas armadas, internos en reclusorios o centros de readaptación social y otros grupos especiales de la población) no son población en situación vulnerable, sin embargo, el otorgamiento del consentimiento para participar en un estudio podría estar influido por sus autoridades.

En estos casos se deberá contar con una carta de la autoridad en la que se haga constar que no habrá coacción alguna o represalias y que, además, se asegurará la confidencialidad de la información o resultados obtenidos del estudio. Por ejemplo, no parece apropiado que una investigación en grupos de médicos residentes o internos de pregrado sea llevada a cabo por sus profesores. Cuando esto no se cumple, se pueden ver afectadas las relaciones sociales dentro de la comunidad escolar o del hospital.

Cumplir con los aspectos éticos de la investigación es tan importante como cualquier otro apartado del protocolo. Se debe recordar el propósito de los requisitos y el acto fundamental de ofrecer un beneficio a los participantes. Corresponde principalmente a los autores de los protocolos garantizar el apego a los principios éticos.

Referencias

1. National Institute of Health [sitio web]. El Código de Nuremberg.; 2019. Disponible en: <https://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf>
2. World Medical Association [sitio web]. Declaración de Helsinki. Francia: World Medical Association; 2019.
3. Kampmeier RH. The Tuskegee study of untreated syphilis. *South Med J.* 1972 ;65(10):1247-1251.
4. Department of Health, Education, and Welfare. Belmont Report. EE. UU.: Department of Health, Education, and Welfare; 1979. Disponible en: https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf
5. Department of Health & Human Services. La Regla de los Comunes. EE. UU.: Department of Health & Human Services; 2019.
6. Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research. Suiza: World Health Organization; 2000. Disponible en: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/ethics.pdf>
7. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. EE. UU: Organización Panamericana de la Salud/Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud/Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2005. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>

8. World Health Organization. Product Research and Development Team. Guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000 <http://www.who.int/iris/handle/10665/66641>
9. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas/Organización Mundial de la Salud. Pautas éticas internacionales. Suiza: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas/Organización Mundial de la Salud; 2002. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2016/08/PAUTAS_ETICAS_INTERNACIONALES.pdf
10. World Health Organization. Research ethics committees: basic concepts for capacity-building. Suiza: World Health Organization; 2009.
11. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: Diario Oficial de la Federación; 1983. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
12. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: Diario Oficial de la Federación; 2014. Disponible en: <https://archivos.juridicas.unam.mx/www/bjv/libros/5/2292/63.pdf>
13. Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación. México: Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Biotética; 2010. Disponible en: <http://www.ccinshae.salud.gob.mx/descargas/Investigacion/guiacei.pdf>

Anaphylaxis in a lactating infant who is allergic to cow's milk protein

Anafilaxia en lactante alérgica a la proteína de la leche de vaca

Ana Calle,¹ Carlos Chinchilla,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

Background: Allergy to cow's milk protein is a common problem in children. The clinical manifestations of the reactions that are mediated by IgE are varied and the anaphylactic reactions can be life-threatening.

Clinical case: A girl at an age of four months and a half that, five minutes after consuming cereal with cow's milk, had rashes in the perioral area and extensive pruritic micropapular lesions associated with vomit and inspiratory stridor. She received adrenaline by intramuscular injection and antihistamines by intravenous injection. She was first evaluated in a service of allergy treatment when she was six months and twenty days old. The results of the allergen-specific immunoglobulin E test were positive. The treatment was initiated with a hydrolyzed rice formula and supplementary feeding.

Conclusions: Anaphylaxis can be the first and last manifestation of a food allergy. The right education for parents about strictly avoiding the food that triggered the allergic reaction and the right training in the use of intramuscular adrenalin may result in a better prognosis for patients.

Keywords: Food allergy; Anaphylaxis; Cow's milk protein; Lactating infants

Este artículo debe citarse como: Calle C, Chinchilla C, Cardona R. Anafilaxia en lactante alérgico a la proteína de la leche de vaca. Rev Alerg Méx. 2019;66(1):123-127

ORCID

Ana Calle, 0000-0003-1126-0628; Carlos Chinchilla, 0000-0003-0456-5087; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

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

Correspondencia: Ricardo Cardona.
rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2018-02-01
Aceptado: 2018-06-14
DOI: 10.29262/ram.v66i1.350



Resumen

Antecedentes: La alergia a la proteína de la leche de vaca es un problema frecuente en los niños. Las manifestaciones clínicas de las reacciones mediadas por IgE son variadas y las reacciones anafilácticas pueden poner en riesgo la vida.

Caso clínico: Niña que a los cuatro meses y medio de edad, después de cinco minutos de consumir cereal preparado con leche de vaca, presentó erupciones periorales y lesiones micropapulares generalizadas, pruriginosas, asociadas con vómito y estridor inspiratorio. Recibió adrenalina intramuscular y antihistamínicos intravenosos. Fue evaluada por primera vez en un servicio de alergología a los seis meses y 20 días de edad. Los resultados de la inmunoglobulina E específica fueron positivos. Se inició tratamiento con fórmula hidrolizada de arroz y alimentación complementaria.

Conclusión: La anafilaxia puede ser la primera y última manifestación de una alergia alimentaria. La educación adecuada a los padres acerca de evitar estrictamente el alimento desencadenante de la reacción alérgica y el entrenamiento en el uso de la adrenalina intramuscular puede traducirse en un mejor pronóstico para los pacientes.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Anafilaxia; Proteína de la leche de vaca; Lactantes

Abreviaturas y siglas

APLV, alergia a la proteína de leche de vaca

IgE, inmunoglobulina E

LV, leche de vaca

Antecedentes

La leche de vaca (LV) representa la primera proteína extraña en ser introducida en la dieta de un lactante; la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) es la más frecuente en niños y ha sido implicada en una variedad de reacciones de hipersensibilidad, mediadas o no por inmunoglobulina E (IgE).¹ En los últimos años se ha observado aumento en la prevalencia de alergia alimentaria en el mundo,² la APLV es de 17 % según los autorreportes^{3,4} y de 0 a 3 % definida por una prueba de provocación oral positiva.^{3,5,6} La anafilaxia es la manifestación clínica más grave de alergia alimentaria y su diagnóstico puede llegar a ser un reto, principalmente en lactantes menores, por lo bizarro del cuadro clínico.

Resultados

Niña evaluada por primera vez por alergología a los seis meses y 20 días de edad. A los cuatro meses y medio de edad, después de cinco minutos de la administración de cereal preparado con leche de vaca presentó erupciones periorales, lesiones micropapulares generalizadas, pruriginosas, asociadas con episodios de vómito abundante y estridor inspiratorio.

Fue llevada a urgencias por la madre, donde se administró adrenalina intramuscular y antihistamínicos intravenosos, sin necesidad de tratamiento adicional. Previamente recibía lactancia materna con buena tolerancia (la madre sin restricciones alimentarias), aunque había presentado erupciones en región perioral en dos ocasiones tras el contacto tóxico accidental con LV, no asociadas con síntomas sistémicos. Se realizó diagnóstico clínico de alergia a la proteína de la LV (anafilaxia).

La paciente recibió lactancia materna exclusiva durante los primeros cuatro meses de vida. A los siete meses de edad fue evaluada nuevamente por alergología, con resultados de IgE específicas por ImmunoCAP: caseína 2.5 kU/L, soya 0.01 kU/L, betalactoglobulina 6.1 kU/L, leche 7.9 kU/L, así como con una prueba intraepidérmica para leche, que resultó positiva: leche 4 mm, caseína 4 mm, alfa lactoalbúmina 4 mm, betalactoglobulina 4 mm, histamina 5 mm; el control negativo fue de 0 mm (figura 1).

Se prescribió fórmula hidrolizada de arroz, alimentación complementaria y portación ambulatoria de 0.1 mg de adrenalina intramuscular en caso de

emergencia. A los 17 meses de edad se realizó prueba de provocación oral con alimentos horneados que contenían lácteos, con resultado negativo. A los dos años se realizó nuevo control de IgE específicas: leche 1.34 kU/L, caseína 0.6 kU/L y betalactoglobulina 0.17 kU/L. Desde los 17 meses de edad tolera los productos con leche horneados, pero ha presentado episodios accidentales de angioedema facial y erupciones tras la ingesta accidental de mantequilla o contacto tópico con leche.

Discusión

La APLV se debe principalmente a dos tipos de reacciones inmunológicas: las mediadas por IgE, caracterizadas por un inicio rápido de los síntomas (de minutos a dos horas) posterior al consumo del alimento, y las no mediadas por IgE, en las cuales están involucrados mecanismos celulares y se caracterizan por reacciones tardías.⁷ Un mecanismo mixto también puede estar implicado hasta en 5 % de los casos.^{2,8,9}

Las pruebas cutáneas en APLV tienen un alto valor predictivo negativo que llega a 99 % y un valor predictivo positivo de 56 % en lactantes menores de un año.^{3,10,11} En cuanto a la determinación de IgE específicas séricas, estas permiten evaluar de forma objetiva y cuantitativa la sensibilización a un alérgeno y son de interés pronóstico al predecir el desarrollo de tolerancia cuando se observa un descenso en los títulos.⁵ En la paciente, la APLV mediada por IgE fue demostrada tanto por criterios clínicos como por pruebas de laboratorio.

En la APLV, la aparición de los síntomas suele coincidir con la introducción de la leche de fórmula, tras un periodo de lactancia materna en los primeros meses de vida. Los síntomas pueden aparecer incluso luego de la primera ingesta y la mayoría de las reacciones mediadas por IgE se manifiestan con síntomas cutáneos, como urticaria o angioedema; sin embargo, es importante resaltar la presencia de anafilaxia como reacción potencialmente fatal, entre 1 y 4 % de los casos.⁵ En los lactantes, la anafilaxia puede manifestarse con letargia, cianosis, hipotensión, irritabilidad, convulsiones, somnolencia, regurgitación, sin síntomas cutáneos, por lo que en ocasiones es difícil su diagnóstico.¹²

Los principales alérgenos implicados en la APLV son la caseína y las proteínas del suero: alfa-lactoalbúmina y betalactoglobulina. Esta última es una de las proteínas implicada con mayor frecuencia



Figura 1. Prueba intradérmica de alimento (leche).

en las reacciones alérgicas a la LV; se absorbe a través de la mucosa intestinal debido a que resiste la hidrólisis ácida y la acción de las proteasas, además, los procesos como la pasteurización no son suficientes para desnaturalizarla, incluso aumentan su alergenicidad.¹ En modelos de animales sensibilizados a betalactoglobulina se han observado reacciones alérgicas sistémicas más intensas y rápidas.¹⁰

La betalactoglobulina es un alérgeno que no se encuentra en la leche materna, sin embargo, puede excretarse en pequeñas cantidades tras el consumo de productos lácteos por la madre. Esto fue demostrado en un estudio realizado en Tailandia, en donde se encontró que la betalactoglobulina puede ser detectada en leche materna hasta siete días después de una dieta libre de LV en la madre. La excreción de esta proteína en leche materna puede ser suficiente para producir una sensibilización en el lactante y desencadenar reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo anafilaxia durante el primer consumo de leche de fórmula.¹³

Según la European Academy of Allergy and Clinical Immunology, la anafilaxia se define como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica grave que amenaza la vida.¹⁴ En América Latina, la alergia a alimentos en el grupo etario de uno a cuatro años es el principal desencadenante de anafilaxia y el principal alimento implicado es la LV.¹⁵ Por lo tanto, una historia clínica altamente sugestiva de anafilaxia o síntomas multisistémicos inmediatos deben llevar al médico a diagnosticarla y manejarla de forma oportuna.

El curso natural de la APLV ha sido recientemente revisado: en la alergia medida por IgE, la resolución es superior a 50 % en los niños entre los cinco y 10 años de edad.¹⁶ La mayoría de los pacientes con reacciones no IgE mediadas, como la proctocolitis por proteínas de la leche de vaca, se han resuelto entre los nueve y 12 meses de edad.¹⁷

Conclusión

Aunque la anafilaxia es una de las manifestaciones clínicas de la APLV (hasta 4 % de los casos), los lactantes ameritan un alto índice de sospecha y de

intervención inmediata. Este reporte representa un punto de interés clínico, ya que la anafilaxia puede ser la primera y última manifestación de una alergia alimentaria. Una educación adecuada a los padres acerca de la evitación estricta de leche y el entrenamiento en el uso de la adrenalina intramuscular puede traducirse en un mejor pronóstico para el paciente, al igual que un seguimiento por alergología con IgE específicas seriadas, que permitan definir el momento indicado para la introducción de productos horneados, lo cual parece estar en relación con el desarrollo de tolerancia.

Referencias

1. Adkinson N, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons FE, Lemanske R, et al. *Middleton's Allergy. Principles and Practice*. EE. UU.: Mosby; 2014.
2. Sánchez J, Restrepo MN, Mopan J, Chinchilla C, Cardona R. Alergia a la leche y al huevo: diagnóstico, manejo e implicaciones en América Latina. *Biomedica*. 2014;34(1):134-156. DOI: 10.7705/biomedica.v34i1.1677
3. Bird JA. Approach to evaluation and management of a patient with multiple food allergies. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(2):86-91. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3924
4. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-e17. DOI: 10.1542/peds.2011-0204
5. Martorell-Aragónés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al. Position document : IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):507-526. DOI: 10.1016/j.aller.2015.01.003
6. De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenplas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr*. 2012;8(1):19-24. DOI: 10.1007/s12519-012-0332-x
7. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, Anaya-Flórez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I, et al. Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). *Rev Invest Clin*. 2014;66(Suppl 2):S9-S72.
8. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016;9:35. DOI: 10.1186/s40413-016-0125-0
9. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. 2012;55(2):221-229. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
10. Villalba, M, Pómes A, editores. *Tratado de alergología clínica*. España: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica; 2007.
11. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):891-896. DOI: 10.1067/mai.2001.114708
12. Castells MC. *Anaphylaxis and hypersensitivity reactions*. EE. UU.: Humana Press; 2011.
13. Matangkasombut P, Padungpak S, Thaloengsok S, Kamchaisatian W, Sasisakulporn C, Jotikasthira W, et al. Detection of β -lactoglobulin in human breast-milk 7 days after cow milk ingestion. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(3):199-203. DOI: 10.1080/20469047.2017.1289310
14. Cardona V, Cabañes N. GALAXIA: Guía de actuación en anafilaxia. España: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica; 2009. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_556_galaxia_2016_SEAIC_compl.pdf

15. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosário NA, Arduss L, et al. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(6):331-335. DOI: 10.1016/j.aller.2011.09.008
16. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
17. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S58-S60.

Asthma of difficult control linked to pulmonary thromboembolism and bronchopulmonary aspergillosis

Asma de difícil control relacionada con tromboembolismo pulmonar y aspergilosis broncopulmonar

Liliana Guevara-Saldaña,¹ Libia Susana Díez-Zuluaga,¹ Catalina María Gómez-Henao,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

Background: Inflammation caused by chronic diseases and the constant use of systemic corticosteroids could be linked to the increased incidence of venous thromboembolic disease.

Clinical case: A 47 year-old man with severe asthma of difficult control and allergic bronchopulmonary aspergillosis who, although the treatment was optimal, continued to have recurrent exacerbations and the need for systemic corticosteroids. He had edema in his left leg. Through venous Doppler ultrasound, deep vein thrombosis was confirmed; because of the images of the pulmonary V/Q gammagram, the presence of chronic pulmonary thromboembolism was suspected. 5 mg of apixaban were prescribed every 12 hours; in less than two months, symptom control was achieved without hospitalization, systemic corticosteroids or short-acting B2 agonists. Gradual withdrawal of omalizumab was started with good tolerance.

Conclusions: The important decrease of bronchial symptoms with the blood thinner confirmed the suspicion that the exacerbations were caused by chronic pulmonary thromboembolism.

Keywords: Pulmonary thromboembolism; Asthma; Bronchopulmonary aspergillosis; Steroids

Este artículo debe citarse como: Guevara-Saldaña L, Díez-Zuluaga LS, Gómez-Henao CM, Cardona R. Asma de difícil control relacionada con tromboembolismo pulmonar y aspergilosis broncopulmonar. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):128-131

ORCID

Liliana Guevara-Saldaña, 0000-0002-9558-3952; Libia Susana Díez-Zuluaga, 0000-0002-7254-1629; Catalina María Gómez-Henao, 0000-0001-9760-9610; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

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

Correspondencia: Ricardo Cardona.
gacesiger@gmail.com

Recibido: 2018-02-08
Aceptado: 2018-06-04
DOI: 10.29262/ram.v66i1.352



Resumen

Antecedentes: La inflamación ocasionada por las enfermedades crónicas y el uso recurrente de corticosteroides sistémicos podrían asociarse con mayor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa.

Caso clínico: Hombre de 47 años con asma severa de difícil control y aspergilosis broncopulmonar alérgica, quien a pesar de óptimo tratamiento continuaba con exacerbaciones recurrentes y necesidad de corticosteroides sistémicos. Presentó edema y en pierna izquierda. Mediante ecografía Doppler venosa se confirmó trombosis venosa profunda; por las imágenes del gammagrama V/Q pulmonar se sospechó tromboembolismo pulmonar crónico. Se prescribieron 5 mg de apixaban cada 12 horas; en menos de dos meses se logró el control de los síntomas, sin necesidad de hospitalizaciones, corticosteroides sistémicos o beta2-agonistas de acción corta. Se comenzó el retiro gradual del omalizumab, con buena tolerancia.

Conclusiones: La disminución importante de los síntomas bronquiales con el anticoagulante confirmó la sospecha de que el tromboembolismo pulmonar crónico causaba las exacerbaciones.

Palabras clave: Tromboembolismo pulmonar; Asma; Aspergilosis broncopulmonar; Esteroides

Abreviaturas y siglas

ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica
EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETE, evento tromboembólico

GINA, Global Initiative for Asthma
TEP, tromboembolismo pulmonar
TVP, trombosis venosa profunda

Antecedentes

La inflamación presente en las enfermedades crónicas, como el asma severa, y el uso recurrente de corticosteroides sistémicos podrían asociarse con mayor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa. El tromboembolismo pulmonar (TEP) crónico podría ser el disparador principal de exacerbaciones recurrentes en estos pacientes y constituir un factor confusor de asma no controlada.

Caso clínico

Hombre de 47 años con antecedente de asma en la infancia que remitió en la adolescencia. Reinició síntomas bronquiales a los 40 años, con tos persistente que afectaba sus actividades diarias y el sueño, sensación de disnea y sibilancias, con episodios de exacerbaciones. Por pruebas cutáneas de IgE específica se identificó que estaba sensibilizado a *Aspergillus fumigatus*; reunía criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Los síntomas bronquiales eran de difícil control a pesar del tratamiento escalonado según las guías GINA (Global Initiative for Asthma),¹ y tratamiento de ABPA con

esteroides orales y omalizumab.² Presentaba dolor y edema en miembro inferior izquierdo.

En estos casos, los hemogramas seriados con conteo de eosinófilos por lo general son normales y ocasionalmente con eosinofilia hasta de 1640 eosinófilos/ μ L, que se resuelve con la desparasitación, IgE total con valores elevados (474 IU/mL) y en ocasiones en los límites de referencia.

Es necesario tomar en cuenta que los estudios se realizaron durante la administración de corticosteroides sistémicos, que pudieron alterar los resultados. La IgE sérica por InmunoCAP para *Aspergillus fumigatus* fue de 0.51 kU/L y la prueba cutánea para *Aspergillus fumigatus* fue positiva (erupción de 3.5 mm, figura 1). Se llevó a cabo radiografía de tórax, tomografía computarizada de alta resolución pulmonar y tomografía axial computarizada de tórax contrastada, con alteraciones transitorias e inespecíficas, principalmente durante las exacerbaciones, así como Doppler venoso de miembro inferior izquierdo, con lo que se identificó TVP crónica (antigua), parcialmente recanalizada de vena poplítea y peronea. La gammagrafía pulmonar V/Q fue su-



Figura 1. Prueba cutánea positiva para *Aspergillus fumigatus* en adulto con asma de difícil control.

gestiva de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y TEP sobreagregado crónico.

El inicio de 5 mg de apixaban cada 12 horas para el tratamiento del tromboembolismo crónico permitió el control de los síntomas de la enfermedad en un periodo menor de dos meses, sin necesidad de corticosteroides sistémicos, beta2-agonistas de acción corta u hospitalizaciones por exacerbación de síntomas, además se inició el retiro gradual del omalizumab, con buena tolerancia.

Discusión

El asma severa se define como aquella que requiere tratamiento en paso 4 o 5 de la estrategia GINA. Es necesario establecer diagnósticos diferenciales ante un paciente con asma severa que no mejora a pesar del tratamiento cuando se han modificado los factores de riesgo intervenibles.

Un diagnóstico diferencial importante en el asma severa es la ABPA, que se caracteriza por hipersensibilidad tipo I a III causada por la colonización bronquial con *Aspergillus fumigatus*, que puede afectar a los pacientes con asma. El ABPA se caracteriza por exacerbaciones del asma, empeoramiento de la función pulmonar, infiltrados pulmonares transitorios, eosinofilia pulmonar y en sangre periférica, niveles de IgE total elevada, pruebas cutáneas positivas para *Aspergillus* y elevación de anticuerpos IgE, IgG o específicos para el *Aspergillus fumigatus*. Con frecuencia es necesario el uso de corticosteroides sistémicos a altas dosis, antifúngicos y omalizumab, ya que los pacientes no responden clínicamente al

tratamiento convencional del asma. Estas medidas fueron adoptadas en el paciente descrito, sin mejoría óptima de su condición clínica.

El tromboembolismo pulmonar es un bloqueo de la arteria pulmonar principal o de una de sus ramas por un coágulo que emboliza procedente generalmente de los miembros inferiores; la trombosis de la arteria pulmonar y los infartos pulmonares constituyen el TEP, con altas tasas de morbilidad y que puede ser potencialmente fatal. Aunque los factores de riesgo para TEP están bien descritos, se puede presentar sin un factor precipitante claro.

Existen estudios que han demostrado que las enfermedades inflamatorias crónicas están conectadas con la vía de la coagulación y aumentan el riesgo de enfermedades tromboembólicas, muchos estudios indican prevalencia elevada de TEP en pacientes con EPOC, otros tantos han demostrado concentraciones elevadas de trombina en el esputo de pacientes con asma y que esta se asocia con factores protrombóticos y disfunción endotelial con el desarrollo de aterotrombosis y tromboembolismo pulmonar.

Las enfermedades inflamatorias crónicas como la diabetes, EPOC, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras,^{3,4} se han asociado con activación del sistema de la coagulación y un aumento en el riesgo de evento tromboembólico (ETE), principalmente durante la actividad de la enfermedad.⁵ El asma se ha asociado con un estado de actividad procoagulante y antifibrinolítica en la vía aérea,⁶ sin embargo si esto se traduce en un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica aún es controversial.⁵ Se cree que el asma, particularmente la severa y resistente, predispone a mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas.⁷

Las concentraciones de trombina se han encontrado elevadas en el esputo y el lavado broncoalveolar de los pacientes con asma, lo que sustenta la existencia de activación local del sistema de la coagulación en estos pacientes.⁸ Además de la hemostasis, la trombina puede influir en la inflamación y el remodelamiento.⁹ La vía aérea representa un compartimento corporal donde la coagulación puede ser iniciada de forma local. Algunas investigaciones han indicado que la disfunción del endotelio vascular resulta de la activación reducida de óxido nítrico endotelial en los pacientes asmáticos.¹⁰

Los mecanismos por los cuales el asma severa puede predisponer a tromboembolismo pulmonar

son complejos. Primero, existe evidencia de que la inflamación altera el balance entre la actividad procoagulante y fibrinolítica y que la inflamación y la coagulación se estimulan una a la otra,^{5,6} así como que la activación de la cascada extrínseca de la coagulación en la vía aérea del paciente asmático involucra tanto el plasma como los factores derivados localmente.^{6,11} Segundo, la inactividad física de los pacientes con asma severa puede ser un desenca-

denante de ETE.⁵ Tercero, los pacientes con asma severa continuamente usan altas dosis de corticosteroides orales durante las exacerbaciones, cuyo uso puede ser crónico para obtener el control de los síntomas; los corticosteroides inducen hipercoagulabilidad.^{5,7} Diversos estudios han mostrado que el asma severa y el uso de corticosteroides orales son factores de riesgo independientes de tromboembolismo pulmonar.¹²

Referencias

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Suiza: Global Initiative for Asthma; 2017.
2. Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):11-14. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1232620
3. Saibeni S, Saladino V, Chantarangkul V, Villa F, Bruno S, Vecchi M, et al. Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases. *Thromb Res.* 2010;125(3):278-282. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.10.012
4. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, Najjar R, Stein PD. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):134-138.
5. Majoor CJ, Kamphuisen PW, Zwinderman AH, Ten Brinke A, Amelink M, Rijssenbeek-Nouwens L, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in asthma. *Eur Respir J.* 2013;42(3):655-661. DOI: 10.1183/09031936.00150312
6. De Boer JD, Majoor CJ, van't Veer C, Bel EH, Van Der Poll T. Asthma and coagulation. *Blood.* 2012;119(14):3236-3244. DOI: 10.1182/blood-2011-11-391532
7. Sneeboer MMS, Majoor CJ, De Kievit A, Meijers JCM, Van der-Poll T, Kamphuisen PW, et al. Prothrombotic state in patients with severe and prednisolone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1727-1732. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.038
8. Chung WS, Lin CL, Ho FM, Li RY, Sung FC, Kao CH, et al. Asthma increases pulmonary thromboembolism risk: a nationwide population cohort study. *Eur Respir J.* 2014;43(3):801-807. DOI: 10.1183/09031936.00043313
9. Schouten M, van de Pol MA, Levi M, van der Poll T, van der Zee JS. Early activation of coagulation after allergen challenge in patients with allergic asthma. *J Thromb Haemost.* 2009;7(9):1592-1594. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03523.x
10. Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(11):1344-1351. DOI: 10.1164/rccm.201001-0038PP
11. Brims FJ, Chauhan AJ, Higgins B, Shute JK. Coagulation factors in the airways in moderate and severe asthma and the effect of inhaled steroids. *Thorax.* 2009;64(12):1037-1043. DOI: 10.1136/thx.2009.114439
12. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VE, Büller HR, Dekkers OM, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2483-2493. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04034.x

Pericarditis and pericardial effusion as the first presentation of systemic lupus erythematosus. Case report

Pericarditis y derrame pericárdico como presentación inicial de lupus eritematoso sistémico. Reporte de caso

Vilma Gerardo-Morales,¹ Eduardo Llausás-Magaña,² Angel Rito León-Ramírez,² Juan Manuel Carreón-Guerrero,² José Quibrera,³ Giordano Pérez-Gaxiola,⁴ Miguel García-Domínguez⁵

Abstract

Background: Acute pericarditis is rare in children; it can evolve to effusion or even cardiac tamponade. The main infectious agents are viruses and bacteria. The pharmacological treatment includes NSAIDs; just a few patients need pericardiocentesis.

Clinical case: A school-age patient was hospitalized because of chest pain; she was diagnosed with acute pericarditis and pericardial effusion, without any other symptoms. The disease pattern then evolved to dry cough, crushing epigastric abdominal pain, vomiting and fever. Due to a poor response to the initial treatment, immunological studies were requested. She tested positive to antinuclear antibodies (ANA), anti-double stranded DNA, direct Coombs and anticardiolipin antibodies; hypocomplementemia with lymphopenia was detected too, which is an indicative of systematic lupus erythematosus.

Conclusions: The torpid evolution or recurrence of pericarditis must direct toward excluding neoplastic or autoimmune bodies. Cardiovascular manifestations rarely appear initially in patients with Systemic Lupus Erythematosus.

Keywords: Pericarditis; Pericardial effusion; Systemic lupus erythematosus; Pediatrics

Este artículo debe citarse como: Gerardo-Morales V, Llausás-Magaña E, León-Ramírez AR, Carreón-Guerrero JM, Quibrera-Matienzo JA, Pérez-Gaxiola G, García-Domínguez M. Pericarditis y derrame pericárdico como presentación inicial de lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso. Rev Alerg Mex 2019;66(4):132-139

ORCID

Vilma Gerardo-Morales, 0000-0001-6857-6530; Eduardo Llausás-Magaña, 0000-0003-4778-2022; Angel Rito León-Ramírez, 0000-0002-7283-6056; Juan Manuel Carreón-Guerrero, 0000-0003-3821-2247; José Quibrera, 0000-0002-7075-9245; Giordano Pérez-Gaxiola, 0000-0002-3770-5974; Miguel García-Domínguez, 0000-0002-2915-0489

¹Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Pediatría Médica, Culiacán, Sinaloa, México

²Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Infectología, Culiacán, Sinaloa, México

³Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Cardiología, Culiacán, Sinaloa, México

⁴Hospital Pediátrico de Sinaloa, Cochrane México, Culiacán, Sinaloa, México

⁵Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Inmunología y Alergia, Culiacán, Sinaloa, México

Correspondencia: Vilma Gerardo-Morales.
vymor90@gmail.com

Recibido: 2018-08-01

Aceptado: 2018-11-28

DOI: 10.29262/ram.v66i1.528



Resumen

Antecedentes: La pericarditis aguda es poco frecuente en los niños; puede evolucionar a derrame o taponamiento cardiaco. Los principales agentes infecciosos son virus y bacterias. El tratamiento farmacológico es con antiinflamatorios no esteroideos; pocos pacientes requieren pericardiocentesis.

Caso clínico: Paciente escolar hospitalizada por dolor torácico en zona precordial, quien fue diagnosticada con pericarditis aguda y derrame pericárdico, sin otra sintomatología clínica. El cuadro progresó a tos seca, dolor abdominal epigástrico opresivo, vómitos gastroalimentarios y fiebre. Por mala respuesta al tratamiento inicial se solicitaron estudios inmunológicos. Se encontró positividad a los autoanticuerpos antinucleares, anti-ADN de doble cadena, Coombs directo y anticardiolipinas; también se encontró hipocomplementemia con linfopenia, indicativos de lupus eritematoso sistémico.

Conclusiones: La evolución tórpida o recurrencia de la pericarditis debe orientar a descartar entidades neoplásicas o autoinmunes. Las manifestaciones cardiovasculares se presentan de forma inicial en pocos pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave: Pericarditis; Derrame pericárdico; Lupus eritematoso sistémico; Pediatría

Abreviaturas y siglas

ACR, American College of Rheumatology
ANA, autoanticuerpos antinucleares
AINE, antiinflamatorio no esteroideo

LES, lupus eritematoso sistémico
SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Antecedentes

La pericarditis aguda representa 0.1 % de los casos de todos los ingresos hospitalarios y 5 % de las consultas por dolor torácico en los servicios de urgencias pediátricas.¹ Las causas idiopáticas, infecciosas y musculoesqueléticas suelen ser las más frecuentes y generalmente son de carácter benigno y autolimitado cuando se comparan con las secundarias a radioterapia, pericardiotomía quirúrgica y neoplásica.² Los principales agentes infecciosos son los virus (*Echovirus*, *Coxsackie*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, adenovirus, parvovirus B19) y bacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*).^{3,4}

La serositis por pericarditis con derrame pericárdico suele ser infrecuente en las enfermedades autoinmunes. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las principales patologías en la que aparece y forma parte de los criterios diagnósticos. Se presenta en 28 % de pacientes con LES y un porcentaje puede evolucionar a taponamiento cardiaco.⁵

Caso clínico

Niña de siete años de edad, previamente sana, en quien se inició súbitamente un cuadro de tres semanas de evolución con dolor torácico en zona precordial, de intensidad 8/10 en escala análoga visual del dolor, de tipo opresivo acompañado de disnea de medianos y grandes esfuerzos sin eventos desencadenantes, con mejoría a la sedestación.

Dos días después, el cuadro progresó a tos seca, dolor abdominal epigástrico opresivo, vómitos gastroalimentarios y fiebre. Fue tratada con antipirético y amoxicilina (50 mg/kg/día), sin mejoría, por lo que se añadió antiespasmódicos. Por empeoramiento del dolor precordial se realizó radiografía de tórax que evidenció cardiomegalia (figura 1) y por ecocardiograma se identificó derrame pericárdico.

La paciente fue ingresada al Departamento de Urgencias del Hospital Pediátrico de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México, con disnea de medianos esfuerzos en posición sedente, discreta plétora yugular, sin cianosis ni pulso venoso; a la auscultación se percibió frote pericárdico. En una nueva radiografía

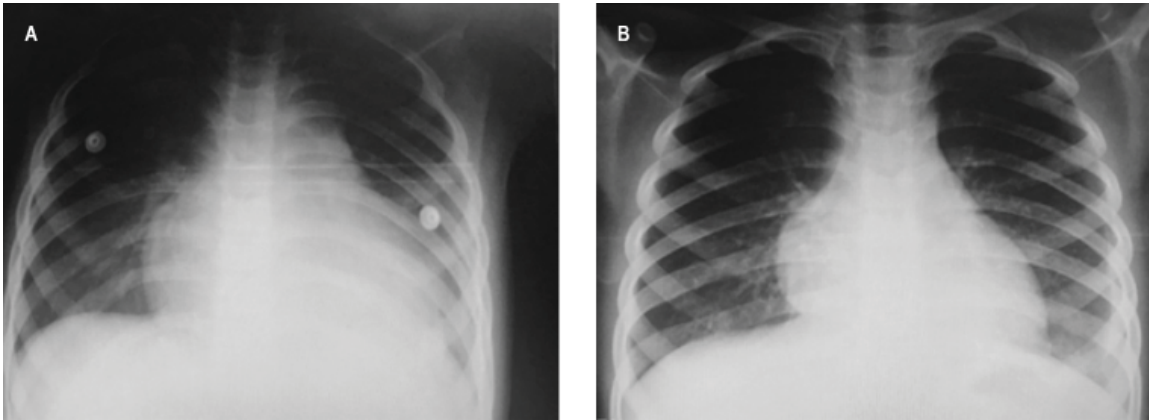


Figura 1. A) Radiografía anteroposterior de tórax al ingreso hospitalario. Se observa cardiomegalia y borramiento de ángulos cardiofrénicos. B) Control radiográfico anteroposterior de tórax después de la pericardiocentesis.

de tórax se detectó cardiomegalia (índice cardiorá-cico de 0.65). El electrocardiograma demostró elevación difusa de segmento ST, por ecocardiograma (figura 2) se encontró derrame pericárdico (aproximadamente 200 mL). Se realizó pericardiocentesis y se extrajeron 140 mL de líquido de aspecto citrino, con características de trasudado (cuadro 1). Se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico (3 mg/kg/día) y antibióticos (cefotaxima y vancomicina) por sospecha de etiología infecciosa.

A las 48 horas de iniciado el tratamiento se realizó una nueva ecocardiografía, en la que se registró incremento del volumen de líquido pericárdico

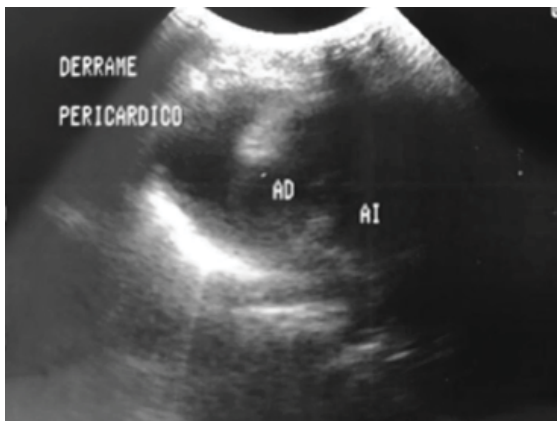


Figura 2. Ecocardiograma diagnóstico en el que se aprecia derrame pericárdico.

(aproximadamente 80 mL). Se continuó el manejo mencionado y se inició prednisona (2 mg/kg/día), con evolución tórpida. Por falta de evidencia de etiología infecciosa, sin presencia de fiebre y por persistencia de reactantes de fase aguda elevados (proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular), se solicitó ampliar estudios para un abordaje inmunológico. Se encontraron positivos los autoanticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN de doble cadena, Coombs directo y anticardiolipinas. También se encontró hipocomplementemia con linfopenia. Se determinó que la paciente cumplió los criterios Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 para lupus eritematoso sistémico.

Al esquema inmunosupresor se agregó azatioprina (2.5 mg/kg/día), con lo disminuyó el derrame. Por la evolución favorable, la paciente fue egresada con esquema de reducción de esteroide y azatioprina. Un mes después, durante su seguimiento acudió a valoración donde se observó artritis de rodilla derecha y de falanges de mano derecha, que concordaron con LES. La paciente requirió nuevo esquema con esteroide e inmunosupresor para control de los síntomas (figura 3).

Discusión

La pericarditis aguda es una entidad clínica que puede evolucionar a derrame pericárdico cuando el líquido pericárdico supera los 50 mL¹ o incluso a taponamiento

Cuadro 1. Características clínicas y de laboratorio del paciente y criterios de lupus eritematoso sistémico			
Características	ACR 1997	SLICC 2012	Paciente
Clínicas	1. Eritema malar	1. Lupus cutáneo agudo. Incluye eritema malar, fotosensibilidad	—
	2. Erupción discoide	2. Lupus cutáneo crónico. Incluye lupus discoide	—
	3. Fotosensibilidad	3. Alopecia no cicatricial	—
	4. Úlceras orales/nasales	4. Úlceras orales/nasales	—
	5. Artritis	5. Sinovitis. Incluye artritis	Flogosis de rodilla izquierda y falanges proximales de mano derecha
	6. Serositis Incluye pleuritis/pericarditis	6. Serositis. Incluye pleuritis/ pericarditis	Pericarditis y derrame pericárdico (200 mL)
	7. Renal Proteinuria > 0.5 g/día Cilindros hemáticos	7. Renal Proteinuria > 0.5 g/día Cilindros hemáticos	—
	8. Neurológico: Crisis convulsivas Psicosis	8. Neurológico. Incluye crisis convulsivas y psicosis	—
		9. Anemia hemolítica	—
		10. Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica	Coombs directo títulos 1:8
De laboratorio	9. Hematológico Incluye: anemia, linfopenia < 1500/mm ³ o trombocitopenia < 100 000/mm ³	11. Leucopenia < 4000/mm ³ (linfopenia < 1000/mm ³)	Determinaciones con linfocitos de 1100 y 900/mm ³
		12. Trombocitopenia (< 100 000/mm ³)	—
	10. ANA	13. ANA	Títulos 1:640 Patrón moteado grueso+++
		14. Anti-ADN de doble cadena	Títulos 1:320
		15. Anti-Smith	—
	11. Inmunológico: Anti-ADN de doble cadena Anti-Smith Antifosfolipidos (anticoagulante lúpico o reagina plasmática)	16. Antifosfolipidos Anticoagulante lúpico/reagina plasmática Anticardiolipinas Anti-β2gp I	Anticardiolipina IgM > 20 (50)
		17. Complemento bajo C3, C4 o CH50	C3: 77 mg/dL (80-170)

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Misceláneos
y estudios de
gabinete

Hemogloblina 9.2 g/dL, volumen corpuscular medio 70.7 fl, hemoglobina corpuscular media 21.9 g/dL, leucocitos 8,590/mm³, neutrófilos 6,528/mm³ (76 %), linfocitos 1100/mm³ (22 %), plaquetas 538 000/mm³. Proteína C reactiva 31.5 mg/dL, velocidad de sedimentación glomerular 40 mm/hora.

IgG 1843.7 mg/dL (572–1474), IgM 297.9 mg/dL (31-206), IgA 380.8 mg/dL (41-297), IgE 352.6 UI/L.

Componente 3 del complemento 77.1 mg/dL (80-170), Componente 4 del complemento 16 mg/dL (15-45), factor reumatoide 240 UI/mL, anticardiolipina IgG 4.1, IgM 50 (< 20), anti-β2gp I, IgG 0.90, IgM 0.12, anticoagulante lúpico negativo, anti-ADN de doble cadena 1:320, ANA 1:640 moteado grueso, Coombs directo positivo 1:8.

Bilirrubina total 0.12 mg/dL, bilirrubina directa 0.07 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.06 mg/dL, deshidrogenasa láctica 404 UI/L, fosfatasa alcalina 94 UI/L, aspartato aminotransferasa 19 UI/L, alanina aminotransferasa 9 UI/L. Examen general de orina normal.

Hemocultivo, urocultivo y coprocultivo negativos, reacciones febriles negativas. Líquido pericárdico amarillo, aspecto turbio, sin película, densidad 1.020, pH 8.0, leucocitos 1748/mm³, leucocitos polimorfonucleares 86 %, células mononucleares 14 %, eritrocitos 3000/mm³, frotis de Gram y BAAR negativos, glucosa 51 mg/dL, proteínas 5.9 mg/dL, deshidrogenasa láctica 2249 UI/L.

ACR = American College of Rheumatology, SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics, ANA = autoanticuerpos antinucleares

cardiaco si el derrame se instaura rápidamente, manifestado por la tríada de Beck (hipotensión, distensión de venas del cuello y ruidos cardíacos distantes).⁶ El diagnóstico es clínico y eléctrico, basado en al menos dos de cuatro criterios: dolor torácico, frote pericárdico, anomalías electrocardiográficas com-

patibles (elevación difusa del segmento ST con o sin onda T de corta duración, desnivel del segmento PR) o derrame pericárdico en ecocardiograma.^{1,7,8} En países de bajos ingresos, donde entidades infecciosas como el virus de la inmunodeficiencia humana o la tuberculosis son endémicas (por ejemplo, en poblaciones de la India y África), la principal causa de pericarditis es infecciosa.^{8,9} En países de altos ingresos, la causa suele ser benigna y son más frecuentes las formas idiopáticas e infecciosas.¹

El tratamiento farmacológico de primera línea en la pericarditis aguda son los antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, indometacina o ibuprofeno) durante dos o tres semanas.^{1,3} Se ha reportado eficacia de la colchicina en la prevención de recurrencias, sin embargo, existen pocos estudios y la evidencia para su recomendación es escasa y contradictoria en niños.^{6,10} El uso de corticosteroides se recomienda en casos resistentes o recurrentes, en pericarditis urémica o enfermedades del tejido conectivo ha demostrado ser útil.¹ Existen otras alternativas de tratamiento en casos con recurrencia, como la pericardiectomía, agentes inmunosupresores (enfer-



Figura 3. Flogosis de falanges proximales de mano derecha

medades del tejido conectivo) y anticuerpos monoclonales anti-IL1 (anakinra).^{3,11}

La mala respuesta al tratamiento y la recurrencia obligan a descartar entidades neoplásicas, autoinmunes, incluso entidades reconocidas recientemente como síndromes autoinflamatorios,¹² en los que predominan la fiebre y los síntomas musculoesqueléticos.

La prevalencia de LES en la edad pediátrica es de 20 %, ^{5,13} con predominio en el sexo femenino de 3:1 a 9:1⁵ y con una gran diversidad de manifestaciones clínicas. En este grupo etario suele tener un inicio de mayor gravedad.¹⁴ Los principales síntomas son hematológicos (44 a 72 %), mucocutáneos (60 a 85 %), musculoesqueléticos (64 a 68 %) y renales (50 a 51 %).^{5,15} Las manifestaciones cardiovasculares como síntoma inicial solo se presentan en 28 %, la pericarditis en 7.7 a 40 %, ¹⁶ mientras que el taponamiento cardíaco solo en 1 %.^{17,18}

En el cuadro 1 se comparan los criterios diagnósticos para LES descritos por el American College of Rheumatology (ACR) en 1997 y por el SLICC en 2012, con mención de los criterios que se observaron en la paciente a su diagnóstico y durante el curso de su enfermedad. Existen pocos reportes de niños en los que la pericarditis fue el síntoma inicial de LES. Al realizar una búsqueda bibliográfica, encontramos cinco casos que cumplieron criterios para LES entre la primera semana y hasta 12 meses durante su seguimiento (cuadro 2); cuatro fueron mujeres, cuatro requirieron pericardiocentesis como parte del tratamiento, cuatro tuvieron positividad a ANA, cuatro presentaron anti-ADN de doble cadena, tres hipocomplementemia, dos alteraciones mucocutáneas, dos poliartralgia y uno afectación renal.

Al realizar un abordaje en un paciente como el caso referido y tomando en cuenta la respuesta par-

Cuadro 2. Reportes de casos en los que los síntomas cardíacos fueron la manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico

Caso	Edad al diagnóstico (años)	Sexo	Síntoma cardíaco	Tiempo desde la sintomatología cardíaca al diagnóstico de LES	Criterios cumplidos	Tratamiento inicial de la pericarditis	Pericardiocentesis	Tratamiento de LES	Autor
1	10	F	Dolor torácico	1 día	Serositis, poliartritis, ANA, anti-ADN, complemento bajo	Pericardiocentesis	Sí	Esteroides	Maharaj <i>et al.</i> , 2015
2	11	F	Dolor torácico	12 meses	Serositis, rash malar, poliartritis, antifosfolípidos, linfopenia	AINE, corticoides	No	AINE, esteroide, azatioprina	Elusyan, <i>et al.</i> , 2011
3	11	F	Disnea	2 días	Serositis, ANA, anti-ADN, complemento bajo	Pericardiocentesis	Sí	Esteroide	Sharda, 2014
4	14	F	Disnea	7 días	Serositis, afección renal, ANA, anti-DNA. Complemento bajo	Pericardiocentesis	Sí	Esteroides	Tember <i>et al.</i> , 1993
5	17	M	Disnea	6 meses	Serositis, poliartritis, rash malar, ANA, anti-ADN, anti-Smith	Pericardiotomía	No	Esteroides	Jacobs <i>et al.</i> , 1978

LES = lupus eritematoso sistémico, F = femenino, M = masculino, ANA = autoanticuerpos antinucleares, AINE = antiinflamatorio no esteroideo

cial al primer tratamiento establecido, se requiere descartar entidades infecciosas y neoplásicas.^{17,19}

El ACR y el SLICC establecen para el diagnóstico de LES positividad por lo menos cuatro de 11 o cuatro de 17 criterios, respectivamente. Específicamente SLICC 2012 menciona que se debe contar al menos con un criterio clínico y uno inmunológico, o con una biopsia compatible con nefritis y autoanticuerpos positivos (ANA o anti-ADN).^{18,19,20,21,22}

En el caso presentado se demostró positividad para autoinmunidad con cuatro criterios ACR y siete SLICC de forma inicial y durante el seguimiento emergió un segundo criterio clínico (cua-

dro 1). Se administró tratamiento inmunosupresor para evitar episodios de recurrencia y complicaciones por falla orgánica que conllevan elevada morbimortalidad.^{1,17,18}

Conclusión

El caso presentado ilustra una presentación atípica de LES. Debido a que el LES de inicio en la edad pediátrica puede tener mayor riesgo de afección permanente a órganos blanco, es importante considerar este diagnóstico para iniciar un tratamiento inmediato y establecer un manejo a largo plazo acorde con el paciente.

Referencias

1. Palanca-Arias D, Corella-Aznar EG, Ayerza-Casas A, Ayerza-Casas A, Fernández-Gómez A, López-Ramón M, et al. Pericarditis aguda complicada con derrame pericárdico. Caso clínico pediátrico. Arch Argent Pediatr. 2017;115(4):e237-e242. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n4a24.pdf>
2. Faustino M, Carmo-Mendes I, Anjos R. Constrictive pericarditis: a challenging diagnosis in paediatrics. Hindawi. 2015;2015:402740. DOI: 10.1155/2015/402740
3. Rigante D, Napodano S, Lucherini OM, Magnotti F, Muscari I, Guerrini S, et al. Idiopathic recurrent acute pericarditis: a cross talk between autoimmunity and autoinflammation. J Genet Syndr Gene Ther. 2013;S3:003. DOI: 10.4172/2157-7412.S3-003
4. Roodpeyma S, Sadeghian N. Acute pericarditis in childhood: a 10-year experience. Pediatr Cardiol. 2000;21:363-367. DOI: 10.1007/s002460010081
5. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(9):907-910. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1195685
6. Alabed S, Pérez-Gaxiola G, Burls A. Colchicine for children with pericarditis: systematic review of clinical studies. Arch Dis Child. 2016;101(10):953-956. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310287
7. Raatikka M, Pelkonen PM, Karjalainen J, Jokinen EV. Recurrent pericarditis in children and adolescents. Report of 15 Cases. JACC. 2003;42(4):759-764.
8. Azagoh-Kouadio R, Enoh JS, Yao-Atteby J, Guei-Couitchéré L, Cisse L, N'da Kouakou-N'goran Y, et al. Etiological and evolutionary profile of the child's pericarditis in tropical environments. Open J Pediatr. 2017;7(3):164-177. DOI: 10.4236/ojped.2017.73020
9. Bagri NK, Yadav DK, Agarwal S, Aier T, Gupta V. Pericardial effusion in children: experience from tertiary care center in northern India. Indian Pediatr. 2014;51(15):211-213. Disponible en: <https://www.indianpediatrics.net/mar2014/211.pdf>
10. Shakti D, Hehn R, Gauvreau K, Sundel RP, Newburger JW. Idiopathic pericarditis and pericardial effusion in children: contemporary epidemiology and management. J Am Heart Assoc. 2014;3:1-19. DOI: 10.1161/JAHA.114.001483
11. Picco P, Brisca G, Traverso F, Loy A, Gattorno M, Martini A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta. receptor antagonist (anakinra). An unrecognized autoinflammatory disease? Arthritis Rheum. 2009;60(1):e264-e268. DOI: 10.1002/art.24174
12. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018;38(1):129-143. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8

13. Blancas L, Guevara M, Espinosa F. Lupus eritematoso sistémico en niños, una revisión de la supervivencia. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2009;18(1):6-9. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2009/al091b.pdf>
14. Bakr A. Epidemiology treatment and outcome of childhood systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(8):1081-1086. DOI: 10.1007/s00467-005-1900-2
15. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Leblanc T, Loirat C, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr.* 2005;146(5):648-653. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.12.045
16. Elusiyan JBE, Olowu WA. Pericarditis as initial clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in a girl. *South African J Child Health.* 2011;5(4). Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/sajchh/article/view/73432/62347>
17. Sharda N. Cardiac tamponade as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus in a child. *Cardiol Young.* 2014;24(1):172-174. DOI: 10.1017/S1047951112001916
18. Aiuto LT, Stambouly JJ, Boxer RA. Cardiac taponade in an adolescent female: an unusual manifestation of systemic lupus erithematosus. *Clin Pediatr (Phila).* 1993;32(9):566-567. DOI: 10.1177/000992289303200914
19. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr North Am.* 2012;59(2):345-364. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.03.007
20. Maharaj SS, Chang SM. Cardiac tamponade as the initial presentation of systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:9. DOI: 10.1186/s12969-015-0005-0
21. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. DOI: 10.1002/art.34473
22. Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;31(2):245-254. DOI: 10.1016/j.rdc.2005.01.009

MASK (Mobile Airways Sentinel Network). ARIA's comprehensive solution for mobile app for the multimorbidity of allergic rhinitis and asthma

MASK (Mobile Airways Sentinel Network). La solución integral de ARIA por app móvil para la multimorbilidad de rinitis alérgica y asma

Désirée Larenas-Linnemann,¹ Joaquim Mullol,² Juan Carlos Ivancevich,³ Josep M. Antó,⁴ Victoria Cardona,⁵ Toni Dedeu,⁶ Mónica Rodríguez-González,⁷ Yunuen Huerta,⁸ Hugo Neffen,⁹ José Miguel Fuentes-Pérez,⁸ Eréndira Rodríguez-Zagal,⁸ Antonio Valero,² Mario Zernotti,¹⁰ Joan Bartra,² Isam Alobid,¹¹ José Antonio Castillo-Vizueté,¹² Teresa Dordal,¹³ Rafael Hijano,¹⁴ César Picado,² Joaquín Sastre,¹⁵ Ariel Eduardo Blua,¹⁶ Edgardo Jares,¹⁷ Alberto Jorge Lavrut,¹⁸ Jorge Máspero,¹⁹ Martín Bedolla-Barajas,²⁰ María Burguete,²¹ María del Carmen Costa,⁸ Margarita Domínguez-Silva,⁸ Jesús Guillermo Espinoza-Contreras,²² José Luis Gálvez-Romero,²³ Cecilia Yvonne García-Cobas,²⁴ María de la Luz Hortensia García-Cruz,⁸ Luiana Hernández-Velázquez,²⁵ Jorge Luna-Pech,²⁶ Juan José Matta,²⁷ María Dolores Mogica-Martínez,⁸ Daniela Rivero-Yeverino,²⁸ Lucy Tania Ruiz-Segura,⁸ Blanca Del Río-Navarro,²⁹ Javier Gómez,³⁰ Alejandra Macías-Weinmann,³¹ Ruth Murray,³² Gabrielle Onorato,³³ Daniel Laune,³⁴ Anna Bedbrook,³³ Jean Bousquet³⁵

Abstract

The vast majority of patients with allergic rhinitis (AR) do not receive the proper management which is recommended by the guidelines, but they frequently self-medicate. MASK (Mobile Airways Sentinel Network) is an integral part of a project that is supported by the European Union against chronic diseases and focused on active and healthy aging. MASK represents the third phase of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), in which, by using a mobile application in a smart device, the objective is to guide the patient in the control of his/her multi-morbidity, AR and/or allergic conjunctivitis (AC) and/or asthma. The mobile app Allergy Diary by MACVIA-ARIA is free and it is available for both Android and iOS platforms. After it is downloaded to the patient's cell phone, it first requests some information about the patient's profile, allergic pathologies and medication; afterwards, through a visual analog scale, the patient is invited to determine the degree of affection in the nose, eyes, and bronchi, and its influence on their productivity at work / school. After analyzing the data generated by filling the Allergy Diary, it became clear there is a new clinical entity: allergic rhinitis+ allergic conjunctivitis +asthma, with greater effect; in addition to a high level of self-medication: in general, the patient takes medication on days when symptoms are present. The app has already been deployed in 23 countries, including several Spanish-speaking countries.

Keywords: Mobil App; m-Health; Asthma; Allergic rhinitis; Allergic conjunctivitis; MASK-AIR; ARIA

Este artículo debe citarse como: Larenas-Linnemann D, Mullol J, Ivancevich JC, Antó JM, Cardona V, Dedeu T, et al. MASK (Mobile Airways Sentinel Network). La solución integral de ARIA por app móvil para la multimorbilidad de rinitis alérgica y asma. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):140-146



Resumen

La mayoría de los pacientes con rinitis alérgica no recibe el manejo idóneo, sino que se automedica. MASK (Mobile Airways Sentinel Network) forma parte integral de un proyecto apoyado por la Unión Europea contra las enfermedades crónicas y enfocado al envejecimiento activo y saludable. Constituye la tercera fase de ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), en la cual mediante una aplicación móvil en un dispositivo inteligente se intenta guiar al paciente en el control de su multimorbilidad, rinitis o conjuntivitis alérgicas o asma. La aplicación Diario de Alergia por MACVIA-ARIA es gratuita y está disponible para Android e iOS. Al descargarla al celular del paciente, a este se le piden datos de su perfil, patologías alérgicas y medicación; posteriormente, mediante una escala visual analógica se le invita a determinar el grado de afectación en nariz, ojos y bronquios y su influencia sobre su productividad laboral/escolar. Con los datos del Diario de Alergia se observa que existe un nuevo patrón de presentación: rinitis alérgica + conjuntivitis alérgica + asma, con mayor afectación, así como un alto nivel de automedicación: en general, el paciente toma medicación cuando presenta síntomas. La app se ha desplegado en 23 países, incluyendo varios países hispanohablantes.

Palabras clave: App móvil; m-Salud; Asma; Rinitis alérgica; Conjuntivitis alérgica; MASK-ARIA; ARIA

ORCID

Désirée Larenas-Linnemann, 0000-0002-5713-5331; Joaquim Mullol, 0000-0003-3463-5007; Juan Carlos Ivancevich, 0000-0001-8713-6258; Josep M. Antó, 0000-0002-4736-8529; Victoria Cardona, 0000-0003-2197-9767; Toni Dedeu, 0000-0003-2568-849X; Mónica Rodríguez-González, 0000-0002-9149-1137; Yunuen Huerta, 0000-0002-8836-1585; Hugo Neffen, 0000-0002-7362-6405; José Miguel Fuentes-Pérez, 0000-0002-5378-3956; Eréndira Rodríguez-Zagal, 0000-0002-6171-1071; Antonio Valero, 0000-0002-5543-0345; Mario Zernotti, 0000-0003-4288-2809; Joan Bartra, 0000-0001-7767-4730; Isam Alobid, 0000-0001-7204-5599; José Antonio Castillo-Vizuet, 0000-0002-5712-7534; Teresa Dordal, 0000-0003-1694-5685; Rafael Hijano, 0000-0001-6787-5440; César Picado, 0000-0001-7400-4993; Joaquín Sastre, 0000-0003-4689-6837; Ariel Eduardo Blua, 0000-0002-8344-4576; Edgardo Jares, 0000-0001-9411-0582; Alberto Jorge Lavrut, 0000-0001-7116-7295; Jorge Máspero, 0000-0001-9750-2346; Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582; María Burguete, 0000-0002-9958-4231; María del Carmen-Costa, 0000-0001-9335-5094; Margarita Domínguez-Silva, 0000-0001-6921-4072; Jesús Guillermo Espinoza-Contreras, 0000-0003-3137-5123; José Luis Gálvez-Romero, 0000-0002-6560-3596; Cecilia Yvonne García-Cobas, 0000-0002-7832-7463; María de la Luz Hortensia-García-Cruz, 0000-0002-5656-5196; Luiana Hernández-Velázquez, 0000-0002-3898-897X; Jorge Luna-Pech, 0000-0001-6278-964X; Juan José Matta, 0000-0002-0897-2790; María Dolores Mogica-Martínez, 0000-0002-6305-0174; Daniela Rivero-Yeverino, 0000-0002-7586-2276; Lucy Tania Ruiz-Segura, 0000-0003-0307-2766; Blanca Del Río-Navarro, 0000-0001-6441-8869; Javier Gómez, 0000-0001-9595-2335; Alejandra Macías-Weinmann, 0000-0003-4007-2255; Ruth Murray, 0000-0002-2821-978X; Gabrielle Onorato, 0000-0002-7867-5345; Daniel Laune, 0000-0002-8162-9948; Anna Bedbrook, 0000-0001-9226-7762; Jean Bousquet, 0000-0002-4061-4766

¹Médica Sur, Centro de Excelencia en Asma y alergia, Ciudad de México, México

²Universidad de Barcelona, Barcelona, España

³Clínica Santa Isabel, Servicio de Alergia e Inmunología, Buenos Aires, Argentina

⁴Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

⁵Hospital Vall d'Hebron, Servicio de Alergología, Barcelona, España

⁶European Regional and Local Health Association, Bruselas, Bélgica

⁷Hospital Español, Servicio de Alergia, Ciudad de México, México

⁸Práctica privada, Ciudad de México, México

⁹Center of Allergy, Immunology and Respiratory Diseases, Santa Fe, Argentina

¹⁰Universidad Católica de Córdoba, Catedra de Otorrinolaringología, Córdoba, Argentina

¹¹Hospital de La Fe, Valencia, España

¹²Hospital Universitari Quirón Dexeus, Barcelona, España

¹³Hospital Municipal Badalona, Barcelona, España

¹⁴Hospital del Mar, Barcelona, España

¹⁵Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

¹⁶Hospital Privado Universitario de Córdoba, Unidad de Enfermedades Respiratorias, Córdoba, Argentina

¹⁷Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología, Buenos Aires, Argentina

¹⁸Hospital General de Niños Pedro de Elizalde-Casa Cuna, Buenos Aires, Argentina

¹⁹Fundación Cidea, Buenos Aires, Argentina

²⁰Universidad de Guadalajara, Hospital Civil de Guadalajara
Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México

²¹Centro Médico Zambrano, San Pedro Garza García, Nuevo León, Monterrey, México

²²Práctica privada, Aguascalientes, Aguascalientes, México

²³Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Servicio de Alergología e Inmunología, Puebla, Puebla, México

²⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Guadalajara Jalisco, México

²⁵Universidad Autónoma de Baja California, Ensenada, Baja California, México

²⁶Universidad de Guadalajara, Departamento de Disciplinas Filosóficas, Metodológicas e Instrumentales, Jalisco, México

²⁷Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México

²⁸Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

²⁹Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México, Ciudad de México, México

³⁰Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Servicio de Alergia, Ciudad de México, México

³¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Nuevo León, México

³²Medical Communications Consultant, MedScript Ltd, Louth, Irlanda

³³MACVIA-France, Fondation Partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, Francia

³⁴Kyomed, Montpellier, Francia

³⁵Universidad de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Yvelines, Francia

Correspondencia: Désirée Larenas-Linnemann.
marlar1@prodigy.net.mx

Recibido: 2018-12-21

Aceptado: 2019-02-15

DOI: 10.29262/ram.v66i1.578

Abreviaturas y siglas

ARIA, Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma

COSMIN, Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments

EQ-5D, EuroQol- 5 Dimension

JA-CHRODIS, Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle

MASK, MACVIA-ARIA Sentinel Network

MeDALL, Mechanisms of the Development of Allergy m-Health, mobile health

RA, rinitis alérgica

WPAI-AS, Work Productivity and Activity Questionnaire

Antecedentes

La salud móvil (m-Health) basada en el uso de aplicaciones móviles en dispositivos inteligentes se ha vuelto cada vez más popular, por lo que ha adquirido una importancia potencial para contribuir al cuidado de la salud. Sin embargo, su uso puede ser disruptivo.¹ Para alcanzar nuevas metas se necesitan conceptos claros y una difusión adecuada. La fase más actual de la Guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) utiliza algoritmos de manejo para la multimorbilidad rinitis alérgica (RA) y asma, mediante tecnología móvil.² Se observó que la automedicación es muy frecuente, consecuentemente la toma de decisiones compartida con el paciente y basada en el automanejo deberían servir como norma para nuevas guías de práctica clínica.

MASK (MACVIA-ARIA Sentinel Network, Contre les Maladies Chroniques pour un Vieillissement Actif) constituye la tercera fase de la iniciativa ARIA.² Se enfoca en:

- Algoritmos de manejo multisectorial.³
- Uso de tecnología en información y comunicaciones emergentes.
- Información mediante datos en vida real.
- Medicina individualizada y de predicción.⁴
- Multimorbilidad de RA y asma.⁵
- Utilización del algoritmo Airways ICP por un grupo multidisciplinario o automedicación⁶ a lo largo de todo el ciclo vital de la enfermedad.^{2,7}

Sigue la iniciativa de criterios de buenas prácticas de la JA-CHRODIS (Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle)⁸ y será ampliada por medio de la estrategia de la Unión Europea sobre el “envejecimiento, manteniendo la actividad y la salud”.^{9,10}

Aplicación móvil (MASK) para la rinitis

La app Diario de Alergia por MACVIA-ARIA se usa en 23 países y se encuentra disponible en 16 idiomas.

mas.² Es una aplicación gratuita disponible para iOS y Android. Combina una tableta utilizable por los médicos y otra para personal sanitario, fácil de usar.¹¹ El paciente evalúa su propia sintomatología con una escala visual analógica.¹² Se espera que pronto también integre información sobre la exposición a alérgenos y la contaminación, un nuevo proyecto Horizonte 2020.

Se puede acceder a la aplicación desde la url www.euforea.eu/about-us/aria.html; el Diario de Alergia está registrado como CE1 y la información obtenida es totalmente anónima.

La aplicación recaba información sobre los síntomas (nasales, oculares y bronquiales) y los clasifica en intermitentes o persistentes.¹³ Los usuarios están geolocalizados y reportan diariamente el impacto que tienen los síntomas sobre el control y el manejo de su RA. La aplicación cuenta con una herramienta de pantalla táctil para registrar cinco escalas visuales analógicas consecutivas (figura 1).

El usuario registra sus medicamentos de uso diario seleccionándolos desde un listado que contiene tanto el nombre genérico del medicamento como las marcas comercializadas localmente. Expertos de cada país revisan y actualizan estos listados (figura 2).

Conforme a políticas de privacidad, los pacientes no pueden proporcionar acceso a la información

electrónica, sin embargo, el Diario de Alergia se puede imprimir fácilmente, como se muestra en la figura 3.

Principales resultados de MASK

En MASK, la escala visual analógica es una herramienta validada para establecer el control de síntomas de pacientes con RA,¹² de acuerdo con las guías COSMIN (Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments).¹⁴

Productividad laboral

Un estudio transversal demostró que la escala visual analógica para el control de la enfermedad está muy relacionada con la escala visual analógica laboral.¹⁵ Asimismo, el estudio MASK demostró que los síntomas más molestos (obstrucción nasal y síntomas oculares) estaban directamente implicados con la productividad laboral.¹³ En algunos países, el Diario de Alergia incluye preguntas más precisas de la productividad y actividad laboral (WPAI:AS) y calidad de vida EQ-5D (EuroQol- 5 Dimension).¹⁶ Las preguntas 4 (interferencia laboral) y 9 (interferencia con las actividades) del cuestionario WPAI:AS (Work Productivity and Activity Questionnaire) muestran una estrecha correlación, confirmando el impacto de la RA no controlada en la productividad laboral.¹⁷

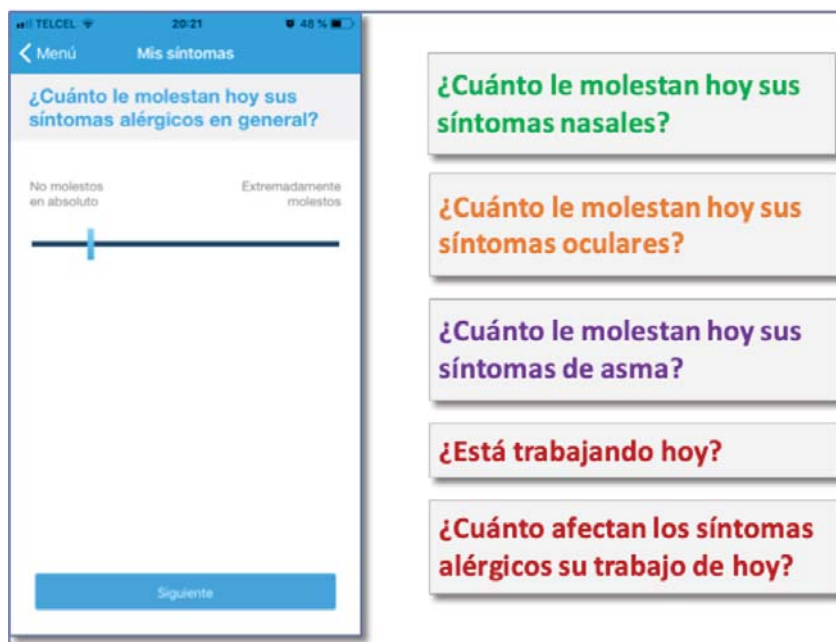


Figura 1. Pantalla del Diario de Alergia para el registro de síntomas utilizando escalas visuales analógicas en cinco pantallas subsiguientes, en las que se abarcan diferentes órganos afectados y la relación síntomas-rendimiento laboral. Referencia 2

Nuevos patrones de enfermedad alérgica

Aunque se reconoce la multimorbilidad de las enfermedades respiratorias alérgicas,⁵ no se dispone de información en cuanto a la dinámica diaria de los síntomas. El Diario de Alergia demuestra que la RA, la conjuntivitis alérgica y el asma deben ser consideradas de forma separada en su multimorbilidad, así como la existencia de un nuevo patrón de gravedad cuando las tres coexisten en un mismo paciente. Este patrón no había sido reconocido en el estudio epidemiológico de gran escala MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy).^{18,19} Así, un estudio con análisis de metadatos puede aportar información complementaria.

Tratamiento de la rinitis alérgica

Son necesarios estudios observacionales de gran envergadura para triangular los hallazgos demostrados por los ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Los primeros son reflejo del “mundo real”. El Diario de Alergia proporciona esta información. Permite

la diferenciación entre tratamiento farmacológico de distintas clases (corticoides intranasales y antihistamínicos orales) y demuestra claramente cómo la mayor parte de los pacientes se automedica sin cumplir con el tratamiento.²⁰

Conclusiones

El Diario de Alergia cuenta con más de 22 500 usuarios y 160 000 días con registros de escalas visuales analógicas.²¹ Los desarrolladores del proyecto están buscando involucrar más países hispanohablantes²² y otras vías para ampliar el uso de la app, por ejemplo, por personal de farmacias. Empoderando al paciente para que tome control de su enfermedad se busca finalmente lograr un mejor tratamiento de la RA y sus comorbilidades. Además, los datos que se generan al llenar el diario se almacenan en la nube y están sirviendo para estudiar la vida real del paciente con RA, para acercarnos de esta manera al paciente y sus hábitos, lo que llevará a un manejo más centrado en el enfermo con mayor probabilidad de éxito.

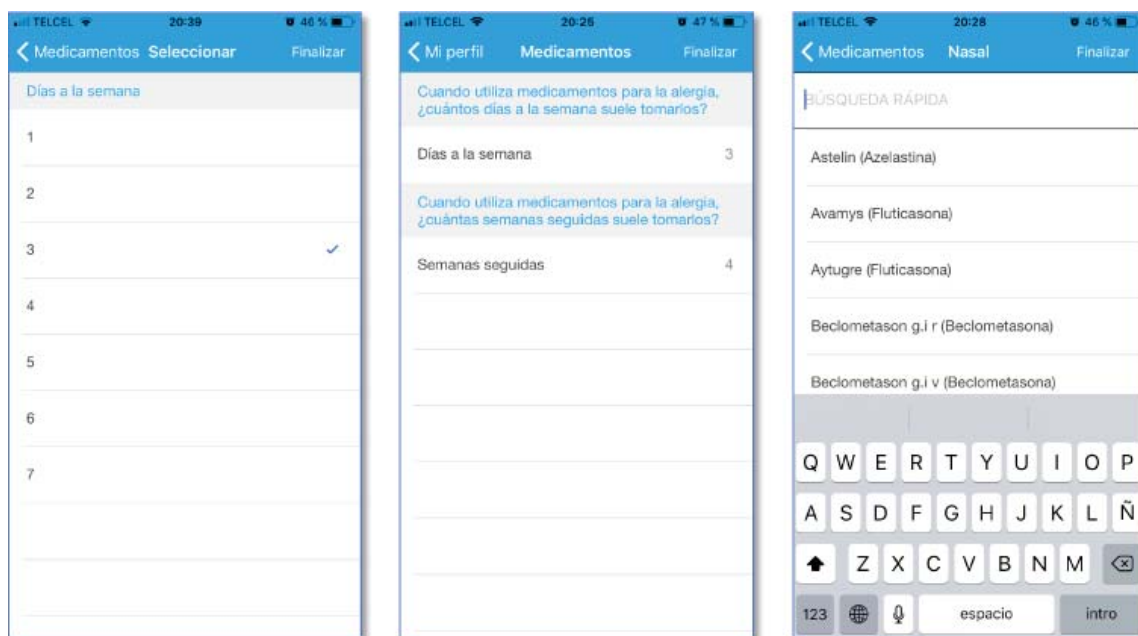


Figura 2. Pantalla del Diario de Alergia para la clasificación de la rinitis alérgica en intermitente *versus* persistente mediante 2 preguntas (pantalla izquierda y media) y para el registro de medicamento para la rinitis alérgica (pantalla derecha). Referencia 2



Figura 3. Demostración de cómo transferir datos de síntomas y medicación que el paciente marcó diariamente en su celular, a la computadora de su médico al momento de la consulta: usando el código QR de la app (referencia 10):

1. Abrir la app Diario de Alergia y seleccionar "Mostrar datos en el ordenador" en el menú principal
2. Ir a www.macvia-aria-allergy-diary.com/data (es necesario ingresar esta dirección URL en la barra de direcciones en el navegador de la computadora).
3. Escanear el código QR con la App Diario de Alergia.
4. Se mostrará en la pantalla su información personal de la app.
5. La información puede imprimirse.

Referencias

1. Bousquet J, Chavannes NH, Guldemond N, Haahtela T, Hellings PW, Sheikh A. Realising the potential of mHealth to improve asthma and allergy care: how to shape the future. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1700447. DOI: 10.1183/13993003.00447-2017
2. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:47. DOI: 10.1186/s13601-016-0137-4
3. Bousquet J, Barbara C, Bateman E, Bel E, Bewick M, Chavannes NH, et al. AIRWAYS-ICPs (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing) from concept to implementation. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1028-1033. DOI: 10.1183/13993003.01856-2015
4. Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. European summit on the prevention and self-management of chronic respiratory diseases: report of the European Union Parliament Summit (29 March 2017). *Clin Transl Allergy.* 2017;7:49. DOI: 10.1186/s13601-017-0186-3
5. Cingi C, Gevaert P, Mosges R, Rondon C, Hox V, Rudenko M, et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:17. DOI: 10.1186/s13601-017-0153-z
6. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):367-374. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.025
7. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy.* 2015;70(11):1372-1392. DOI: 10.1111/all.12686

8. Bousquet J, Onorato GL, Bachert C, Barbolini M, Bedbrook A, Bjermer L, et al. CHRODIS criteria applied to the MASK (MACVIA-ARIA Sentinel Network). Good practice in allergic rhinitis: a SUNFRAIL report. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:37. DOI: 10.1186/s13601-017-0173-8
9. Bousquet J, Farrell J, Crooks G, Hellings P, Bel EH, Bewick M, et al. Scaling up strategies of the chronic respiratory disease programme of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (Action Plan B3: Area 5). *Clin Transl Allergy*. 2016;6:29. DOI: 10.1186/s13601-016-0116-9
10. Bousquet J, Agache I, Aliberti MR, Angles R, Annesi-Maesano I, Antó JM, et al. Transfer of innovation on allergic rhinitis and asthma multimorbidity in the elderly (MACVIA-ARIA) - EIP on AHA Twinning Reference Site (GARD research demonstration project). *Allergy*. 2018;73(1):77-92. DOI: 10.1111/all.13218
11. Bourret R, Bousquet J, Mercier J, Camuzat T, Bedbrook A, Demoly P, et al. MASK-rhinitis, a single tool for integrated care pathways in allergic rhinitis. *World Hosp Health Serv*. 2015;51(3):36-39.
12. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int*. 2017;26(1):16-24. DOI: 10.1007/s40629-016-0006-7
13. Bousquet J, Caimmi DP, Bedbrook A, Bewick M, Hellings PW, Devillier P, et al. Pilot study of mobile phone technology in allergic rhinitis in European countries: the MASK-rhinitis study. *Allergy*. 2017;72(6):857-865. DOI: 10.1111/all.13125
14. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(7):737-745. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.02.006
15. Bousquet J, Bewick M, Arnavielhe S, Mathieu-Dupas E, Murray R, Bedbrook A, et al. Work productivity in rhinitis using cell phones: the MASK pilot study. *Allergy*. 2017;72(10):1475-1484. DOI: 10.1111/all.13177
16. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Fonseca J, Morais-Almeida M, Todo Bom A, et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: the MASK study. *Allergy*. 2018;73(2):505-510. DOI: 10.1111/all.13307
17. Vandenas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M, et al. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1274-1286. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.002
18. Anto JM, Bousquet J, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momas I, et al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):388-399. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.940
19. García-Aymerich J, Benet M, Saeys Y, Pinart M, Basagana X, Smit HA, et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy*. 2015;70(8):973-984. DOI: 10.1111/all.12640
20. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, Eerd Mv, 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
21. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Bewick M, Laune D, Mathieu-Dupas E, et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:45. DOI: 10.1186/s13601-018-0227-6
22. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina Ávalos M, Figueroa-Morales MA, et al. ARIA México 2014. Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. *Metodología ADAPTE. Rev Alerg Mex*. 2014;61(Supl 1):S3-S116.