

Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes  
con rinitis alérgica en Aguascalientes, México

*Marcos Suárez-Gutiérrez et al.*

Alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a  
lactosa: un estudio transversal en estudiantes universitarios

*Victoria Domínguez et al.*

Alteraciones tiroideas en urticaria crónica espontánea

*Patricia María O'Farrill-Romanillos et al.*

Resumen ejecutivo de ARIA 2019: vías integradas de atención  
para la rinitis alérgica en Argentina, España y México

*Juan Carlos Ivancevich et al.*

Revisión sistemática sobre 10 intervenciones en dermatitis.

Un documento de la Sociedad Latinoamericana de Alergia  
Asma e Inmunología

*Jorge Sánchez et al.*

Síndrome linfoproliferativo autoinmune.

Actualización y revisión

*Marcos Suárez-Gutiérrez et al.*

Lista para Aspectos Éticos de Investigaciones en Humanos

*Marcela Pérez-Rodríguez et al.*

Dermatitis atópica de inicio tardío con patrón numular

*Evelia Pautt-Lara et al.*

Manifestaciones clínicas y diagnóstico tardío  
de la inmunodeficiencia común variable

*Wilma Carvalho-Neves Forte et al.*

Cuando la educación en asma es crucial.

A propósito de un caso

*Javier Contreras-Porta et al.*

Anafilaxia oral por ingestión de avena contaminada  
por ácaros en la ciudad de Panamá

*Roberto Julio Miranda et al.*

Síndrome de activación mastocitaria. A propósito  
de un caso clínico

*Ricardo Cardona et al.*

Situación del control del tabaco en las Américas.

Una visión actual

*Marilyn Urrutia-Pereira et al.*

Nivel de conocimiento sobre alergia alimentaria  
en pediatras de Lima, Perú

*César Galván 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. Diana Andrea Herrera Sánchez  
(dianaaherrera@outlook.com)

### 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  
Clínica

### 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. 4, octubre-diciembre 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

- 388 Sensitization to aeroallergens in patients with allergic rhinitis in Aguascalientes, Mexico**  
Marcos Suárez-Gutiérrez, Jorge Eduardo Macías-Garza, Daniela Jazmín López-Ortiz, Brenda Fuentes, Aristóteles Álvarez-Cardona
- 394 Allergy to cow's milk protein, or lactose intolerance: a cross-sectional study in university students**  
Victoria Domínguez, Miriam V. Flores-Merino, Jaime Morales-Romero, Angie Bedolla-Pulido, Juan Mariscal-Castro, Martín Bedolla-Barajas
- 403 Thyroid disorders in spontaneous chronic urticaria**  
Patricia María O'Farrill-Romanillos, Fabián Eduardo Álvarez-Chávez, Juan José Xochihua-García
- 409 Executive Summary of ARIA 2019: Integrated care pathways for allergic rhinitis in Argentina, Spain and Mexico**  
Juan Carlos Ivancevich, Victoria Cardona, Désirée Larenas Linnemann, Joaquim Mullol, Hugo Neffen, Mario Zernotti, Estrella Asayag, Ariel Eduardo Blua, R. Maximiliano Gómez, Edgardo Jares, Jorge Máspero, Josep M. Anto, Toni Dedeu, Mónica Rodríguez-González, Yunuen Rocio Huerta-Villalobos, José Miguel Fuentes-Pérez, Eréndira Rodríguez-Zagal, Antonio Valero, Joan Bartra, Isam Alobid, José Antonio Castillo-Vizuete, Teresa Dordal, Rafael Hijano, César Picado, Joaquín Sastre, Martín Bedolla-Barajas, María Teresa Burguete-Cabañas, María del Carme Costa-Domínguez, 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 A. Luna-Pech, Juan José Matta, María Dolores Mogica-Martínez, Daniela Rivero-Yeverino, Lucy Tania Ruiz, Blanca E. Del Río-Navarro, Javier Gómez-Vera, Alejandra Macías-Weinmann, Ionna Agache, Ignacio Ansoategui, Claus Bachert, Anna Bedbrook, Giorgio Walter Canonica, Thomas B. Casale, Álvaro Cruz, Wytse Fokkens, Peter Hellings, Boleslaw Samolinski, Jean Bousquet

### Review article

- 426 Systematic review about 10 interventions in dermatitis. A document from the Latin American Society of Allergy, Asthma, and Immunology**  
Jorge Sánchez, Mario Roberto Sánchez, Alejandra Macías-Weinmann, Bruno Barreto, Luis Felipe Ensina, Silvia Antonieta Uriarte-Obando, Raúl Lázaro Castro-Almarales, Romina Adorni, Milagros Lázaro, Ariel Callero-Viera, Iris Ale, Leidy Álvarez

### Immunology

- 456 Autoimmune lymphoproliferative syndrome. Update and review**  
Marcos Suárez-Gutiérrez, Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, Sara Espinosa, Lizbeth Blancas-Galicia, Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, Aristóteles Álvarez-Cardona

### Research methodology

- 474 List of Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects**  
Marcela Pérez-Rodríguez, Ricardo Berea-Baltierra, Ivonne Analí Roy-García, Lino Palacios-Cruz, Rodolfo Rivas-Ruiz

### Clinical cases

- 483 Late-onset atopic dermatitis with nummular pattern**  
Evelia Pautt-Lara, Laura Cala-Castro, Olga Harris, Ana Luiza Villarinho
- 488 Clinical manifestations and late diagnosis of common variable immunodeficiency**  
Wilma Carvalho-Neves Forte, Helena Morad, Édilon Oliveira, Antonio Reis, Tainá Mosca, Luiz Leite, Maria da Conceição Santos-de Menezes
- 493 When education in asthma is crucial. About a case**  
Javier Contreras-Porta, Francisca Vilchez-Sánchez, David Loli-Ausejo, Ana Fiandor, Javier Domínguez-Ortega
- 499 Oral anaphylaxis by ingestion of mites contaminated oats in Panama City**  
Roberto Julio Miranda, Olga M. Barrera, Juan José Lezcano, Ingrid Murgas, Mario Sánchez-Borges

## Contenido

### Artículos originales

- 388 Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica en Aguascalientes, México**  
Marcos Suárez-Gutiérrez, Jorge Eduardo Macías-Garza, Daniela Jazmín López-Ortiz, Brenda Fuentes, Aristóteles Álvarez-Cardona
- 394 Alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a lactosa: un estudio transversal en estudiantes universitarios**  
Victoria Domínguez, Miriam V. Flores-Merino, Jaime Morales-Romero, Angie Bedolla-Pulido, Juan Mariscal-Castro, Martín Bedolla-Barajas
- 403 Alteraciones tiroideas en urticaria crónica espontánea**  
Patricia María O'Farrill-Romanillos, Fabián Eduardo Álvarez-Chávez, Juan José Xochihua-García
- 409 Resumen ejecutivo de ARIA 2019: vías integradas de atención para la rinitis alérgica en Argentina, España y México**  
Juan Carlos Ivancevich, Victoria Cardona, Désirée Larenas Linnemann, Joaquim Mullol, Hugo Neffen, Mario Zernotti, Estrella Asayag, Ariel Eduardo Blua, R. Maximiliano Gómez, Edgardo Jares, Jorge Máspero, Josep M. Anto, Toni Dedeu, Mónica Rodríguez-González, Yunuen Rocio Huerta-Villalobos, José Miguel Fuentes-Pérez, Eréndira Rodríguez-Zagal, Antonio Valero, Joan Bartra, Isam Alobid, José Antonio Castillo-Vizuete, Teresa Dordal, Rafael Hijano, César Picado, Joaquín Sastre, Martín Bedolla-Barajas, María Teresa Burguete-Cabañas, María del Carme Costa-Domínguez, 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 A. Luna-Pech, Juan José Matta, María Dolores Mogica-Martínez, Daniela Rivero-Yeverino, Lucy Tania Ruiz, Blanca E. Del Río-Navarro, Javier Gómez-Vera, Alejandra Macías-Weinmann, Ionna Agache, Ignacio Ansoategui, Claus Bachert, Anna Bedbrook, Giorgio Walter Canonica, Thomas B. Casale, Álvaro Cruz, Wytse Fokkens, Peter Hellings, Boleslaw Samolinski, Jean Bousquet

### Artículo de revisión

- 426 Revisión sistemática sobre 10 intervenciones en dermatitis. Un documento de la Sociedad Latinoamericana de Alergia Asma e Inmunología**  
Jorge Sánchez, Mario Roberto Sánchez, Alejandra Macías-Weinmann, Bruno Barreto, Luis Felipe Ensina, Silvia Antonieta Uriarte-Obando, Raúl Lázaro Castro-Almarales, Romina Adorni, Milagros Lázaro, Ariel Callero-Viera, Iris Ale, Leidy Álvarez

### Inmunología

- 456 Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Actualización y revisión**  
Marcos Suárez-Gutiérrez, Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, Sara Espinosa, Lizbeth Blancas-Galicia, Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, Aristóteles Álvarez-Cardona

### Metodología de la investigación

- 474 Lista para Aspectos Éticos de Investigaciones en Humanos**  
Marcela Pérez-Rodríguez, Ricardo Berea-Baltierra, Ivonne Analí Roy-García, Lino Palacios-Cruz, Rodolfo Rivas-Ruiz

### Casos clínicos

- 483 Dermatitis atópica de inicio tardío con patrón numular**  
Evelia Pautt-Lara, Laura Cala-Castro, Olga Harris, Ana Luiza Villarinho
- 488 Manifestaciones clínicas y diagnóstico tardío de la inmunodeficiencia común variable**  
Wilma Carvalho-Neves Forte, Helena Morad, Édilon Oliveira, Antonio Reis, Tainá Mosca, Luiz Leite, Maria da Conceição Santos-de Menezes
- 493 Cuando la educación en asma es crucial. A propósito de un caso**  
Javier Contreras-Porta, Francisca Vilchez-Sánchez, David Loli-Ausejo, Ana Fiandor, Javier Domínguez-Ortega
- 499 Anafilaxia oral por ingestión de avena contaminada por ácaros en la ciudad de Panamá**  
Roberto Julio Miranda, Olga M. Barrera, Juan José Lezcano, Ingrid Murgas, Mario Sánchez-Borges

## Contents

### 504 Mast cell activation syndrome. About a clinical case

Ricardo Cardona, María Angélica Muñoz-Ávila, Catalina Gómez-Henao, Susana Diez-Zuluaga, Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas

### Brief communication

#### 510 The situation of tobacco control in The Americas. A current vision

Marilyn Urrutia-Pereira, Herberto José Chong-Neto, Dirceu Solé

### Letter to the editor

#### 514 The knowledge level of pediatricians from Lima, Peru, about food allergies

César Galván, Luis Fabio Gonzales-Morales, Daniel Mendoza-Quispe

## Contenido

### 504 Síndrome de activación mastocitaria. A propósito de un caso clínico

Ricardo Cardona, María Angélica Muñoz-Ávila, Catalina Gómez-Henao, Susana Diez-Zuluaga, Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas

### Comunicación breve

#### 510 Situación del control del tabaco en las Américas. Una visión actual

Marilyn Urrutia-Pereira, Herberto José Chong-Neto, Dirceu Solé

### Carta al editor

#### 514 Nivel de conocimiento sobre alergia alimentaria en pediatras de Lima, Perú

César Galván, Luis Fabio Gonzales-Morales, Daniel Mendoza-Quispe

## Sensitization to aeroallergens in patients with allergic rhinitis in Aguascalientes, Mexico

### Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica en Aguascalientes, México

Marcos Suárez-Gutiérrez,<sup>1</sup> Jorge Eduardo Macías-Garza,<sup>2</sup> Daniela Jazmín López-Ortiz,<sup>3</sup> Brenda Fuentes,<sup>1</sup> Aristóteles Álvarez-Cardona<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Allergic rhinitis is the most common allergic disease worldwide and it is caused by a reaction of hypersensitivity to aeroallergens. To our knowledge, there aren't any previous studies of aeroallergenic sensitization in Aguascalientes, Mexico.

**Objective:** To describe the sensitization to aeroallergens in patients with allergic rhinitis who have been treated at a private clinic in Aguascalientes, Mexico.

**Methods:** A descriptive, cross-sectional and retrospective study was done in which patients diagnosed with allergic rhinitis were included. Skin prick tests with 32 allergenic extracts were carried out and the frequencies at each were determined.

**Results:** In total, 350 patients were analyzed. The most frequent aeroallergens were grass pollens (74.8%), followed by tree pollens (64.8%) and dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* (64%). The group of patients under 20 years of age was predominant (67.1%), followed by the group of 21 to 40 years old (22.5%)

**Conclusion:** This research provides information about regional patterns of sensitization, which shall facilitate diagnostic tests in the region and the best practices of specific immunotherapy.

**Keywords:** Allergic rhinitis; Allergic sensitization; Dust mites; Skin prick test; Grass pollens; Tree pollens

Este artículo debe citarse como: Suárez-Gutiérrez M, Macías-Garza JE, López-Ortiz DJ, Fuentes B, Álvarez-Cardona A. Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica en Aguascalientes, México. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):388-393

#### ORCID

Marcos Suárez-Gutiérrez, 0000-0002-3516-2005; Jorge Eduardo Macías-Garza, 0000-0001-6548-8332; Daniela Jazmín López-Ortiz, 0000-0002-3955-4436; Brenda Fuentes, 0000-0002-2416-0485; Aristóteles Álvarez-Cardona, 0000-0001-6072-4762

<sup>1</sup>Clínica Casa Blanca, Unidad de Investigación en Inmunología Clínica y Alergia, Aguascalientes, México

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Inmunología y Alergia Pediátrica, Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Hospital Star Médica Aguascalientes, Aguascalientes, México

Correspondencia: Aristóteles Álvarez-Cardona.  
dr.aristoteles@yahoo.com.mx

Recibido: 2019-06-11  
Aceptado: 2019-10-16  
DOI: 10.29262/ram.v66i4.634



## Resumen

**Antecedentes:** La rinitis alérgica es la enfermedad alérgica más común en el mundo y es causada por hipersensibilidad a los aeroalérgenos. Hasta donde sabemos, no hay estudios previos de sensibilización aeroalérgica en Aguascalientes, México.

**Objetivo:** Describir la sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica tratados en una clínica privada en Aguascalientes, México.

**Métodos:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo; se incluyeron pacientes diagnosticados con rinitis alérgica. Se realizaron pruebas cutáneas con 32 extractos alérgicos y se determinaron las frecuencia de reacción a cada uno.

**Resultados:** En total se analizaron 350 pacientes. Los aeroalérgenos más frecuentes fueron los pólenes de pastos (74.8%), seguidos por los pólenes de árboles (64.8%) y *Dermatophagoides pteronyssinus* (64%). El grupo de edad predominante fue el menor de 20 años (67.1%), seguido del grupo de 21 a 40 años (22.5%).

**Conclusión:** La investigación proporciona información sobre los patrones regionales de sensibilización, que facilitará las pruebas de diagnóstico en la región y las mejores prácticas de inmunoterapia específica.

**Palabras clave:** Rinitis alérgica; Sensibilización alérgica; Ácaros del polvo; Prueba de punción cutánea; Pólenes de pastos; Pólenes de árboles

## Antecedentes

La rinitis alérgica es la forma más común de rinitis no infecciosa, afecta aproximadamente entre 10 a 30 % de los adultos y 40 % de los niños en el mundo. Esta enfermedad ha cobrado importancia debido al aumento de su prevalencia y su relación con comorbilidades como el asma e infecciones crónicas de las vías respiratorias altas. Es una de las enfermedades crónicas e incapacitantes más comunes y tiene un alto impacto económico con repercusiones en la calidad de vida de los pacientes. Es producida por una reacción de hipersensibilidad a aeroalérgenos tales como ácaros del polvo, pólenes, caspa de animales, hongos, entre otros, y sus síntomas principales son rinitis, estornudos, prurito y obstrucción nasal.<sup>1,2</sup>

En Latinoamérica, la prevalencia de rinitis alérgica es alta. El estudio ISAAC reportó 37.6 % de prevalencia, con incremento anual de 0.8 % en los últimos años. La prevalencia de rinitis alérgica en la población general en México varía de 24 % en el Norte de México a 47 % en la Ciudad de México.<sup>3,4</sup>

Aguascalientes está situado en el centro del país, tiene alrededor de un millón de habitantes; con clima semiárido, la temperatura anual oscila entre 0 y 33° C, y la precipitación pluvial anual es de 526 mm. Este estado se encuentra situado a 21° 52' Norte y

102° 17' Oeste, a una altitud de 1871 m. No existen estudios de la población de esta zona acerca de la sensibilización en rinitis alérgica.<sup>5</sup>

El objetivo de la investigación que se presenta fue describir los datos de sensibilización a aeroalérgenos obtenidos mediante pruebas cutáneas de pacientes con rinitis alérgica atendidos en una clínica privada de Aguascalientes.

## Método

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de pacientes previamente diagnosticados con rinitis alérgica conforme los criterios de la guía ARIA, de uno y otro sexo y de cualquier edad, que acudieron a consulta. La población estudiada fue mayoritariamente del estado de Aguascalientes y una minoría de comunidades colindantes de estados vecinos. Los pacientes fueron evaluados en una clínica privada de alergia e inmunología en el estado de Aguascalientes entre enero y diciembre de 2018; los datos se clasificaron por tipo de alérgeno, edad y sexo de los pacientes.

### Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas se realizaron con lancetas desechables (Alk-Abelló®, Estados Unidos), con los siguien-

tes 32 extractos alérgenicos (Alk-Abelló® Estados Unidos y Alerquim®, México): ocho tipos de pastos (*Cynodon dactylon*, *Holcus lanatus*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Paspalum notatum*, *Poa pratensis*, *Zea Mays*, *Sorghum* spp.); 14 tipos de árboles (*Fraxinus excelsior*, *Quercus ilex*, *Cupressus sempervirens*, *Prosopis juliflora*, *Platanus hispánica*, *Eucalyptus globulus*, *Alnus gluticosa*, *Juniperus communis*, *Acacia* spp., *Ulmus minor*, *Cedrus* spp., *Populus* spp., *Ligustrum lucid*); cinco tipos de malezas (*Artemisia vulgaris*, *Amatanthus caudatus*, *Ambrosia artemisiifolia*, *Chenopodium album*, *Salsola kali*); dos tipos de ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*); dos animales (perro y gato) y dos tipos de hongos (*Aspergillus fumigatus* y *Alternaria alternata*).

Se utilizó solución salina de glicerol y 1 mg/mL de fosfato de histamina como controles negativo y positivo, respectivamente. Las lecturas se realizaron a los 15 minutos, en las que se registró el tamaño de las ronchas; las > 3 mm respecto al control negativo se consideraron positivas. Los antihistaminicos se suspendieron siete días antes de la realización de las pruebas cutáneas.

Todo lo anterior fue realizado con consentimiento informado previo por parte de pacientes y tutores o cuidadores.

## Resultados

En este estudio fueron incluidos 350 pacientes, de los cuales 159 (45.4 %) fueron mujeres y 191 (54.6 %) hombres, la mediana de edad fue de 17.7 años y el rango de edad fue de 1 a 78 años.

Los aeroalérgenos más frecuentes fueron los pastos (74.8 %), seguidos de pólenes de árboles (64.8 %), ácaros del polvo *Dermatophagoides pteronyssinus* (64 %) y *Dermatophagoides farinae* (22.3 %), malezas (32 %), epitelios de gato (20 %) y perro (11.5 %) y, por último, hongos (5.3 %) (figura 1).

De acuerdo con las pruebas cutáneas positivas, los pastos más prevalentes fueron *Cynodon dactylon* (64.8 %), *Phleum pratense* (47.4 %), *Paspalum* spp. (45.4 %), *Holcus lanatus* (40.8 %), *Poa pratensis* (19.7 %), *Lolium perenne* (15.5 %), *Sorghum* spp. (14.8 %) y *Zea Mays* (9.14 %).

Entre los pólenes de los árboles los más frecuentes se identificaron los de *Fraxinus excelsior* (44 %), *Quercus ilex* (33.7 %), *Prosopis juliflora* (17.7 %), *Alnus gluticosa* (8 %), *Acacia* spp. (5.8 %), *Cupressus sempervirens* (5.4 %), *Populus* spp. (4.2 %), *Cedrus* spp. (3 %) y *Ligustrum lucidum* (0.5 %).

Los pólenes de las malezas encontrados fueron de *Amaranthus caudatus* (14 %), *Chenopodium album* (10.5 %), *Artemisia vulgaris* (10 %), *Ambrosia artemisiifolia* (8.2 %) y *Salsola kali* (1.7 %).

Los alérgenos de interiores más comunes fueron los ácaros de polvo *Dermatophagoides pteronyssinus* (64 %) y *Dermatophagoides farinae* (22.3 %), así como epitelios de gato (20 %) y perro (11.5 %). Los hongos positivos más frecuentes fueron *Aspergillus fumigatus* y *Alternaria alternata* (5.3 %) (figura 2).

En este estudio, el grupo de edad que predominó fue el de menores que 20 años (67.1 %), seguido de los grupos 21 a 40 años (22.5 %), 41 a 60 años (8.2 %) y > 70 años (2 %) (cuadro 1).

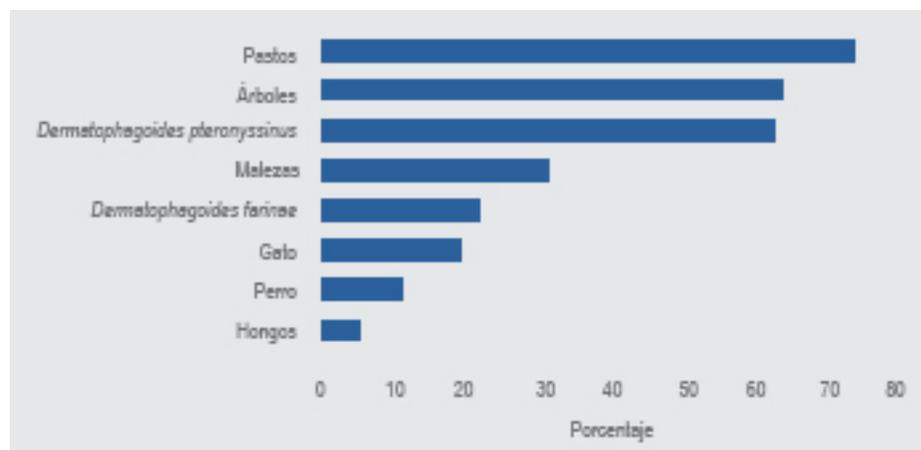


Figura 1. Pruebas cutáneas positivas por grupo de aeroalérgenos.

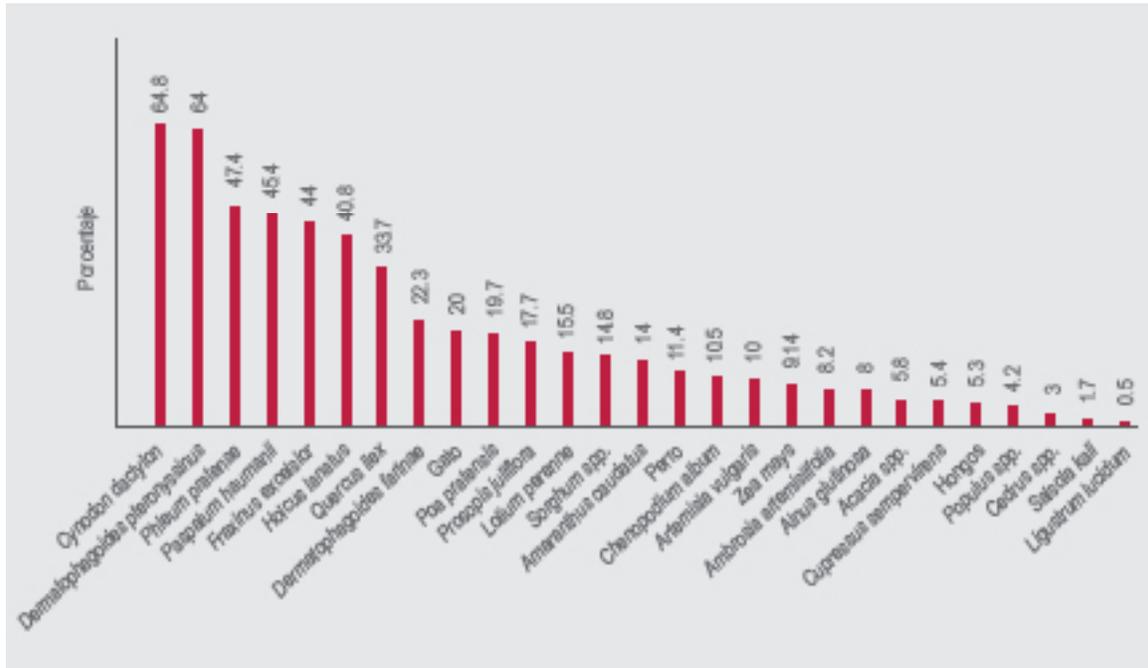


Figura 2. Pruebas cutáneas positivas de todos los aeroalérgenos utilizados.

### Discusión

Conocer los alérgenos que participan en la fisiopatología de la rinitis alérgica y sus exacerbaciones clínicas es primordial, ya que permite establecer medidas de prevención y una mejor planeación terapéutica, considerando la inmunoterapia específica como tratamiento modificador de la enfermedad. Este es el primer estudio en reportar los datos de sensibilización a aeroalérgenos mediante pruebas cutáneas de pacientes con rinitis alérgica en Aguascalientes.

En la región no existen datos de la diversidad o carga de pólenes o esporas de hongos que permitan evaluar el nivel de exposición que sufren sus habitantes o identificar el tipo de aeroalérgenos con más posibilidades de producir sensibilización. Este estudio hizo posible la caracterización aproximada de pólenes o esporas de hongos de la región, información con la que será posible mejorar la atención de los pacientes con rinitis alérgica.

Los perfiles de sensibilización alérgica están ligados a las diferentes zonas climáticas. La amplia variedad en la sensibilización a aeroalérgenos puede ser explicada por las diferencias en humedad y temperatura en las diferentes regiones de un país. La combinación de exposición a estímulos ambientales (determinada por las precipitaciones pluviales, humedad, altura sobre el nivel del mar y temperatura) influyen directamente en la sensibilización específica a los alérgenos en la región, lo que da lugar a las similitudes y contrastes entre las investigaciones reportadas en la literatura y nuestro presente estudio.<sup>6,7,8</sup>

El aeroalérgeno más encontrado fue *Cynodon dactylon*, seguido de *Phleum pratense* y *Dematophagoides pteronyssinus*, a diferencia de lo iden-

Sexo		
Masculino	191	45.5
Femenino	159	54.5
Edad (años)		
≤ 20	235	67.1
21-40	79	22.5
41-60	29	8.2
≥ 61	7	2.2

tificado en otros estudios, como el realizado en el área metropolitana de Guadalajara, donde el aeroalérgeno más prevalente fue *Dermatophagoides pteronyssinus*, seguido de *Amaranthus palmeri*. En un hospital de Culiacán, los aeroalérgenos más prevalentes fueron *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*.<sup>7,9</sup>

En una investigación llevada a cabo por Larenas Linnemann *et al.* se encontró que los aeroalérgenos más prevalentes de forma general en México, tomando en cuenta sus seis diferentes zonas climáticas fueron los ácaros del polvo *Dermatophagoides mix (pteronysinus y farinae)*, seguidos de los pólenes de los árboles, pastos, malezas y, por último, hongos. En la zona semiárida con áreas para la agricultura, donde se ubica el estado de Aguascalientes, en primer lugar los aeroalérgenos sensibilizantes más comunes fueron los pólenes de árboles y en segundo lugar los pastos; a diferencia de este estudio donde el pasto Bermuda (*Cynodon dactylon*) fue el más prevalente, seguido del ácaro del polvo *Dermatophagoides pteronyssinus* y el pasto Timothy (*Phleum pratense*). En nuestro estudio se observó mayor frecuencia de sensibilización a los ácaros del polvo que en otros lugares de la misma zona climática.<sup>6</sup>

Nuestros hallazgos coinciden con la sensibilización global a pólenes de pastos: el pasto más común en el continente americano es el tipo Bermuda (*Cynodon dactylon*); en Europa es más común la sensibilización al pasto Timothy (*Phleum pratense*). Este resultado impacta directamente en la indicación de la inmunoterapia, considerando al *Cynodon dactylon* como un componente fundamental de la subfamilia *Chloridoideae*, acompañado de *Phleum pratense* como representante de la subfamilia *Pooideae*.<sup>10</sup>

Los pólenes de árboles predominantes en nuestro estudio fueron los de *Fraxinus excelsior* y *Quercus ilex*, lo que coincide con los datos publicado por Larenas Linnemann *et al.*, lo que nos permite sugerir

tratamiento específico para la región con representantes de los fagales y las oleáceas, principalmente por los patrones de reactividad cruzada.<sup>11</sup>

Probablemente el alérgeno interior más común y mejor estudiado en todo el mundo es el ácaro del polvo *Dermatophagoides pteronyssinus*, una vez considerado el ácaro europeo, y *Dermatophagoides farinae*, considerado el ácaro de América del Norte; ambos son los más comunes en todo el mundo. En análisis anteriores hasta 95 % de los pacientes con síntomas respiratorios demostró reacción alérgica a los ácaros.<sup>10,11</sup>

El porcentaje de sensibilización a los ácaros puede variar según la situación climática, por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en Mérida, Yucatán, Baeza *et al.* encontraron que 75 % de los pacientes era sensible a los ácaros. En la Habana, Cuba, Águila De la Coba *et al.* publicaron una investigación que incluyó a 33 pacientes con asma o rinitis alérgica; encontraron sensibilidad de 93 y 84.8 % a *pteronysinus* y *farinae*, respectivamente, en contraste con nuestra frecuencia de 64 y 22.3 %, respectivamente. Nuestra tasa más baja de sensibilización a ambas especies de ácaros, comparada con la de otras regiones más húmedas del país, es consistente con la naturaleza ubicua del alérgeno, las características del clima y la baja humedad en la región, factores que impactan en la frecuencia de sensibilización a los ácaros.<sup>12,13</sup>

En conclusión, los resultados de nuestra investigación muestran los aeroalérgenos más prevalentes en la región de Aguascalientes, México: en primer lugar el pasto Bermuda (*Cynodon dactylon*), seguido del ácaro de polvo *Dermatophagoides pteronyssinus* y, en tercer lugar, el pasto Timothy (*Phleum pratense*). Este estudio es el primero de su tipo en Aguascalientes y sirve para definir los patrones regionales de sensibilización, facilitando la detección a través de pruebas cutáneas y monitoreo de pólenes y una mejor prescripción del tratamiento específico con inmunoterapia.

## Referencias

1. 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. *Allergologia Immunopathol (Madr)*. 2014;42(2):120-126. DOI: 10.1016/j.aller.2012.07.011
2. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):728-745. DOI: 10.1111/pai.12807

3. González-Díaz SN, Del Río-Navarro BE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Escalante-Domínguez AJ, García-Almaraz RG, Mérida-Palacio V, et al. Factors associated with allergic rhinitis and adolescents from Northern México: International Study of Asthma Allergies in Childhood Phase IIIB. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(4):e53-e62. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3346
4. Del Río-Navarro BE, 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 Allergol Clin Immunol.* 2007;17(2):77-84. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol17issue02/3.pdf>
5. Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. La biodiversidad en Aguascalientes: estudio de estado. México: Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad/Instituto del Medio Ambiente del Estado de Aguascalientes/Universidad Autónoma de Aguascalientes; 2008.
6. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, Shah-Hosseini K, Mösges R, Arias-Cruz A, et al. Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics. *Clin Transl Allergy.* 2014;4(1):20. DOI:10.1186/2045-7022-4-20
7. Bedolla-Barajas M, Hernández-Colín DD. Sensibilización a aeroalérgenos en sujetos con rinitis alérgica que viven en la zona metropolitana de Guadalajara, México. *Rev Alerg Mex.* 2010;57(2):50-56.
8. Brussee J, Smit H, Vas S, Corver K, Kerkhof M, Wijga A, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):946-952. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.02.035
9. Zazueta-Aldapa ID, Espinoza-Escobar L. Sensibilización alérgica en niños con asma y rinitis alérgica, del Hospital General de Culiacán. *Arch Salud Sin.* 2010;4(2):49-53. Disponible en: <http://hgculiacan.com/revistahgc/archivos/Assin%2014%20Sensibilizaci%C3%B3n%20Alerg%C3%A9nica%20en%20Ni%C3%B1os%20con%20Asma%20y%20Rinitis%20Al%C3%A9rgica.pdf>
10. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy.* 2007;62(3):301-309. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x
11. Weber RW. Patterns of pollen cross-allergenicity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(2):229-239. DOI: 10.1067/mai.2003.1683
12. Baeza-Bacab MA, Dávila-Velázquez JR, Loeza-Medina SR. Prevalencia de pruebas cutáneas positivas a alérgenos intradomiciliarios en preescolares con alergia respiratoria en Mérida, Yucatán, México. *Rev Alerg Mex.* 2005;52(6):237-242.
13. Águila CR, García RRG, Torre MF, Fernández-Caldás RE, Martínez A, et al. Sensibilización a diferentes ácaros en niños asmáticos en el Hospital Pediátrico Docente del Cerro. *Asma Inmunol Pediatr.* 2002;11(3):83-87.

## Allergy to cow's milk protein, or lactose intolerance: a cross-sectional study in university students

### Alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a lactosa: un estudio transversal en estudiantes universitarios

Victoria Domínguez,<sup>1</sup> Miriam V. Flores-Merino,<sup>1</sup> Jaime Morales-Romero,<sup>2</sup> Angie Bedolla-Pulido,<sup>3</sup>  
Juan Mariscal-Castro,<sup>4</sup> Martín Bedolla-Barajas<sup>4</sup>

#### Abstract

**Background:** Factors like ethnic origin and geographical area affect the frequency of cow's milk protein allergy (CMPA) and lactose intolerance (LI). Epidemiological information about the non-pediatric population is still missing.

**Objective:** To determine the prevalence of CMPA and LI in university students.

**Methods:** A cross-sectional study of 1200 students of 18 to 25-year-old. A structured questionnaire was applied in order to identify the clinical manifestations triggered by the intake of cow's milk (CM), and these were categorized as linked to CMPA or linked to LI.

**Results:** Thirty students met the criteria for CMPA (prevalence of 2.5 %; CI 95 % = 1.7-3.6 %) and 128 for LI (prevalence of 10.7 %, CI 95 % = 9.0 % - 12.5 %). The frequency of personal history of food allergy and dust mite allergy was higher in students with CMPA than in students with LI. Oral pruritus, skin and respiratory discomforts were predominant in CMPA. Abdominal cramps and flatulence were predominant in LI.

**Conclusions:** IL is more frequent than CMPA; which frequency was one in every 10 students; and the frequency of CMPA was one in 400.

**Key words:** Milk hypersensitivity; Lactose intolerance; Students

Este artículo debe citarse como: Domínguez V, Flores-Merino MV, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido A, Mariscal-Castro J, Bedolla-Barajas M. Alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a lactosa: un estudio transversal en estudiantes universitarios. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):394-402

#### ORCID

Victoria Domínguez, 0000-0001-5604-1723; Miriam V. Flores-Merino, 0000-0003-0793-0940;  
Jaime Morales-Romero, 0000-0002-1492-1797; Angie Bedolla-Pulido, 0000-0001-5917-0715;  
Juan Mariscal-Castro, 0000-0002-7907-5309; Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582

<sup>1</sup>Universidad Autónoma del Estado de México, Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Estado de México, México

<sup>2</sup>Universidad Veracruzana, Instituto de Salud Pública, Veracruz, México

<sup>3</sup>Universidad de Guadalajara, Centro Universitario en Ciencias de la Salud, Jalisco, México

<sup>4</sup>Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Jalisco, México

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

Recibido: 2019-06-26

Aceptado: 2019-10-16

DOI: 10.29262/ram.v66i4.640



## Resumen

**Antecedentes:** El origen étnico y la zona geográfica influyen en la frecuencia de la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) y de intolerancia a la lactosa. Faltan datos epidemiológicos en población no pediátrica.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de APLV e intolerancia a la lactosa en estudiantes universitarios.

**Métodos:** Estudio transversal de 1200 estudiantes de 18 a 25 años. Se aplicó cuestionario estructurado para identificar manifestaciones clínicas desencadenadas por la ingesta de leche de vaca y fueron categorizadas como relacionadas con APLV o intolerancia a la lactosa.

**Resultados:** 30 estudiantes cubrieron criterios para APLV (prevalencia de 2.5 %, IC 95 % = 1.7-3.6) y 128 para intolerancia a la lactosa (prevalencia de 10.7 %, IC 95 % = 9.0-12.5). Los estudiantes con APLV tuvieron mayor frecuencia de historia personal de alergia a alimentos y alergia a ácaros del polvo casero, comparados con los estudiantes con intolerancia a la lactosa. El prurito oral y las molestias cutáneas y respiratorias predominaron en la APLV. El cólico abdominal y las flatulencias predominaron en la intolerancia a la lactosa.

**Conclusiones:** La intolerancia a la lactosa fue más frecuente que la APLV; se observó en uno de cada 10 estudiantes y la APLV en uno de cada 400.

**Palabras clave:** Hipersensibilidad a la leche; Intolerancia a la lactosa; Estudiantes

## Abreviaturas y siglas

APLV, alergia a la proteína de la leche de vaca

IL, intolerancia a la lactosa

LV, leche de vaca

## Antecedentes

La leche de vaca (LV) es uno de los alimentos más consumidos alrededor del mundo. De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, el consumo de la LV *per cápita* en los países en desarrollo ha ido acercándose al de los países desarrollados. México, Japón, India, Mongolia, Irán, entre otros, mantienen un consumo de la LV considerado como medio.<sup>1</sup>

Entre las bondades de los alimentos lácteos está el aporte de nutrientes esenciales, calcio, potasio y vitamina D, entre otros; de igual forma, reducen el riesgo de enfermedades como hipertensión y síndrome metabólico.<sup>2</sup> Sin embargo, el consumo de la LV también puede producir molestias, principalmente por déficit enzimático, intolerancia a la lactosa (IL) o reacción alérgica, que se describe como alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV).

La IL puede clasificarse en tres grandes grupos: deficiencia de lactasa, malabsorción de la lactosa y predisposición a hipolactasia en la vida adulta (polimorfismo C/T-13910 de la lactasa). La IL por autorreporte es más frecuente en pacientes con colitis

ulcerativa que en pacientes con poliposis adenomatosa familiar.<sup>3</sup>

La APLV es más frecuente en los infantes. La Organización Mundial para la Salud recomienda que los bebés sean amamantados exclusivamente con leche materna por un tiempo ideal de seis meses y hasta por dos años.<sup>4</sup> Cuando no es posible, los niños reciben alimentación con sucedáneos de la leche, principalmente derivados de proteínas de la LV, lo que implica que los bebés puedan desarrollar alergia a estas proteínas.<sup>5</sup>

Las prevalencias de la IL y la APLV varían de acuerdo con el grupo racial y los hábitos de consumo de productos lácteos. En Estados Unidos casi 20 % de la población padece IL<sup>6</sup> y 30 % de la población indígena de Noruega.<sup>7</sup> Hasta 2 % de los adultos en Estados Unidos padece APLV<sup>8</sup> y 1 % en Europa,<sup>9</sup> pero en países como Corea no supera 0.3 %.<sup>10</sup>

La prevalencia de APLV en adultos es más baja porque la alergia en los infantes se resuelve con el transcurso de los años.<sup>11</sup>

En un estudio de cohorte en Europa se encontró una incidencia de 0.74 % de APLV durante los

dos primeros años de vida. En Islandia, Alemania, España y Lituania, cada niño que tuvo reto oral positivo a la LV también tenía prueba positiva para IgE específica; no obstante, en el Reino Unido, Holanda, Polonia e Italia hubo casos de alergia con prueba de IgE negativa. La mayoría de los niños con IgE asociada tenían signos y síntomas cutáneos y quienes no tenían IgE asociada solo presentaban síntomas gastrointestinales.<sup>12</sup>

En Taiwán se buscó si niños de 0.5 a 3.6 años de edad con deficiencia de hierro presentaban APLV; se encontró alta prevalencia (13.7 %). La causa de la anemia fue colitis erosiva y hemorrágica e hiperplasia linfóide; todos los pacientes se recuperaron de la anemia y de la alergia a la leche después de seis meses de eliminar la LV y suplementar su alimentación con hierro.<sup>13</sup>

En general, la prevalencia de APLV es mayor cuando la detección se hace por autorreporte que cuando se establece por diagnóstico médico debido a que existen tres tipos de APLV: medida por IgE, no mediada por IgE y presentación mixta. En la mediada por IgE prevalecen los signos y síntomas respiratorios y cutáneos y en la no mediada por IgE prevalecen signos y síntomas gastrointestinales.<sup>14</sup> Aun cuando es muy importante hacer todas estas pruebas,<sup>12,15</sup> no siempre es posible llevarlas a cabo.

En adultos jóvenes de Israel en quienes se eliminó la LV en su dieta durante la infancia por haber padecido alergia, se demostró que no alcanzaron la estatura que debían comparados con un grupo de la misma edad y sexo, pero sin alergia y sin eliminación de la LV.<sup>16</sup> Lo anterior demuestra que hacen falta más estudios en adultos jóvenes.

En México son escasas las investigaciones encaminadas a medir la dimensión de la IL y APLV en población adulta; por ello, este estudio tuvo como objetivo principal determinar la prevalencia de ambas entidades en una muestra de jóvenes estudiantes universitarios, así como describir las principales molestias clínicas en uno y otro grupo.

## Métodos

Estudio transversal llevado a cabo en la Universidad Autónoma del Estado de México. Se invitó a participar a estudiantes de las Facultades de Medicina, Odontología, Química e Ingeniería. La matrícula en las primeras tres facultades está representada principalmente por estudiantes del sexo femenino; para

igualar la representación de ambos sexos, se incluyó a la Facultad de Ingeniería, la cual tiene mayor cantidad de hombres. La invitación a participar se llevó a cabo a través de letreros colocados en los lugares más visibles para los alumnos. Después se acudió aleatoriamente a los salones de clases para explicar el objetivo de la investigación e invitar a los estudiantes a participar.

El universo de estudio estuvo conformado por 25 269 estudiantes, de 18 a 25 años, y la muestra por 1253 alumnos a quienes se aplicó un cuestionario autoaplicable estructurado; la muestra final fue de 1200 alumnos después de eliminar los cuestionarios incompletos. Con el cuestionario se indagó historia personal y familiar de enfermedades atópicas y presencia de reacciones adversas tras el consumo de la LV o sus derivados. Los métodos fueron publicados previamente.<sup>17</sup>

La prevalencia del APLV e IL se determinó a través de su frecuencia e intervalos de confianza a 95 % (IC 95 %) para proporciones. En la comparación de variables categóricas se utilizó chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. El valor de  $p \leq 0.05$  sirvió como límite para la significación estadística. El análisis de los datos fue realizado en el programa estadístico SPSS versión 20 (IBM Corp., Armonk, New York, Estados Unidos).

## Definiciones

- *Hipersensibilidad a la LV*: presencia de reacciones alérgicas después de comer alimentos o tomar bebidas;<sup>17</sup> se cuestionó si estas eran inducidas por el consumo de leche de vaca o sus derivados (como quesos, yogurt, crema, entre otros).<sup>18</sup>
- *Probable APLV*: reacción alérgica que ocurría durante las dos horas posteriores al consumo del alimento, caracterizada por urticaria o angioedema, dificultad para respirar, sibilancias, opresión faríngea o vómitos o diarrea.<sup>19</sup>
- *Reacción sistémica inducida por LV*: afectación de dos o más órganos o sistemas.
- *Intolerancia a la lactosa*: presencia de dolor abdominal, incremento de los ruidos intestinales, diarrea, flatulencias y distensión abdominal después del consumo de lácteos, independientemente de que al momento de la encuesta el estudiante los estuviera consumiendo o no.<sup>20,21</sup>

### Consideraciones éticas

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del Centro en Investigación en Ciencias Médicas de la Universidad Autónoma del Estado de México (registro 2014/05). Para participar en la encuesta, cada estudiante firmó un consentimiento informado por escrito.

### Resultados

En total, 161 de los 1200 estudiantes informaron la presencia de reacciones adversas posteriores al consumo de LV; de los 161, tres fueron eliminados por la falta de información, por lo que la prevalencia de hipersensibilidad a la LV se estimó a partir de 158 sujetos (13.2 %, IC 95 % = 11.3-15.1) (figura 1). Finalmente, 30 cumplieron con los criterios para APLV (prevalencia de 2.5 %, IC 95 % = 1.6-3.4 %) y 128 para IL (prevalencia de 10.7 %, IC 95 % = 8.9-12.4).

En el cuadro 1 se comparan las características de los estudiantes con APLV respecto a quienes presentaron IL; los primeros tuvieron mayor frecuencia de historia personal de alergia a alimentos y alergia

a ácaros del polvo casero. En cuanto al sexo y la historia familiar de enfermedad alérgica, no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Los síntomas cutáneos (prurito, urticaria, edema y enrojecimiento de la cara) solo se observaron en los estudiantes con APLV; el prurito oral y los síntomas respiratorios también predominaron significativamente en ese grupo. Los síntomas intestinales predominaron en aquellos con IL. La probable reacción sistémica (anafilaxia) solo se presentó en tres sujetos del grupo con APLV (prevalencia de 0.25 % respecto a 1197 estudiantes de la muestra total estudiada) (cuadro 2).

### Discusión

En México, las reacciones adversas relacionadas con el consumo de alimentos en población adulta han recibido poca atención; de tal forma, nuestro estudio contribuye a describir los problemas de salud originados por el consumo de LV y sus derivados en una muestra de estudiantes universitarios. Aproximadamente 15 % de los participantes declaró molestias

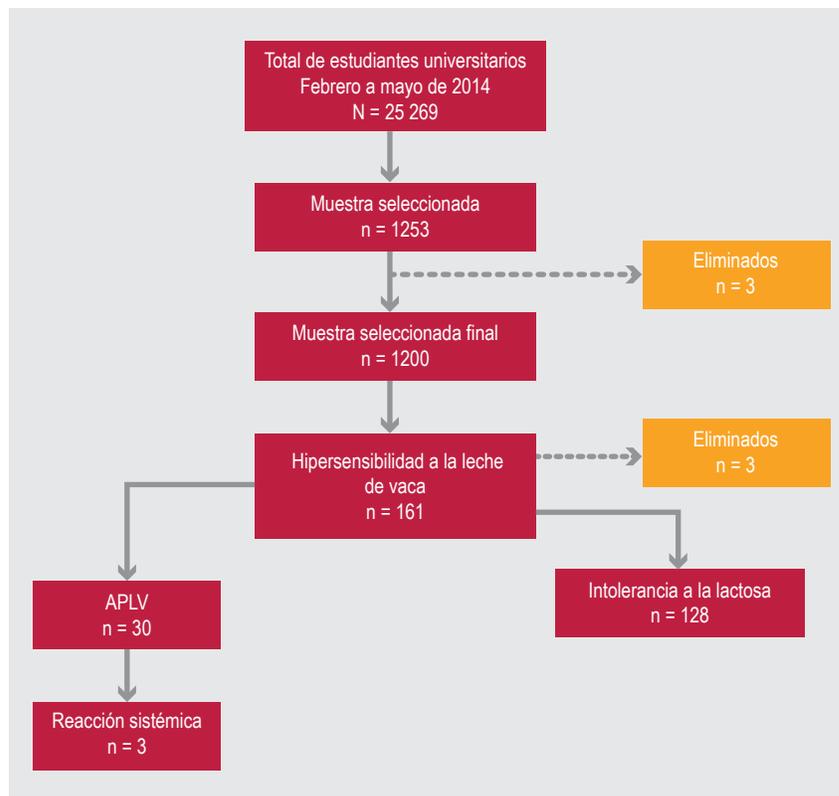


Figura 1. Flujograma de la selección de sujetos para determinar la prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) e intolerancia a lactosa (IL) en estudiantes universitarios.

Cuadro 1. Comparación de los estudiantes universitarios con alergia a la proteína de la leche de vaca versus intolerancia a la lactosa (n = 158)

Variable	APLV n = 30		IL n = 128		p
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>					
Mujer	26	86.7	91	71.1	0.105
Hombre	4	13.3	37	28.9	
<b>Historia personal de enfermedad atópica</b>					
Asma	2	6.7	5	3.9	0.618
Rinitis alérgica	7	23.3	24	18.8	0.569
Dermatitis atópica	4	13.3	6	4.7	0.097
Urticaria	4	13.3	6	4.7	0.097
Alergia a medicamentos	3	10.0	19	14.8	0.769
Alergia a alimentos	27	90.0	7	5.5	< 0.001
Alergia a ácaros del polvo casero	10	33.3	17	13.3	0.009
Alergia al polen	3	10.0	16	12.5	0.999
<b>Historia familiar de enfermedad atópica</b>					
Asma	5	16.7	13	10.2	0.312
Rinitis alérgica	9	30.0	26	20.3	0.250
Dermatitis atópica	3	10.0	14	10.9	0.999

Valor de p obtenido por chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. APLV = alergia a la proteína de la leche de vaca, IL = intolerancia a la lactosa.

tras el consumo de LV; la mayoría de los síntomas estuvieron relacionados con IL (10.7 %) y probable APLV (2.5 %). Notoriamente se identificaron tres casos de anafilaxia asociada con APLV.

Sin duda, la IL es el trastorno clínico más frecuente relacionado con el consumo de LV. Habitualmente, la producción intestinal de lactasa inicia su decremento a los dos años de vida, de tal manera que la prevalencia de deficiencia de lactasa puede ser hasta de 70 % durante la vida adulta.<sup>20</sup> Sin embargo, esta deficiencia fisiológica no necesariamente va acompañada de síntomas intestinales con el consumo habitual de LV. En esta investigación, más de 10 % de los estudiantes tuvo IL, por lo que si extrapolamos esta prevalencia al universo de estudio entonces existen más de 2700 casos de IL en los jóvenes universitarios.

Un factor importante que influye en la frecuencia de IL es la raza: en Estados Unidos, por ejemplo, la prevalencia de IL en adultos europeo-americanos fue de 7.2 %, inferior a 19.5 y 10 %, respectivamente, en adultos afroamericanos e hispanoamericanos.<sup>6</sup>

Otro ejemplo son los indígenas sami de Noruega: la prevalencia de IL en hombres fue de 17 % y en mujeres, de 27.1 %.<sup>7</sup> Parece que el consumo poco frecuente de LV, además de la herencia, está relacionado con mayor prevalencia de IL.

Estimaciones a partir de la prevalencia de APLV en los estudiantes universitarios hacen suponer que al menos 632 de ellos tienen síntomas compatibles con este padecimiento. Diferencias étnicas o geográficas influyen significativamente en la cantidad de personas que se pueden ver afectadas por APLV. Un estudio reciente en Estados Unidos, que incluyó a más de 40 mil sujetos adultos, mostró que la prevalencia de alergia a la LV fue de 1.9 %; el grupo con mayor afectación fueron los adultos de 18 a 29 años (2.4 %) y los menos afectados, los adultos mayores (1.9 %).<sup>8</sup> En Europa, la autopercepción general de alergia a LV, determinada a partir de un metaanálisis que incluyó 42 estudios, fue de 1.5 %; como se esperaba, los niños de dos a cinco años de edad fue el grupo con mayor prevalencia (2.5 %), en tanto en los adultos fue de 1.1 %.<sup>9</sup> Un país donde la APLV

parece no ser tan frecuente es Corea: la prevalencia en niños fue de 0.08 a 0.26 % en un estudio que no incluyó adultos.<sup>10</sup> En el Occidente de México, dos estudios han contribuido a analizar el problema de APLV, uno de ellos incluyó población adulta y otro adolescentes tardíos; las prevalencias fueron 1.5 y 1.9 %, respectivamente.<sup>22,23</sup> Nuestro estudio expande y actualiza el conocimiento relacionado con la prevalencia de la APLV, la cual fue similar a la registrada en Estados Unidos, superior al compararla con la de países asiáticos e inferior respecto a la de Europa.

Las características clínicas de los grupos con IL e APLV fueron consistentes con las definiciones operacionales, sin embargo, deseamos destacar el prurito oral, que predominó en los sujetos con APLV.

Recientemente se planteó la existencia de dos fenotipos del síndrome de alergia oral, según los alimentos que producen los síntomas;<sup>24</sup> en ese sentido, uno de cada cinco sujetos con APLV tuvo síntomas orales después del consumo de LV, que bien podrían corresponder al fenotipo II de dicha propuesta.

Entre las principales causas de anafilaxia están los alimentos, seguidos de los medicamentos y la alergia al veneno de insectos. Según el área geográfica, los alimentos que con más frecuencia se relacionan con anafilaxia son la LV, los pescados y mariscos y los frutos secos.<sup>22,25,26,27</sup> En este estudio, la prevalencia de anafilaxia inducida por LV fue de 0.25 %, que contrasta notoriamente con los hallazgos observados previamente en México,

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas asociadas con alergia a la proteína de la leche de vaca e intolerancia a la lactosa (n = 158)

Síntomas	APLV (n = 30)		IL (n = 128)		p
Síntomas cutáneos	22	73.3	0	0	< 0.0001
Prurito	10	33.3	0	0	< 0.0001
Urticaria	7	23.3	0	0	< 0.0001
Edema de la cara	4	13.3	0	0	0.001
Enrojecimiento de la cara	13	43.3	0	0	< 0.0001
Síntomas intestinales	26	86.7	127	99.2	0.005
Prurito oral	6	20.0	0	0	< 0.0001
Pirosis	11	36.7	63	49.2	0.215
Distensión abdominal	18	60.0	88	68.8	0.359
Dolor abdominal tipo cólico	15	50.0	103	80.5	0.001
Vómitos	6	20.0	19	14.8	0.486
Diarrea	9	30.0	49	38.3	0.397
Flatulencias	8	26.7	62	48.4	0.031
Constipación	8	26.7	44	34.4	0.419
Síntomas respiratorios	15	50.0	2	1.6	< 0.0001
Opresión faríngea	7	23.3	0	0	< 0.0001
Estornudos	7	23.3	0	0	< 0.0001
Tos	3	10.0	1	0.8	0.022
Sibilancias	1	3.3	0	0	0.190
Congestión nasal	5	16.7	2	1.6	0.003
Disnea	5	16.7	0	0	< 0.0001
Rinorrea	6	20.0	0	0	< 0.0001
Probable reacción sistémica	3	10.0	0	0	0.006

Valor de p obtenido por chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. APLV = alergia a la proteína de la leche de vaca, IL = intolerancia a la lactosa.

donde en adolescentes tardíos la frecuencia fue de 0.05 %;<sup>23</sup> en adultos jóvenes no se documentaron casos de anafilaxis relacionada con el consumo de LV.<sup>22</sup>

Por otra parte, de nuestros resultados puede inferirse que existieron al menos 63 casos de anafilaxis inducida por LV en los estudiantes universitarios, que pone en perspectiva la falta de diagnóstico por parte de los médicos, ya que ningún estudiante se refirió a sus síntomas con el término de anafilaxia. Adicionalmente, desconocemos si los centros universitarios cuentan con los recursos necesarios para atender este tipo de eventualidades; lo que sí sabemos es que en México no se expende adrenalina para autoaplicación, condición que agrega un factor de riesgo y que pone en peligro la vida de quienes padecen anafilaxia.

#### Limitaciones del estudio

Para interpretar los resultados de nuestro estudio deben considerarse las siguientes limitaciones:

- Los resultados se obtuvieron a partir de una encuesta y no fue posible verificar clínicamente el diagnóstico de APLV o IL; quedaron fuera de

nuestro alcance pruebas como la tolerancia a la lactosa y la cuantificación de hidrógeno exhalado o pruebas para determinar IgE específica para las proteínas de la LV.

- Las definiciones operacionales que utilizamos para delimitar APLV o IL no permitieron determinar con claridad el número de estudiantes que padecían ambos problemas.
- Dado el diseño transversal de la investigación, no fue posible establecer la edad de inicio de los síntomas de APLV o IL y de esta manera identificar los casos que tuvieron un inicio durante etapas tempranas de la vida y que persistieron al momento de realizar la investigación y los casos con inicio reciente.

#### Conclusiones

Los resultados indican que la APLV en estudiantes universitarios tiene una prevalencia de 2.5 %, lo que sugiere que no es un problema exclusivo de la etapa infantil y es posible identificarlo en la vida adulta. Por otro lado, también muestran que la frecuencia de IL estuvo presente en uno de cada 10 estudiantes; en el contexto mundial, esa cantidad está ubicada en un nivel bajo.

---

#### Referencias

1. Portal lácteo. Leche y productos lácteos [en línea]. México: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura; 2019. Disponible en: <http://www.fao.org/dairy-production-products/products/es/>
2. Bailey RK, Fileti CP, Keith J, Tropez-Sims S, Price W, Allison-Otley SD. Lactose intolerance and health disparities among African Americans and Hispanic Americans: an updated consensus statement. *J Natl Med Assoc.* 2013;105(2):112-127. DOI: 10.1016/s0027-9684(15)30113-9
3. Walkowiak J, Fidler-Witón E, Glapa A, Paszkowski J, Borejsza-Wysocki M, Miśkiewicz-Chotnicka A, et al. Lactose intolerance, lactose malabsorption and genetic predisposition to adult-type hypolactasia in patients after restorative proctocolectomy. *Acta Biochem Pol.* 2019;66(2):173-175. DOI: 10.18388/abp.2018\_2730
4. Department of Child Adolescent Health Development. The optimal duration of exclusive breastfeeding. En: Report of an expert consultation. Suiza: Department of Nutrition for Health and Development, World Health Organization; 2001. Disponible en: [https://www.who.int/nutrition/publications/optimal\\_duration\\_of\\_exc\\_bfeeding\\_report\\_eng.pdf](https://www.who.int/nutrition/publications/optimal_duration_of_exc_bfeeding_report_eng.pdf)
5. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, Bocquet A, Darmaun D, Feillet F, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: an update. *Arch Pediatr.* 2018;25(3):236-243. DOI: 10.1016/j.arcped.2018.01.007
6. Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, He M, Wagner SE, Foushee HR, et al. Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):191-198. DOI: 10.3945/ajcn.110.009860

7. Hansen KL, Brustad M, Johnsen K. Prevalence of self-reported stomach symptoms after consuming milk among indigenous Sami and non-Sami in Northern- and Mid-Norway - the SAMINOR study. *Int J Circumpolar Health*. 2015;74(1):25762. DOI: 10.3402/ijch.v74.25762
8. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e185630. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630
9. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007. DOI: 10.1111/all.12423
10. Kim M, Lee JY, Jeon HY, Yang HK, Lee KJ, Han Y, et al. Prevalence of immediate-type food allergy in Korean schoolchildren in 2015: a nationwide, population-based study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):410-416. DOI: 10.4168/aaair.2017.9.5.410
11. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-1177. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.023
12. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children-EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963-972. DOI: 10.1111/all.12630
13. Lai FP, Yang YJ. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(1):48-52. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.01.004
14. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2016;58(1):1-11.
15. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2019;11(5):1051-1064. DOI:10.3390/nu11051051
16. Sinai T, Goldberg MR, Nachshon L, Amitzur-Levy R, Yichie T, Katz Y, et al. Reduced final height and inadequate nutritional intake in cow's milk-allergic young adults. 2019;7(2):509-515. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.11.038
17. 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
18. Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, Fragapane J, Joseph L, St Pierre Y, et al. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1327-1335. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.03.015
19. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):559-562. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70224-1
20. Rosado JL. Intolerancia a la lactosa. *Gac Med Mex*. 2016;152(Supl 1):67-73. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s1/GMM\\_152\\_2016\\_S1\\_067-073.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s1/GMM_152_2016_S1_067-073.pdf)
21. Do Nascimento-Rangel AH, Cavalcanti-Sales D, Antas-Urbano S, Bezerra-Galvao JG, de Andrade-Neto JC, de Souza-Macedo C. Lactose intolerance and cow's milk protein allergy. *Food Sci Technol (Campinas)*. 2016;36(2):179-187. DOI:10.1590/1678-457X.0019
22. 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
23. Bedolla-Pulido TR, Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TI, Domínguez-García MV, Hernández-Colín DD, et al. Self-reported hypersensitivity and allergy to foods amongst Mexican adolescents: prevalence and associated factors. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(3):246-253. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.6.511

24. 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
25. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013;68(11):1353-261. DOI: 10.1111/all.12272
26. De Silva NR, Dasanayake WMDK, Karunatilake C, Wickramasingha GD, de Silva BD, Malavige GN. Aetiology of anaphylaxis in patients referred to an immunology clinic in Colombo, Sri Lanka. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:81. DOI: 10.1186/s13223-018-0295-0
27. Fernandes RA, Regateiro F, Pereira C, Faria E, Pita J, Todo-Bom A, et al. Anaphylaxis in a food allergy outpatient department: one-year review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018;50(2):81-88. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.45

## Thyroid disorders in spontaneous chronic urticaria

### Alteraciones tiroideas en urticaria crónica espontánea

Patricia María O'Farrill-Romanillos,<sup>1</sup> Fabián Eduardo Álvarez-Chávez,<sup>1</sup> Juan José Xochihua-García<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Chronic spontaneous urticaria (CSU) is linked to thyroid disease in up to 54%, with predominance of hypothyroidism.

**Objective:** To describe the impairments of the thyroid function in patients with CSU in a third level of care.

**Methods:** A cross-sectional, observational, and descriptive study in which we have included men and women over 18-year-old with CSU; in which TSH and free T4 were quantified. According to the results, they were classified as euthyroid, hyperthyroid, and hypothyroid; in the latter ones, the presence of antithyroid antibodies was intentionally sought. The demographic and biochemical characteristics of the results were assessed.

**Results:** The clinical characteristics of 127 patients with CSU were analyzed. Women accounted for 78%. The average age was  $44.5 \pm 15.1$  years. Impairments of the thyroid function were identified in 50 patients (39%), and subclinical hypothyroidism (SH) occurred in 41 (82%) of them; patients with hyperthyroidism were not found. Of the patients with hypothyroidism, 14 (28%) presented positive antibodies; all of them were women.

**Conclusions:** More than a third of the analyzed patients with CSU presented impairments of the thyroid function; subclinical hypothyroidism (SH) was more common. The importance of identifying this entity lies in the possibility of a multidisciplinary treatment with endocrinology. Subsequent studies may establish whether the presence of hypothyroidism influences the activity of CSU.

**Key words:** Urticaria; Hypothyroidism; Autoimmune thyroiditis

Este artículo debe citarse como: O'Farrill-Romanillos PM, Álvarez-Chávez FE, Xochihua-García JJ. Alteraciones tiroideas en urticaria crónica espontánea. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):403-408

#### ORCID

Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Fabián Eduardo Álvarez-Chávez, 0000-0003-4051-6039; Juan José Xochihua-García, 0000-0003-1658-818X

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

Recibido: 2019-05-06  
Aceptado: 2019-10-01  
DOI: 10.29262/ram.v66i4.629

Correspondencia: Patricia María O'Farrill-Romanillos.  
patyfritzenwalden@hotmail.com



## Resumen

**Antecedentes:** La urticaria crónica espontánea (UCE) se asocia con enfermedad tiroidea hasta en 54 %, con predominio de hipotiroidismo.

**Objetivo:** Describir las alteraciones de la función tiroidea en pacientes con UCE en un tercer nivel de atención.

**Métodos:** Estudio trasversal, observacional y descriptivo en el que se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con UCE en quienes se cuantificó TSH y T4 libre. De acuerdo con los resultados, fueron clasificados como eutiroides, hipertiroideos e hipotiroideos, en estos últimos se buscó intencionadamente anticuerpos antitiroideos. Se evaluaron las características demográficas y bioquímicas de los resultados.

**Resultados:** Se analizaron las características clínicas de 127 pacientes con UCE. Las mujeres representaron 78 %. La media de edad fue de  $44.5 \pm 15.1$  años. Se identificaron alteraciones de la función tiroidea en 50 pacientes (39 %); hipotiroidismo subclínico (HS) en 41 (82%) y ninguno con hipertiroidismo. De los pacientes con hipotiroidismo, 14 (28%) presentaron anticuerpos positivos; todas eran mujeres.

**Conclusiones:** Más de un tercio de los pacientes con UCE analizados presentaron alteraciones de la función tiroidea; fue más común el hipotiroidismo subclínico. La importancia de identificar esta entidad radica en la posibilidad de tratamiento multidisciplinario con el servicio de endocrinología. Estudios posteriores podrán establecer si el hipotiroidismo influye en la actividad de la UCE.

**Palabras clave:** Urticaria; Hipotiroidismo; Tiroiditis autoinmune

## Abreviaturas y siglas

anti-Tg, anti-tiroglobulina

anti-TPO, anticuerpo antiperoxidasa

TSH, *thyroid stimulating hormone*

UC, urticaria crónica

UCE, urticaria crónica espontánea

## Antecedentes

La urticaria es una enfermedad caracterizada por ronchas o angioedema acompañados de prurito. Se estima que 20 % de la población mundial cursará con un cuadro de urticaria en su vida.<sup>1</sup> Se denomina urticaria crónica (UC) cuando tiene una duración mayor a seis semanas y espontánea (UCE) cuando no se identifica un factor desencadenante.<sup>2,3</sup> Su prevalencia es de 0.5 a 5 % en el mundo, con predominio del sexo femenino (hasta 77 %) y un pico de incidencia entre los 20 y 40 años, con una duración promedio de dos a cinco años en 80 % de los casos.<sup>4,5,6,7,8</sup>

La degranulación de la célula cebada es el evento central en la fisiopatología de la urticaria, la cual puede desencadenarse por múltiples estímulos que conllevan a la liberación de gránulos preformados (histamina, leucotrieno C4, prostaglandina D2 y factor activador de plaquetas) que dan origen al prurito, eritema y edema.<sup>1,9</sup>

El diagnóstico es clínico pero la identificación de la causa implica un verdadero reto. El protocolo diagnóstico se enfoca en identificar autoinmunidad, infecciones y enfermedad tiroidea, entre las causas más comunes.<sup>1</sup>

La asociación entre las alteraciones de la función tiroidea y UCE es variable. Kolkhin *et al.* realizaron una revisión sistemática y reportaron una prevalencia de 54 %; un estudio publicado en 2015 analizó a 80 pacientes con UCE, 32 % presentaba enfermedad tiroidea, con predominio del hipotiroidismo.<sup>6,8,9</sup> Okba *et al.* estudiaron a 54 pacientes con UCE, 22 % tenía anticuerpos antitiroideos positivos (todas mujeres); el anticuerpo que predominó fue el antiperoxidasa (anti-TPO).<sup>10</sup>

La enfermedad tiroidea puede presentarse como hipotiroidismo subclínico (niveles de TSH [thyroid stimulating hormone] entre 4.5 y 10  $\mu$ U/L), clínico (TSH > 10  $\mu$ U/L) o hipertiroi-

dismo (TSH < 0.39  $\mu$ U/L para el tipo subclínico y < 0.1  $\mu$ U/L para el clínico).<sup>11,12,13,14</sup>

En urticaria crónica se ha propuesto que la generación de citocinas tiene un efecto directo sobre el hipotálamo y la producción de TSH; el propio aumento de la TSH deriva en mayor expresión de receptores para interleucina (IL) 1, IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , leucotrienos y prostaglandinas, perpetuando el círculo vicioso. En pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos, ya sea anti-TPO o anti-tiroglobulina (anti-Tg), estos tienen la propiedad de degranular células cebadas por sí mismos.<sup>9,15,16,17,18</sup>

Las guías actuales para el tratamiento de la UCE recomiendan la administración de antihistamínicos H1 no sedantes, con aumento de la dosis hasta de cuatro veces si no se presenta un adecuado control de los síntomas y el uso de inmunosupresores o biológicos para casos con falta de control de la enfermedad.<sup>19</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue describir las alteraciones de la función tiroidea a través de la medición de TSH y T4 libre en pacientes con UCE de un hospital de tercer nivel.

## Métodos

Estudio transversal, observacional y descriptivo que incluyó a pacientes mayores de 18 años de edad con UCE a quienes se les solicitó TSH y T4 libre como parte del diagnóstico (otros exámenes fueron biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, urocultivo, coproparasitoscópico, prueba de suero autólogo, los cuales no fueron considerados para este estudio). Con base en los resultados, los pacientes fueron diagnosticados con hipotiroidismo subclínico (TSH 4.5-10  $\mu$ U/L), hipotiroidismo clínico (TSH > 10  $\mu$ U/L) e hipertiroidismo (TSH < 0.1  $\mu$ U/L y T4 libre > 1.8 ng/mL).

A los pacientes hipotiroideos se les solicitó anticuerpos anti-TPO y anti-Tg para complementación diagnóstica. Con estadística descriptiva se evaluaron las características demográficas y bioquímicas de los participantes. Se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 22.

## Resultados

Se incluyó a 127 pacientes con UCE de primera vez en nuestro servicio, sin diagnóstico previo de enfermedad tiroidea.

El sexo femenino correspondió a 78 % de la muestra. La media de edad fue de 44.5  $\pm$  15.1 años. Cincuenta de ellos (39 %) presentaron alteraciones en la TSH o T4 libre, 82 % correspondió a hipotiroidismo subclínico y 18 % a hipotiroidismo clínico; no identificamos hipertiroidismo subclínico o clínico (cuadro 1).

La mediana de TSH fue de 6.2  $\mu$ U/L (5.35-8.31), para el hipotiroidismo subclínico fue de 5.75  $\mu$ U/L (5.26-6.45) y en el clínico de 16.3  $\mu$ U/L (12-30.34). La mediana de T4 libre fue de 1.19  $\mu$ U/L (1.1-1.3); 1.27  $\mu$ U/L (1.12-1.31) en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y 1.08  $\mu$ U/L (0.91-1.09) en los clínicos (cuadro 1).

La tiroiditis autoinmune se identificó en 14 pacientes (28 %), todas mujeres, 10 con hipotiroidismo subclínico y cuatro con hipotiroidismo clínico; cuatro (28.6 %) solo fueron positivas a anti-TPO, dos (14.3 %) a anti-Tg y ocho (57.1 %) con positividad a ambos anticuerpos (figura 1).

## Discusión

En nuestra población predominó el sexo femenino en 78 %, de forma similar a lo reportado en la literatura internacional.

Díaz Angulo *et al.* registraron enfermedad tiroidea en 14.9 % de su población, el hipertiroidismo clínico y subclínico fue de 1.2 y 5.5 %, respectivamente, mientras que el hipotiroidismo clínico y subclínico se reportó en 3.8 y 4.4 %. En nuestro estudio, el reporte de enfermedad tiroidea fue mayor, con una diferencia más amplia entre el tipo clínico y el subclínico (25 %), sin pacientes con hipertiroidismo. En el estudio citado de Díaz Angulo no se mencionan los títulos considerados para la definición de hipotiroidismo o hipertiroidismo, lo cual podría ser el motivo de la diferencia al comparar sus resultados con los nuestros, ya que incluso cuenta con una población mayor.<sup>20</sup>

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006 reportó una prevalencia de 8 % de hipotiroidismo en adultos y 4.5 % de hipertiroidismo en población general, lo cual podría justificar la ausencia de pacientes hipertiroides, además nuestro servicio no es un centro de referencia para enfermedades tiroideas.<sup>21</sup>

Czarnecka *et al.* reportaron tiroiditis autoinmune en 24 % de 148 pacientes con UCE, resultado similar al nuestro, sin embargo, en nuestro estudio

Cuadro 1. Características de pacientes con alteraciones de las pruebas de función tiroidea				
	Hipotiroidismo subclínico n = 41 (82 %)		Hipotiroidismo clínico n = 9 (18 %)	
Edad (años)*	42.8 ± 14.1		48.2 ± 15.8	
	Mediana	RIC	Mediana	RIC
TSH (mU/L)	5.71	5.26-6.45	16.3	12-30.4
T4 libre (mU/L)	1.27	1.12-1.31	1.08	0.91-1.09
	n	%	n	%
Sexo				
Mujer	36	72	7	14
Hombre	5	10	2	4
Anti-TPO positivos	3	21.4	1	7.1
Anti-Tg positivos	2	14	0	0
Anti-TPO y anti-Tg positivos	5	35.7	3	21.4

\*Los valores son presentados como media y desviación estándar.  
Anti-Tg = anticuerpos tiroglobulina, anti-TPO = anticuerpos antiperoxidasa.

solo solicitamos anticuerpos antitiroideos a los pacientes con alteraciones de TSH, por lo que pacientes con tiroiditis autoinmune en fase eutiroidea probablemente no fueron diagnosticados.<sup>22</sup>

La importancia de identificar a los pacientes hipotiroideos con UCE radica en su asociación con autoinmunidad, lo cual ha sido identificado en cohortes como la de Confino Cohen *et al.*, quienes evaluaron a pacientes con UCE e hipotiroidismo durante 17 años y concluyeron que la UCE tiene una razón de momios de 17.3 (IC 95 % = 13.51-22.2) para desarrollar tiroiditis autoinmune.<sup>23</sup>

Por otro lado, el tratamiento multidisciplinario con el servicio de endocrinología es importante ya que 4.5 % del hipotiroidismo subclínico evolucionará a hipotiroidismo clínico cuando coexiste con anticuerpos antitiroideos positivos.<sup>24</sup>

Estos puntos deben ser considerados al evaluar el tratamiento de los pacientes con hipotiroidismo subclínico y UCE.

## Conclusiones

En nuestro estudio predominó el hipotiroidismo subclínico como alteración de la función tiroidea.

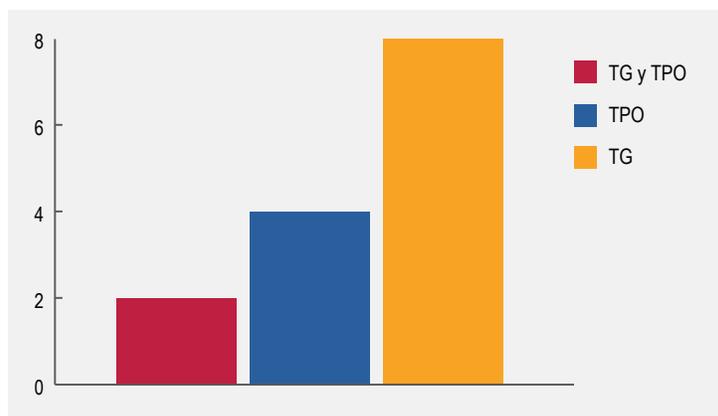


Figura 1. Frecuencia de positividad de los anticuerpos antitiroideos. De los 50 pacientes con hipotiroidismo, 14 (28 %) tenían anticuerpos antitiroideos positivos y eran mujeres, cuatro (28.6 %) solo fueron positivas a anti-peroxidasa (TPO), dos (14.3 %) solo a tiroglobulina (TG) y ocho (57.1 %) tenían ambos positivos.

Su detección es importante por su asociación con autoinmunidad y su evolución a hipotiroidismo clínico. El manejo multidisciplinario en conjunto con el

servicio de endocrinología es fundamental para evaluar de forma individual la necesidad de tratamiento adicional al de la UCE.

---

## Referencias

1. Quirt J, Lima H, Wasserman S. Urticaria: a multidisciplinary disease. Where are we now? *Curr Derm Rep.* 2015;4(1):8-14.
2. Folci M, Heffler E, Canonica G, Furlan R, Brunetta E. Cutting edge: biomarkers for chronic spontaneous urticaria. *J Immunol Res.* 2018;2:1-12. DOI: 10.1155/2018/5615109
3. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos M, Ortega-Martell J, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, et al. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(Supl 2):117-193. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/49/66>
4. Chuamanochan M, Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Nuchkull P. Clinical features of chronic urticaria in aging population. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;15(4):201-205. DOI: 10.12932/AP0708
5. Gaffari J, Khademloo M, Mohammadzadeh I, Golpoor M. Chronic urticaria: the necessity of laboratory examination. *Zahedam J Res Med Sci.* 2013;15(4):66-68. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/db66/fd6a422e94fe90da98500285867089af6b50.pdf>
6. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy.* 2017;72(10):1440-1460. DOI: 10.1111/all.13182
7. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(8):869-873. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x
8. Sarbit S. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):33-52. DOI: 10.1016/j.iac.2013.09.012
9. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):547-565. DOI: 10.1111/cea.12494
10. Okba AM, Sheha DS, Moustafa AS, El-Sherbeny A, Mohamed AA, Aglan MF. Association between thyroid autoimmunity and chronic urticaria in patient versus healthy controls. *Egypt J Obes Diabetes Endocrinol.* 2015;1(2):84-89. DOI: 10.4103/2356-8062.170206
11. El Gayyar MA, Helmy MI, Abdelhafez A, et al. Evaluation of thyroid hormone abnormalities and thyroid autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and alopecia areata Egyptian patients. *Asian J Dermatol.* 2011;3(1):1-12. DOI: 10.3923/ajd.2011.1.12
12. Nuzzo V, Tauchmanova L, Colasanti P, Zuccoli A, Colao A, et al. Idiopathic chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Dermato-Endocrinol.* 2011; 3(4):255-258. DOI: 10.4161/derm.3.4.17066
13. Kasumagic-Halilovic E, Beslic N, Ovcina-Kurtovic N. Thyroid autoimmunity in patient with chronic urticaria. *Med Arch.* 2017;71(1):29-31. DOI: 10.5455/medarch.2017.71.29-31
14. United Kingdom National Screening Committee. External Review: adult screening for thyroid dysfunction. *Solutions for Public Health;* 2017.
15. Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticciello L, Laganá B, Leccese F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy.* 2005;60(4):489-493. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00723.x
16. Ehlers M, Jordan AL, Feldkamp J, Fritzen R, Quadbeck B, Haase M, et al. Anti-thyroperoxidase antibody levels > 500 IU/mL; indicate a moderately increased risk for developing hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res.* 2016;48(10):623-629. DOI: 10.1055/s-0042-112815
17. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):33-52. DOI: 10.1016/j.iac.2013.09.012

18. Chanprapaph K, Iamsumang W, Wattanakrai P, Vachiramom V. Thyroid autoimmunity and autoimmunity in chronic spontaneous urticaria linked to disease severity, therapeutic response, and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int.* 2018;9856843. DOI: 10.1155/2018/9856843
19. Viswanathan R, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(5): 337-341. DOI: 10.1016/j.anai.2012.02.018
20. Diaz-Angulo S, López-Hoyos M, Muñoz-Cacho P, Fernández M, López-Escobar M, Rodríguez F, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in Spanish patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study involving 343 subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(4):692-693. DOI: 10.1111/jdv.12979
21. Sánchez-Romero LM. Concentraciones séricas de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en niños, adolescentes y adultos mexicanos: resultados de la ENSANUT 2006. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
22. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A, Jenerowicz D, Szeliga A, Adamski Z, Łącka K. Thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Postepy Dermatol Allergol.* 2017;34(6):566-572. DOI: 10.5114/ada.2017.72464
23. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1307-1313. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.043
24. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Res.* 2008;29(1):76-131. DOI: 10.1210/er.2006-0043

## Executive Summary of ARIA 2019: Integrated care pathways for allergic rhinitis in Argentina, Spain and Mexico

### Resumen ejecutivo de ARIA 2019: vías integradas de atención para la rinitis alérgica en Argentina, España y México

Juan Carlos Ivancevich,<sup>1</sup> Victoria Cardona,<sup>2</sup> Désirée Larenas Linnemann,<sup>3</sup> Joaquim Mullol,<sup>4</sup> Hugo Neffen,<sup>5</sup> Mario Zernotti,<sup>6</sup> Estrella Asayag,<sup>7</sup> Ariel Eduardo Blua,<sup>8</sup> R. Maximiliano Gómez,<sup>9</sup> Edgardo Jares,<sup>10</sup> Jorge Máspero,<sup>11</sup> Josep M. Anto,<sup>12</sup> Toni Dedeu,<sup>13</sup> Mónica Rodríguez-González,<sup>14</sup> Yunuen Rocío Huerta-Villalobos,<sup>15</sup> José Miguel Fuentes-Pérez,<sup>15</sup> Eréndira Rodríguez-Zagal,<sup>15</sup> Antonio Valero,<sup>16</sup> Joan Bartra,<sup>17</sup> Isam Alobid,<sup>18</sup> José Antonio Castillo-Vizueté,<sup>19</sup> Teresa Dordal,<sup>20</sup> Rafael Hijano,<sup>21</sup> César Picado,<sup>22</sup> Joaquín Sastre,<sup>23</sup> Martín Bedolla-Barajas,<sup>24</sup> María Teresa Burguete-Cabañas,<sup>25</sup> María del Carme Costa-Domínguez,<sup>15</sup> Margarita Domínguez-Silva,<sup>15</sup> Jesús Guillermo Espinoza-Contreras,<sup>26</sup> José Luis Gálvez-Romero,<sup>27</sup> Cecilia Yvonne García-Cobas,<sup>28</sup> María de la Luz Hortensia García-Cruz,<sup>15</sup> Luiana Hernández-Velázquez,<sup>29</sup> Jorge A. Luna-Pech,<sup>30</sup> Juan José Matta,<sup>31</sup> María Dolores Mogica-Martínez,<sup>15</sup> Daniela Rivero-Yeverino,<sup>32</sup> Lucy Tania Ruiz,<sup>15</sup> Blanca E. Del Río-Navarro,<sup>33</sup> Javier Gómez-Vera,<sup>34</sup> Alejandra Macías-Weinmann,<sup>35</sup> Ionna Agache,<sup>36</sup> Ignacio Ansoategui,<sup>37</sup> Claus Bachert,<sup>38</sup> Anna Bedbrook,<sup>39</sup> Giorgio Walter Canonica,<sup>40</sup> Thomas B. Casale,<sup>41</sup> Álvaro Cruz,<sup>42</sup> Wytske Fokkens,<sup>43</sup> Peter Hellings,<sup>44</sup> Bolesław Samolinski,<sup>45</sup> Jean Bousquet<sup>39</sup>

#### Abstract

The health and economic impact of allergic diseases are increasing rapidly, and changes in management strategies are required. Its influence reduces the capacity of work and school performance by at least a third. The ICPs of the airways (integrated care pathways for respiratory diseases) are structured multidisciplinary healthcare plans, promoting the recommendations of the guidelines in local protocols and their application to clinical practice. This document presents an executive summary for Argentina, Mexico, and Spain. Next-generation ARIA guidelines are being developed for the pharmacological treatment of allergic rhinitis (AR), using the GRADE-based guidelines for AR, tested with real-life evidence provided by mobile technology with visual analogue scales. It is concluded that in the AR treatment, H1-antihistamines are less effective than intranasal corticosteroids (INCS), in severe AR the INCS represent the first line of treatment, and intranasal combination INCS + anti-H1 is more effective than monotherapy. However, according to the MASK real-life observational study, patients have poor adherence to treatment and often self-medicate, according to their needs.

**Keywords:** ARIA; Allergic rhinitis; Integrated care pathways; Real life; Adherence; Self medication

Este artículo debe citarse como: Ivancevich JC, Cardona V, Larenas-Linnemann D, Mullol J, Neffen H, Zernotti M, et al. Resumen ejecutivo de ARIA 2019: vías integradas de atención para la rinitis alérgica en Argentina, España y México. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):409-425



## Resumen

El impacto sanitario y económico de las enfermedades alérgicas está aumentando rápidamente y se necesitan cambios en las estrategias para su manejo. Su influencia reduce al menos en un tercio la capacidad de desempeño laboral y escolar. Los ICP (Vías Integradas de Atención) de las enfermedades de las vías respiratorias son planes de atención estructurados y multidisciplinarios, que promueven las recomendaciones de las guías en protocolos locales y su aplicación a la práctica clínica. En este documento se presenta un resumen ejecutivo para Argentina, México y España. Se desarrollan las guías ARIA de próxima generación para el tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica (RA) utilizando las pautas basadas en GRADE para RA, probadas con evidencia de la vida real proporcionada por tecnología móvil basada en escalas visuales analógicas. Se concluye que en el tratamiento de la RA, los antihistamínicos anti-H1 son menos efectivos que los corticoides intranasales (CINS), que en la rinitis grave los CINS representan la primera línea de tratamiento, y que la combinación intranasal de CINS + anti-H1 es más eficaz que la monoterapia. Sin embargo, según el estudio MASK observacional en vida real, los pacientes tienen pobre adherencia al tratamiento y frecuentemente se automedican de acuerdo con sus necesidades.

**Palabras clave:** ARIA; Rinitis alérgica; Vías integradas de atención; Estudios en vida real; Adherencia; Automedicación

## ORCID

Juan Carlos Ivancevich, 0000-0001-8713-6258; Victoria Cardona, 0000-0003-2197-9767; Désirée Larenas-Linnemann, 0000-0002-5713-5331; Joaquim Mullol, 0000-0003-3463-5007; Hugo Neffen, 0000-0002-7362-6405; Mario Zernotti, 0000-0003-4288-2809; Estrella Asayag, 0000-0001-9261-4103; Ariel Eduardo Blua, 0000-0002-8344-4576; R. Maximiliano Gómez, 0000-0001-6898-186X; Edgardo Jares, 0000-0001-9411-0582; Jorge Máspero, 0000-0001-9750-2346; Josep M. Anto, 0000-0002-4736-8529; Toni Dedeu, 0000-0003-2568-849X; Mónica Rodríguez-González, 0000-0002-9149-1137; Yunuen Rocío Huerta-Villalobos, 0000-0002-8836-1585; José Miguel Fuentes-Pérez, 0000-0002-5378-3956; Eréndira Rodríguez-Zagal, 0000-0002-6171-1071; Antonio Valero, 0000-0002-5543-0345; 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; Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582; María Teresa Burguete-Cabañas, 0000-0002-9958-4231; María del Carmen Costa-Domínguez, 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 A. 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, 0000-0003-0307-2766; Blanca E. Del Río-Navarro, 0000-0001-6441-8869; Javier Gómez-Vera, 0000-0001-9595-2335; Alejandra Macías-Weinmann 0000-0003-4007-2255; Ionna Agache, 0000-0001-7994-364X; Ignacio Ansotegui, 0000-0002-6942-1511; Claus Bachert, 0000-0003-4742-1665; Anna Bedbrook, 0000-0001-9226-7762; Giorgio Walter Canonica, 0000-0001-8467-2557; Thomas B. Casale, 0000-0002-3149-7377; Álvaro Cruz, 0000-0002-7403-3871; Wytse Fokkens, 0000-0003-4852-229X; Peter Hellings, 0000-0001-6898-688X; Boleslaw Samolinski, 0000-0002-4043-7747; Jean Bousquet, 0000-0002-4061-4766

- <sup>1</sup>Universidad del Salvador, Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentina
- <sup>2</sup>Hospital Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna, Sección de Alergia, Barcelona, España
- <sup>3</sup>Médica Sur, Centro de Excelencia en Asma y Alergia, Ciudad de México, México
- <sup>4</sup>Universitat de Barcelona, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunye, Barcelona, España
- <sup>5</sup>Centro de Alergia, Inmunología y Enfermedades Respiratorias, Santa Fe, Argentina
- <sup>6</sup>Universidad Católica de Córdoba, Cátedra de Otorrinolaringología, Córdoba, Argentina
- <sup>7</sup>Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología, Buenos Aires, Argentina
- <sup>8</sup>Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Buenos Aires, Argentina
- <sup>9</sup>Hospital San Bernardo Salta, Unidad de Asma y Alergia, Salta, Argentina
- <sup>10</sup>Fundación Libra, Buenos Aires, Argentina
- <sup>11</sup>Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, Buenos Aires, Argentina
- <sup>12</sup>Universidad Pompeu Fabra, Cataluña, España
- <sup>13</sup>European Regional and Local Health Association, Bruselas, Bélgica
- <sup>14</sup>Hospital Español, Servicio de Alergia, Ciudad de México, México
- <sup>15</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México
- <sup>16</sup>Universidad de Barcelona, Cataluña, España
- <sup>17</sup>Hospital Clínic Barcelona, Cataluña, España
- <sup>18</sup>Hospital de La Fe, Valencia, España
- <sup>19</sup>Hospital Universitari Quirón Dexeus, Cataluña, España
- <sup>20</sup>Hospital Municipal Badalona, Cataluña, España
- <sup>21</sup>Hospital del Mar, Cataluña, España
- <sup>22</sup>European Federation of Allergy and Respiratory Diseases Patients, Cataluña, España
- <sup>23</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España
- <sup>24</sup>Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Jalisco, México
- <sup>25</sup>Centro Médico Zambrano Hellion, Nuevo León, México
- <sup>26</sup>Hospital Star Médica Aguascalientes, Aguascalientes, México
- <sup>27</sup>Hospital Ángeles de Puebla, Puebla, México
- <sup>28</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 180, Tlajomulco, Jalisco, México
- <sup>29</sup>Universidad Autónoma de Baja California Campus Ensenada, Baja California, México
- <sup>30</sup>Universidad de Guadalajara, Departamento de Disciplinas Filosóficas, Metodológicas e Instrumentales, Jalisco, México
- <sup>31</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México
- <sup>32</sup>Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México
- <sup>33</sup>Hospital Infantil de México, Ciudad de México, México
- <sup>34</sup>Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Servicio de Alergia, Ciudad de México, México
- <sup>35</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Nuevo León, México
- <sup>36</sup>Universidad Brasov de Transilvania, Brasov, Rumanía
- <sup>37</sup>Hospital Quirón Bizkaia, Departamento de Alergia e Inmunología, Erandio, España
- <sup>38</sup>Hospital Universitario de Ghent, Departamento de Otorrinolaringología, Laboratorio de Investigación de Vías Aéreas Superiores, Ghent, Bélgica
- <sup>39</sup>MACVIA-Francia-Fundación FMC VIA-LR, Montpellier, Francia
- <sup>40</sup>Hospital de Investigación Humanitas, Clínica de Investigación en Asma y Alergia de Medicina Personalizada, Milán, Italia
- <sup>41</sup>Universidad del Sur de Florida, División de Alergia, Inmunología, Florida, Estados Unidos
- <sup>42</sup>Universidad Federal de Bahía, Núcleo de Excelencia en Asma, Bahía, Brasil
- <sup>43</sup>Centros Médicos Académicos, Departamento de Otorrinolaringología, Ámsterdam, Países Bajos
- <sup>44</sup>Hospitales Universitarios de Leuven, Departamento de Otorrinolaringología, Lovaina, Bélgica
- <sup>45</sup>Universidad Médica de Varsovia, Departamento de Prevención de Peligros Ambientales y Alergología, Varsovia, Polonia

Correspondencia: Juan Carlos Ivancevich. ivancev@gmail.com

Recibido: 2019-07-08  
Aceptado: 2019-10-24  
DOI: 10.29262/ram.v66i4.643

## Abreviaturas y siglas

ARIA, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*  
ECA, ensayo controlado y aleatorizado  
EVA, escala visual analógica  
GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*  
ICP, *Integrated Care Pathways*  
ISAAC, The International Study of Asthma and Allergies in Childhood

MASK, Red Celular Centinela de las Vías Aéreas  
MASK-Air, actualización de Diario de Alergia  
mHealth, herramientas móviles de salud  
POLLAR. Impacto de la Contaminación del Aire en el Asma y la Rinitis, del Instituto Europeo para la Innovación y Tecnología  
RA, rinitis alérgica  
RWE, real word evidence

## Antecedentes

En todas las sociedades, la carga y el costo de las enfermedades alérgicas están aumentando rápidamente y se necesitan cambios de estrategias de gestión para sustentar la transformación del sistema de atención de la salud para su atención integrada.<sup>1</sup>

Hasta el momento existen tres países hispanoparlantes (Argentina, España y México) en los que se ha implementado la app MASK-Air (actualización de Diario de Alergia) para la atención integrada de la rinitis alérgica (RA).

### Argentina

Los estudios epidemiológicos evidencian que la RA es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente. Para que dichos estudios puedan ser comparables y confiables requirieron metodologías validadas, como The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), del que participaron diversas ciudades argentinas (Buenos Aires, Rosario, Córdoba, Neuquén y Salta) en sus fases I y III,<sup>2,3</sup> incluyendo los grupos etarios de seis y siete años y 13 y 14 años. Específicamente en 2002, los resultados del ISAAC fase III en el grupo de 13 y 14 años mostraron una prevalencia de síntomas de rinitis entre 22.8 y 40 %, aunque tomando síntomas asociados de rinitis y conjuntivitis, los cuales son más indicativos de RA, el rango de frecuencia varió entre 11.3 y 20.9 %. El promedio de síntomas de rinitis a nivel nacional fue de 34.9 % y de rinoconjuntivitis de 16 %, mientras que solo 12.7 % recibió diagnóstico alguna vez.<sup>3,4</sup>

Más recientemente, en 2014, se realizó una encuesta nacional (Prevalencia en Argentina de Rinitis Alérgica, PARA) utilizando una metodología diferente a ISAAC, que incluyó pacientes de cinco a 44 años entrevistados telefónicamente. La prevalencia global de síntomas de RA fue de 20.5 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos etarios, dado que los porcentajes de prevalencia fueron de 21.1 % para el grupo de cinco a 11 años, 23.1 % para el de 12 a 19 años y 19.4 % para el de 20 a 44 años.<sup>5</sup>

En este contexto, el subdiagnóstico es posible. Además de los datos mencionados, el estudio AILA,<sup>6</sup> que incluyó pacientes de cuatro a 60 años con diagnóstico médico de rinitis, mostró una prevalencia en Argentina de 3.6 % y, finalmente, el estudio PARA mostró que 63.8 % de los pacientes con síntomas de rinitis no tenía diagnóstico médico.<sup>5</sup>

El impacto de la rinitis en la capacidad del desempeño laboral y escolar evidenció una disminución de 33 % en los días con mayor sintomatología, similar a lo que evidencia el estudio AIM en asma bronquial.<sup>7</sup> Además, el estudio AILA describió que la utilización de productos de venta libre en el tratamiento de la rinitis es de 42 % en adultos y de 25 % en niños.

Los datos precedentes avalan el concepto de que la rinitis es una enfermedad subestimada por los pacientes, infradiagnosticada por los médicos y, consecuentemente, subtratada.

### España

Se han realizado diferentes estudios epidemiológicos para evaluar la prevalencia de la rinitis. En el estudio ISAAC, desarrollado en 1994 en 56 países, se estableció una prevalencia media de 14.9 % en niños entre seis y siete años y de 39.7 % en niños entre 13 y 14 años. En España, la prevalencia en la población pediátrica se estableció en 21.8 %.<sup>8</sup> En una fase posterior, realizada en 2001-2004, la prevalencia de rinitis pediátrica en cualquier momento fue de 39.2 %.<sup>9</sup> Se observó incremento de la prevalencia de la presencia de síntomas de alergia, especialmente de rinoconjuntivitis en los últimos 12 meses (RM = 1.61, IC 95 % = 1.48-1.76) al comparar ambas fases, después de ajustar por sexo, centro y variación estacional. La prevalencia de síntomas de RA fue mayor en los niños que en las niñas. Se apreciaron amplias variaciones entre centros con elevadas prevalencias en Asturias, Madrid, Cartagena y Bilbao. Las menores se observaron en Barcelona, Castellón y Pamplona.<sup>10</sup>

En 2004 se realizó un estudio en diversos países europeos (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido), mediante 9646 encuestas telefónicas y un estudio médico en un subgrupo de 725 personas, con lo que se registró una prevalencia de rinitis de 22.7 % en la población europea general adulta y 21.5 % en España.<sup>11</sup> En un estudio realizado en 2014 entre 2603 trabajadores españoles, la prevalencia de rinitis fue de 16.9 %.<sup>12</sup>

Alergológica 2015 es un estudio epidemiológico efectuado en los servicios de alergia españoles. La muestra fue de 2914 pacientes atendidos en centros públicos y privados de toda España. Se invitó a participar a 500 alergólogos. Los datos se compararon con los de los estudios de 1992 y 2005. La rinoconjuntivitis fue el principal motivo de consulta,

que afectó a 52.5 % de pacientes adultos<sup>13</sup> y 53.8 % de pacientes pediátricos,<sup>14</sup> ligeramente inferior a los estudios previos. La etiología fue alérgica en 79.3 % de los casos. La causa más frecuente fue la alergia a pólenes (70.8 %), seguida de ácaros, epitelios de mascotas y hongos. Según la clasificación ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) modificada,<sup>15</sup> la rinitis fue persistente en 66 % de los casos y la intensidad fue leve en 29.9 %, moderada en 59.7 % y grave en 8.7 %. Mediante el cuestionario ESPRINT<sup>16</sup> se evaluó la afectación de la calidad de vida: la dimensión más afectada fue la de los síntomas seguida por el sueño, por encima de las actividades diarias o aspectos psicológicos.

En la población general, según los datos del European Community Health Survey, la prevalencia de asma en España es baja, con una notable variabilidad regional (Albacete, 10 %; Barcelona, 5 %; Galdácano, 14.5 %; y Oviedo, 9.4 %).<sup>17</sup> En Alergológica 2015, 21.2 % de los pacientes que acudían a consultas de alergia presentaba asma bronquial;<sup>13,14</sup> fue intermitente en 38.3 % y persistente en 57.5 %. El control, según GINA, fue bueno en 35 %, parcial en 31 % y malo en 10 %. La mayoría de los pacientes con asma fueron alérgicos (82.2 %), mientras que en 16.8 % la RA fue intrínseca. Hubo predominio en mujeres.

#### México

Este país también participó en los estudios ISAAC. En la tercera fase de ISAAC se reportó 11.6 % de niños entre seis y siete años de edad con síntomas de rinitis y 8.4 % con síntomas de asma. Para adolescentes entre 12 y 13 años, la prevalencia fue de 15.4 y 15.6 %, respectivamente.<sup>3</sup>

En 2013, un grupo de investigadores mexicanos se dio a la tarea de diseñar un cuestionario diagnóstico para RA para estudios epidemiológicos en México, el cual fue validado<sup>18</sup> antes de aplicarlo en diferentes estados de la república. Posteriormente se reportaron los resultados de la aplicación del cuestionario en escuelas. Fue llenado por alumnos de 12 años o mayores y por los padres en los niños menores a esa edad. En cuatro ciudades de cuatro estados diferentes del centro y sur de México se obtuvieron 8159 cuestionarios contestados. Se encontró una prevalencia promedio de rinitis alérgica de 15 % en mayores de 13 años y de 13 % en niños de 12 años o menos.<sup>19</sup> Aproximadamente tres años después se

aplicó el mismo cuestionario en 3446 niños escolares en Puebla, ciudad cerca de la Ciudad de México, encontrando una prevalencia de RA de 12 %.<sup>20</sup>

Otro grupo de investigadores aplicó recientemente el cuestionario de ISAAC acerca de síntomas de asma y de rinitis a casi 15 000 niños en cinco ciudades en el centro del país (el Bajío). La prevalencia de RA fue de 5.4 % (IC 95 % = 5.1-5.8), de rinitis más conjuntivitis de 19.2 % (IC 95 % = 18.6-19.8). Las prevalencias de asma, asma con el ejercicio y asma actual fueron de 6.1 % (IC 95 % = 5.7-6.5), 2.1 % (IC 95 % = 1.9-2.3) y 11.6 % (IC 95 % = 11.1-12.1), respectivamente.<sup>21</sup>

En este momento se está llevando a cabo el estudio GAN, que dará una visión mejor y más actualizada acerca de la prevalencia de patologías alérgicas en México.

Desde el verano de 2017, un grupo de alergólogos mexicanos se incorporó en las iniciativas de diseminación de ARIA y la aplicación móvil para pacientes con RA, lo que ayudará a mejorar el control de la enfermedad. Los médicos invitan a sus pacientes a usar la app y los ayudan a cargarla en su celular y llenar los datos iniciales. Esta estrategia ha sido exitosa. Hasta el momento, la app fue descargada por más de 1800 pacientes y más de 1500 completaron por lo menos un dato. En el futuro se espera ligar los datos obtenidos con la aplicación con referencias acerca de contaminación ambiental, especialmente en la Ciudad de México.

#### Vías Integradas de Atención en RA

Durante una reunión celebrada en París el 3 de diciembre de 2018, relativa al tratamiento de enfermedades crónicas, MASK (Red Celular Centinela de las Vías Aéreas) y POLLAR (Impacto de la Contaminación del Aire en el Asma y la Rinitis, del Instituto Europeo para la Innovación y Tecnología),<sup>22</sup> profesionales y organizaciones de pacientes en el campo de las alergias y las enfermedades de las vías respiratorias recomendaron la evaluación de los ICP (Integrated Care Pathways) para la atención integral y en la vida real, con uso de medios digitales, de la rinitis y el asma con sus multimorbilidades, centrados en la persona, incluyendo la exposición ambiental.<sup>1,23</sup>

Los ICP son planes de atención multidisciplinarios estructurados que detallan los pasos clave de la atención al paciente,<sup>23,24,25</sup> promueven la traducción de las recomendaciones de las guías en protocolos

locales y su aplicación a la práctica clínica.<sup>25,26,27</sup> Los ICP generalmente mejoran las recomendaciones combinando intervenciones reiteradas, integran el aseguramiento de la calidad y promueven la coordinación de la atención. Los ICP de las vías respiratorias<sup>26</sup> fueron los primeros pasos para desarrollar los ICP para la multimorbilidad de la rinitis y el asma. En la RA existe una necesidad urgente de desarrollar pautas de próxima generación para la farmacoterapia y los ICP para la inmunoterapia específica con alérgenos (ITE). En este documento se presenta un resumen ejecutivo (figura 1). Lo anterior se modifica en los diferentes países o regiones para adaptar las conclusiones de los documentos al uso local y los sistemas de salud.

### Guías ARIA-GRADE de nueva generación

La selección de la farmacoterapia para los pacientes con RA está destinada a controlar la enfermedad y depende de los siguientes aspectos:

- Empoderamiento y preferencias del paciente.
- Síntomas prominentes, su gravedad y multimorbilidad.
- Eficacia y seguridad del tratamiento.<sup>28</sup>
- Velocidad de inicio de acción del tratamiento.
- Tratamiento actual.
- Respuesta histórica al tratamiento.
- Impacto en el sueño y productividad laboral.<sup>29,30</sup>

- Estrategias de autocontrol.
- Uso de recursos.

Se diseñó un algoritmo<sup>31</sup> y se digitalizó<sup>32</sup> para proponer un tratamiento ascendente o descendente de la RA, pero se debe contextualizar según la disponibilidad de medicamentos y recursos en los diferentes países. Además, los algoritmos requieren pruebas utilizando ensayos controlados aleatorios (ECA) y una investigación observacional llamada “evidencia del mundo real” (RWE, *real world evidence*)<sup>19,20,21,22, 23,24,33,34,35</sup>

La metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) considera explícitamente todos los tipos de diseños de estudios, desde ECA a informes de casos, aunque los desarrolladores de guías a menudo prefieren restringir las directrices a los ECA.<sup>36,37,38</sup> Además de la evidencia, GRADE también considera valores y preferencias, aceptabilidad y viabilidad o transparencia de los hallazgos. Hay una tendencia creciente a utilizar RWE para informar la práctica clínica, especialmente porque los ECA a menudo están limitados por la aplicabilidad de los resultados.<sup>39</sup>

Durante la reunión de París se desarrollaron guías de próxima generación para el tratamiento farmacológico de la RA utilizando pautas basadas en GRADE para RA,<sup>30,39,40,41,42</sup> probadas con RWE proporcionada por tecnología móvil<sup>22,41,43</sup> y estudios de cámara de ex-

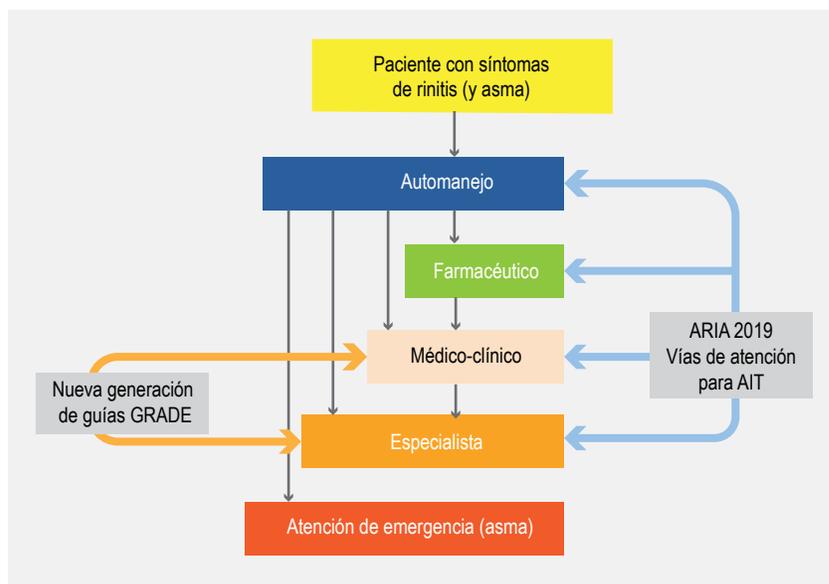


Figura 1. Vías de tratamiento de ARIA de nueva generación.

posición a alérgenos. Estas recomendaciones se utilizaron para refinar el algoritmo MASK para el tratamiento de la RA propuesto por un grupo de consenso.<sup>31</sup>

### Evidencia considerada para el desarrollo de las ICP de ARIA

- *Algoritmo MASK para el tratamiento farmacológico de la RA.* El algoritmo MASK basado en una escala visual analógica (EVA)<sup>44</sup> ha sido creado por el grupo de expertos de ARIA para la selección de farmacoterapia para los pacientes con RA y su escalamiento o decrecimiento dependiendo del control (figura 2a y 2b).<sup>31</sup>
- *ARIA 2010, revisión 2016 y Parámetros de Práctica Clínica de Rinitis Estacional 2017 de*

*Estados Unidos.* A pesar de que hay unas pocas comparaciones disponibles de los medicamentos usando ensayos aleatorizados controlados,<sup>45,46,47</sup> la comparación de medicaciones para la RA ha sido propuesta por varias revisiones<sup>35</sup> y guías.<sup>28,40,41,42</sup> Una evaluación de Health Technology Assessment concluyó que la mayoría de los medicamentos para la RA tenían un efecto similar.<sup>47</sup> De todas formas, dicho análisis utilizó un método demasiado estricto, que no permitió diferenciar entre las medicaciones. Pero en general, las guías de RA están de acuerdo con los puntos importantes (cuadro 1).<sup>28,40,41,42</sup> La revisión ARIA 2016<sup>41</sup> y los Parámetros de Práctica Clínica de Rinitis Estacional de Esta-

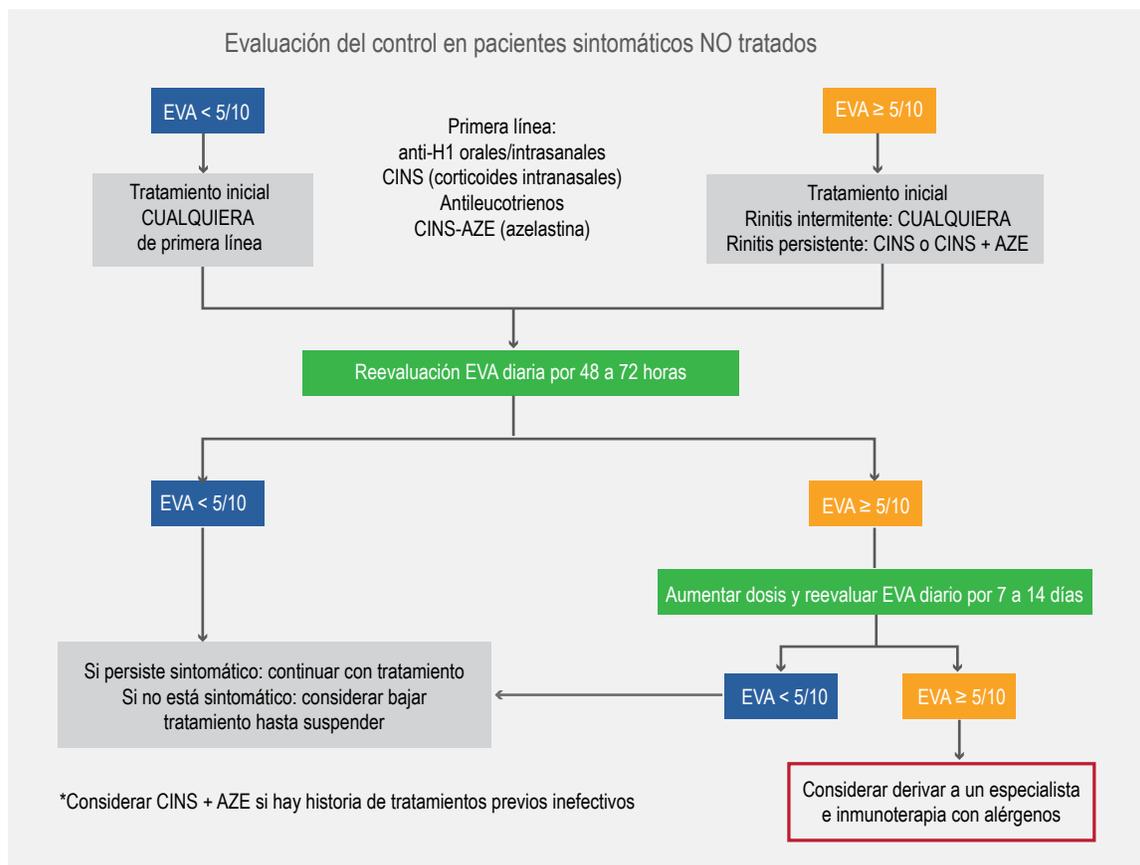


Figura 2a. Algoritmo ascendente para adolescentes y adultos sin tratamiento, utilizando una escala visual analógica (EVA).<sup>32</sup> El algoritmo propuesto considera los pasos del tratamiento y la preferencia del paciente. Niveles de escala visual analógica en proporciones. Si persisten síntomas oculares, una vez que se ha iniciado el tratamiento, incluir tratamiento tópico ocular.

dos Unidos 2017,<sup>42</sup> desarrollados en forma independiente, usaron el mismo método de abordaje GRADE.<sup>37,38,39</sup> Interesantemente se analizaron las mismas preguntas. Se consideraron dos objetivos principales en el tratamiento de la rinitis moderada y grave: eficacia y rapidez de acción (cuadros 2 y 3).

- Rapidez de acción de los medicamentos. La Food and Drugs Administration ha propuesto tres tipos de estudio para medir el comienzo de la acción de los medicamentos para la RA:<sup>61,62</sup> estudios estándar de fase 3, doble ciego controlados y aleatorizados con placebo, estudios de exposición natural en parques y estudios en cámaras de exposición a alérgenos.<sup>63</sup> Los estudios aleatorizados y controlados son infor-

mativos, pero no proveen suficiente precisión para evaluar el inicio de la eficacia. Los estudios en cámaras con alérgenos ofrecen algunas ventajas para evaluar el inicio de la eficacia en minutos.<sup>63</sup> Estos últimos son más consistentes que los estudios en parques.<sup>64</sup>

- Varias medicaciones intranasales fueron evaluadas en las cámaras de exposición a alérgenos de Ontario<sup>58,65,66,67</sup> y Viena.<sup>68,69,70</sup> Los estudios en la cámara de Ontario muestran la rapidez de inicio de acción para azelastina y sus combinaciones, incluyendo MP-AzeFlu. Otros antihistamínicos intranasales tienen un inicio de acción más lento. Los corticoides intranasales (CINS) en monoterapia o con antihistamínicos orales no son efectivos antes de

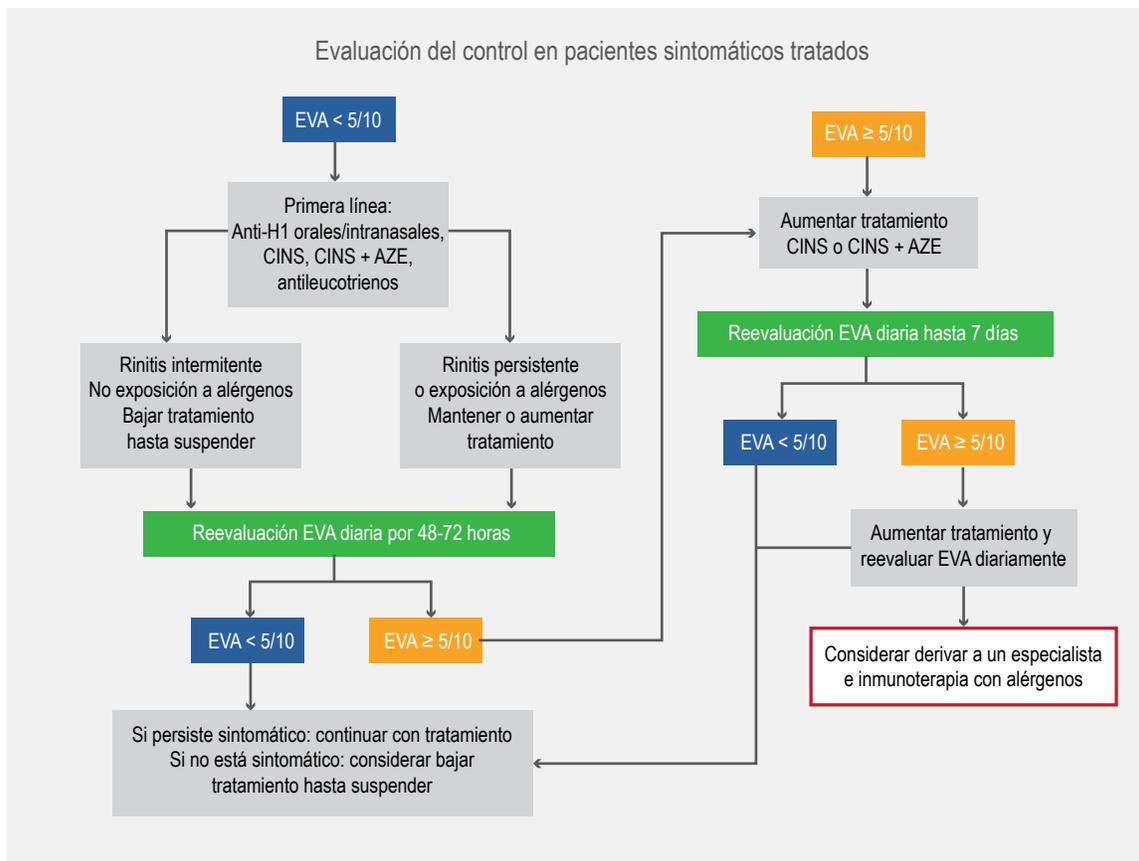


Figura 2b. Algoritmo ascendente, para pacientes tratados utilizando la escala visual analógica (EVA) en adolescentes y adultos.<sup>32</sup> El algoritmo propuesto considera los pasos del algoritmo y la preferencia del paciente. Niveles de escala visual analógica en proporciones. Si persisten síntomas oculares, incluir tratamiento tópico ocular. AZE =

Cuadro 1. Recomendaciones para la farmacoterapia en rinitis alérgica

- Los antihistamínicos orales o intranasales son menos efectivos que los CINS para el control de los síntomas de la rinitis,<sup>40,48,49,50,51,52,53,54</sup> sin embargo, son efectivos en muchos pacientes con enfermedad leve o moderada. Numerosos pacientes que prefieren la medicación oral a la intranasal.
- Las comparaciones entre antihistamínicos orales e intranasales no difieren en las recomendaciones, sin haberse alcanzado una conclusión definitiva.
- En pacientes con rinitis grave, los CINS representan la primera línea de tratamiento, sin embargo, necesitan algunos días para ser completamente efectivos.
- La combinación de antihistamínicos orales y CINS no ofrece una mejor eficacia que los CINS en monoterapia,<sup>41,42</sup> pero su uso es una práctica común y global.
- MP-AzeFlu en un dispositivo único es más eficaz que la monoterapia y está indicado para los pacientes en que la monoterapia con CINS es considerada insuficiente,<sup>46,47,55,56,57</sup> para los pacientes con RA grave o que requieren un alivio rápido de los síntomas.<sup>41,42</sup> En un estudio en cámara de exposición de alérgenos se confirmó una alta rapidez de la acción (5 minutos) de esta formulación intranasal.<sup>58,59</sup>
- Todas las medicaciones recomendadas son consideradas seguras en las dosis habituales. Los antihistamínicos de primera generación son sedativos y deberían ser evitados,<sup>60</sup> así como el empleo prolongado de los vasoconstrictores nasales.

CINS = corticoides intranasales, MP-AzeFlu = combinación intranasal de propionato de fluticasona y azelastina, RA = rinitis alérgica.

- las dos horas. Los estudios en la cámara de exposición a alérgenos de Viena mostraron que la azelastina y la levocabastina + furoato de fluticasona son las medicaciones que actúan más rápido en comparación con los antihistamínicos orales o los CINS.
- *Evidencia en vida real utilizando tecnología móvil.* Las guías ARIA de próxima generación evaluaron las recomendaciones basadas en GRADE frente a la evidencia de vida real, utilizando datos obtenidos por herramientas móviles de salud (mHealth) para confirmar o refinarlas y el algoritmo MASK. Si bien hay muchas herramientas móviles de salud disponibles para la RA,<sup>71</sup> solo MASK ha proporcionado datos acerca de los medicamentos que pueden ser usados en RWE.<sup>22,72</sup>
  - *Estudio piloto de tratamiento MASK 2017.* Con un diseño transversal observacional de vida real en 2871 usuarios (17 091 días de EVA), aportó percepciones sobre el tratamiento de la RA en vida

Cuadro 2. Recomendaciones generales de ARIA<sup>41</sup>

1. En pacientes con RA estacional sugerimos tanto la combinación de CINS + antihistamínico oral o un CINS en monoterapia, pero el beneficio neto potencial puede no justificar el gasto de recursos adicionales.
2. En pacientes con RA perenne/persistente, recomendamos los CINS en monoterapia, en vez de la formulación MP-Aze-Flu.
3. En pacientes con RA estacional, sugerimos tanto la formulación MP-AzeFlu o CINS en monoterapia, pero la opción depende de las preferencias del paciente. En el inicio del tratamiento (primeras dos semanas), la formulación MP-AzeFlu podrían actuar más rápidamente que los CINS y esto puede ser preferido por algunos pacientes. En medios en que el costo de la terapia combinada no es alto, puede ser una alternativa razonable.

RA = rinitis alérgica, CINS = corticoides intranasales, MP-AzeFlu = combinación intranasal de propionato de fluticasona y azelastina, Para todas estas recomendaciones el nivel de evidencia fue bajo<sup>22,23</sup> o muy bajo.<sup>1</sup>

Cuadro 3. Consejos clínicos importantes de los Parámetros Prácticos de Rinitis Estacional de los Estados Unidos sobre el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en su actualización 2017.<sup>42</sup>

Para el inicio del tratamiento de síntomas nasales de RA estacional en pacientes  $\geq 12$  años, los médicos de atención primaria o generalistas:

- Se debería prescribir de preferencia una monoterapia con un CINS en lugar de una combinación de CINS con antihistamínico oral.
- Se debería recomendar un CINS mejor que un antagonista de receptor de leucotrienos (para  $\geq 15$  años)
- Para síntomas moderados a graves, se puede recomendar la formulación intranasal de CINS + antihistamínico.

ARIA revisión 2016<sup>42</sup> y Parámetros Prácticos de los Estados Unidos sobre el Tratamiento de la Rinitis Alérgica Estacional en su actualización 2017,<sup>42</sup> mayormente basados en estudios controlados y aleatorizados, aprueban el algoritmo MASK.<sup>28</sup>

RA = rinitis alérgica, CINS = corticoides intranasales

real utilizando la EVA para los síntomas alérgicos en general (EVA global) en 15 países (cuadro 4).<sup>4</sup>

- *Estudio de tratamiento MASK 2017.*<sup>73</sup> Se llevó a cabo en forma observacional transversal en el escenario de la vida real en 22 países, como complemento del estudio piloto del año 2017;<sup>43</sup> 9122 usuarios completaron 112 054 días de EVA entre 2016 y 2017. Los mismos resultados se obtuvieron en EVA global (cuadro 4). Por otra parte, se encontró la misma tendencia en la EVA para los síntomas nasales, asma, síntomas oculares y productividad laboral.
- *Estudio de adherencia al tratamiento MASK 2018.*<sup>74</sup> De tipo observacional transversal, se llevó a cabo con 12 143 usuarios. La adherencia fue imposible de probar directamente, ya que los usuarios no proporcionaron los datos todos los días y pudieron no informar sobre todos los medicamentos utilizados. La adherencia secundaria se evaluó usando una relación de posesión de medicación modificada y la proporción de días cubiertos. La adherencia fue inferior a 5 %.

### Limitaciones de MASK

Como todos los estudios que utilizan datos de participación, los sesgos potenciales incluyen la probabilidad de sesgo en la muestra y una clasificación errónea que no puede ser evaluada, así como la disponibilidad de poca información sobre las características del paciente o días de tratamiento debido a problemas éticos. Además, los usuarios de la aplicación no son representativos de todos los pacientes con RA.

MASK utilizó los días en un análisis transversal<sup>43,75</sup> porque no existe un patrón claro de tratamiento y no fue posible un estudio longitudinal, ya que la mayoría de los usuarios utilizó la aplicación en forma intermitente.

El diagnóstico de RA no fue confirmado por un profesional médico, pero es probable que la mayoría de los usuarios sufriera rinitis (alérgica o no).<sup>43</sup> La caracterización precisa del paciente usando una aplicación es imposible debido a razones de privacidad. No obstante, la tecnología móvil se está convirtiendo en una herramienta importante para entender mejor y gestionar la RA y añade información que no estaba disponible con

Cuadro 4. Resultados de evidencias en vida real sobre el tratamiento de la RA.

- Los pacientes no siguen las guías y frecuentemente se automedican.
- La adherencia al tratamiento es pobre.
- Los pacientes se tratan de acuerdo con sus necesidades, dependiendo del control de la enfermedad, e incrementan su tratamiento cuando no están bien. Sin embargo, la medicación concomitante no mejora la mediana del control.
- MP-AzeFlu es superior a los CINS que a su vez son superiores a los antihistamínicos orales.

RA = rinitis alérgica, MP-AzeFlu = combinación intranasal de propionato de fluticasona y azelastina, CINS = corticoides intranasales

otros métodos.<sup>75,76,77,78,79,80,81</sup> No existen otros estudios de salud con tecnología móvil que hayan evaluado la eficacia de diferentes medicamentos a gran escala.

Existe una completa desconexión entre la prescripción médica y el comportamiento del paciente frente al tratamiento de la RA inducida por polen. La mayoría de los alergólogos prescribe medicamentos para toda la temporada, recomendando al paciente su uso regular aún en los días con poca sintomatología. Algunos alergólogos prescriben un tratamiento preestacional, sin clara evidencia de su eficacia. Por otra parte, la mayoría de los pacientes utiliza su medicación a demanda cuando su RA no está bien controlada y no sigue las recomendaciones de las guías.<sup>43,82,83,84</sup> Cuando los médicos son pacientes, se comportan como pacientes cuando tratan su propia

RA y no siguen las prescripciones que ellos mismos recomiendan.

### Próxima generación de guías ARIA- GRADE

El algoritmo propone un enfoque gradual para la selección de medicamentos en la RA basada en recomendaciones GRADE refinadas con RWE y estudios de provocación en cámara (cuadro 5).

El enfoque propuesto confirma la validez de la mayoría de las recomendaciones de GRADE para la RA,<sup>85</sup> permite alguna evidencia condicional para ser apoyada por RWE y proporciona algunas nuevas ideas:

- Al inicio del tratamiento, la combinación de antihistamínicos orales y corticoides nasales no

Cuadro 5. Nueva generación de guías ARIA-GRADE

	Recomendación GRADE	mHealth RWE	Estudios en cámara de exposición
Los antihistamínicos orales son menos potentes que los CINS, pero muchos pacientes prefieren los medicamentos orales	Referencia 40 No hay información sobre la preferencia del paciente	Referencia 23 No hay información sobre la preferencia del paciente	
Los antihistamínicos intranasales son menos efectivos que los CINS	Referencia 40	Referencia 23	
Los antihistamínicos intranasales son efectivos en minutos	Referencia 41		Referencias 66 y 69
Los CINS son medicamentos potentes	Referencias 40 y 42	Referencias 23 y 73	
El inicio de acción de los CINS es de algunas horas a unos pocos días (con excepción de la ciclesonida que es efectiva más rápidamente)	Referencia 40		Referencias 67 y 84
La combinación de CINS y antihistamínicos orales no ofrece ninguna ventaja sobre los CINS	Referencias 41 y 42	Referencias 43 y 73	
La formulación intranasal de CINS + antihistamínico es más potente que la monoterapia	Sí en pacientes graves. <sup>42</sup> Con algunas limitaciones. <sup>41</sup>	Referencias 37 y 73	
La formulación intranasal de CINS + antihistamínico es efectiva en minutos			Referencias 58, 67 y 70
Los antagonistas de los leucotrienos son menos potentes que los CINS	Referencias 40 y 43		

CINS = corticoides intranasales

demonstró ser más efectiva que los corticoides nasales en monoterapia.

- La formulación intranasal de corticoides + anti-histamínico demostró ser más efectiva que los corticoides nasales en monoterapia.
- Los medicamentos que contienen antihistamínicos intranasales son efectivos en pocos minutos.

El algoritmo de ARIA para la RA fue probado con ensayos aleatorizados y ECA, investigación observacional RWE y estudios de campo. El algoritmo en general fue apropiado y no fue necesario ningún cambio.

## Conclusiones

Este enfoque, la primera guía GRADE (para cualquier enfermedad crónica) integrando RWE y estudios adicionales (estudios en cámaras de exposición a alérgenos) podría ser un modelo para las enfermedades crónicas.

Estas guías informarán las IPC y se incluirán en el Directorate-General for Health and Food Safety (DG SANTE) habilitado digitalmente, de manera integrada y centrándose en el cuidado de los pacientes, y representa la estrategia de cambio en la fase 4 del manejo de ARIA.<sup>1,67</sup>

## Referencias

1. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, et al. ARIA Phase 4 (2018): change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):864-879. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.049
2. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-491. DOI: 10.1183/09031936.95.08030483
3. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009;64(1):123-148. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x
4. Chong-Neto HJ, Rosário 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/aa.2012.4.2.62
5. Vázquez D, Medina I, Logusso G, Gattolin G, Arias S, Parisi C. Cross-sectional prevalence survey of allergic rhinitis in Argentina: Study PARA. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(1):55-64. DOI: 10.29262/ram.v66i1.543
6. Neffen H, Mello JF, Solé 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
7. Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, Tassinari CP, González-Díaz SN, Sansores RH, et al. Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):19. DOI: 10.1186/1939-4551-6-19
8. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(4):161-176. DOI: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00156.x
9. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, ISAAC Phase III 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
10. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García-Hernández G, Aguinagua-Ontoso I, González-Díaz C, Morales-Suárez-Varela M, et al. Time trends and geographical variations in the prevalence of symptoms of allergic rhinitis in 6-7-year-old children from eight areas of Spain according to the ISAAC. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(3):229-236. DOI: 10.1157/13071837
11. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758-764. DOI: 10.1183/09031936.04.00013904

12. Vicente-Herrero MT, Prieto-Andrés L, López-González AA, Pérez-Francés C, Ramírez-Íñiguez de la Torre MV, Santamaría-Navarro C, et al. Prevalence of rhinitis and asthma respiratory symptoms in Spanish working population. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(1):50-59.
13. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T. Alergológica 2015: a national survey on allergic diseases in the adult Spanish population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(3):151-164. DOI: 10.18176/jiaci.0264
14. Ojeda P, Ibáñez MD, Olaguibel JM, Sastre J, Chivato T. Alergológica 2015: a national survey on allergic diseases in the Spanish pediatric population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(5):321-329. DOI: 10.18176/jiaci.0308
15. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclús L, Martí-Guadaño E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):359-365. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.006
16. ESPRINT Study Group and Investigators, Valero A, Alonso J, Antepara I, et al. Development and validation of a new Spanish instrument to measure health-related quality of life in patients with allergic rhinitis: the ESPRINT questionnaire. *Value Health.* 2007;10(6):466-77. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00202.x
17. Janson C, Antó 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. DOI: 10.1183/09031936.01.00205801
18. Mancilla-Hernández E, Barnica-Alvarado RH, Morfín-Maciel B, Larenas-Linnemann D. Validation of a diagnostic questionnaire on asthma in children and adults for epidemiological studies. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):73-80. DOI: 10.29262/ram.v61i2.29
19. Mancilla-Hernandez E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candia 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. DOI: 10.29262/ram.v62i3.107
20. Mancilla-Hernández E, González-Solórzano E. Prevalence of allergic rhinitis, and symptoms as indicators of risk in schoolchildren of the Puebla Northern Mountain Range. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(2):140-147. DOI: 10.29262/ram.v65i2.330
21. Ramírez-Soto M, Bedolla-Barajas M, González-Mendoza T. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in school children of the Mexican Bajío region. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(4):372-378. DOI: 10.29262/ram.v65i4.527
22. Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, Dedeu T, Dupas E, Pepin JL, et al. POLLAR: impact of air POLLution on asthma and rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:36. Disponible en: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-018-0221-z>
23. 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
24. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ.* 1998;316(7125):133-137. DOI: 10.1136/bmj.316.7125.133
25. Hujala A, Taskinen H, Rissanen S. How to support integration to promote care for people with multimorbidity in Europe? Alemania: European Observatory Policy Briefs; 2017.
26. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F, et al. Multimorbidity care model: recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy.* 2018;122(1):4-11. DOI: 10.1016/j.healthpol.2017.09.006
27. Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agusti A, Alonso A, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J.* 2014;44(2):304-323. DOI: 10.1183/09031936.00014614

28. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in allergic rhinitis: agency for healthcare research and quality or anchor-based thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):682-688. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.02.006
29. Muñoz-Cano R, Ribó P, Araujo G, Giralte E, Sánchez-López J, Valero A. Severity of allergic rhinitis impacts sleep and anxiety: results from a large Spanish cohort. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:23. Disponible en: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-018-0212-0>
30. Vandeplass 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
31. 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
32. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, Caimmi D, Bedbrook A, van Eerd M, et al. Electronic clinical decision support system for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(12):1640-1653. DOI: 10.1111/cea.13230
33. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices. EE.UU.: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; 2017.
34. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-world evidence. What is it and what can it tell us? *N Engl J Med.* 2016;375(23):2293-2297. DOI: 10.1056/NEJMsb1609216
35. Briere JB, Bowrin K, Taieb V, Millier A, Toumi M, Coleman C. Meta-analyses using real-world data to generate clinical and epidemiological evidence: a systematic literature review of existing recommendations. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2125-2130. DOI: 10.1080/03007995.2018.1524751
36. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy.* 2009;64(5):669-677. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x
37. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy.* 2011;66(5):588-595. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02530.x
38. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy.* 2009;64(8):1109-1116. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02083.x
39. Oyinlola JO, Campbell J, Kousoulis AA. Is real world evidence influencing practice? A systematic review of CPRD research in NICE guidances. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:299. DOI: 10.1186/s12913-016-1562-8
40. 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
41. 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
42. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):489-511. DOI: 10.1016/j.anai.2017.08.012
43. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, van Eerd M, Murray R, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real world data: The MASK observational pilot study. *Allergy.* 2018;73(9):1763-1774. DOI: 10.1111/all.13406
44. 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
45. Horak F, Bruttman G, Pedrali P, Weeke B, Frolund L, Wolff HH, et al. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung.* 1988;38(1):124-128.
  46. Hampel FC, Ratner PH, van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):168-173. DOI: 10.1016/j.anai.2010.06.008
  47. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1282-1289. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.077
  48. Kaszuba SM, Baroody FM, de Tineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med.* 2001;161(21):2581-2587. DOI: 10.1001/archinte.161.21.2581
  49. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, Falzon L, Mauger B, Samson D, et al. Treatments for seasonal allergic rhinitis. EE.UU.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
  50. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Faroouque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(1):19-42. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02888.x
  51. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(Suppl 2):S1-S84. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.003
  52. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halcken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2013;68(9):1102-1116. DOI: 10.1111/all.12235.
  53. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child.* 2015;100(6):576-582. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306300
  54. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butron JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos M, Figueroa-Morales MA, et al. ARIA Mexico 2014. Adaptation of the clinical practice guide ARIA 2010 for Mexico. Methodology ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(Suppl 1):S3-S116. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/52/69>
  55. Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):301-311.
  56. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2):197-206. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3676
  57. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(Suppl 1):S1-S43. DOI: 10.1177/0194599814561600
  58. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U, et al. Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone propionate in an allergen exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1726-1732. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.031
  59. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:25. Disponible en: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-018-0210-2>
  60. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459-466. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x

61. Allergic rhinitis: developing drug products for treatment. Guidance for industry. EE.UU.: U.S. Department of Health and Human Services/Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research; 2000.
62. Allergic rhinitis: developing drug products for treatment. Guidance for industry. EE.UU.: U.S. Department of Health and Human Services/Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research; 2016.
63. Katial RK, Salapatek AM, Patel P. Establishing the onset of action of intranasal corticosteroids: is there an ideal study design? *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(6):595-604. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3291
64. Pfaar O, Calderon MA, Andrews CP, Angjeli E, Bergmann KC, Bonlokke JH, et al. Allergen exposure chambers: harmonizing current concepts and projecting the needs for the future-an EAACI position paper. *Allergy.* 2017;72(7):1035-1042. DOI: 10.1111/all.13133
65. Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol.* 2007;21(4):499-503. DOI: 10.2500/ajr.2007.21.3058
66. Patel P, Roland PS, Marple BF, Benninger PJ, Margalias H, Brubaker M, et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(6):918-924. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.08.005
67. Salapatek AM, Lee J, Patel D, D'Angelo P, Liu J, Zimmerer RO, et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(3):221-229. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3444
68. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U, et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(1):151-157. DOI: 10.1185/030079906X80305
69. Zieglmayer P, Zieglmayer R, Bareille P, Rousell V, Salmon E, Horak F. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(6):1833-1840. DOI: 10.1185/03007990802155792
70. Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, Miller SR, Gupta A, Boardley R, et al. The improved efficacy of a fixed-dose combination of fluticasone furoate and levocabastine relative to the individual components in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(8):1346-1355. DOI: 10.1111/cea.12556
71. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, Fokkens W, Gorris S, Pugin B, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy.* 2019;74(7):1292-1306. DOI: 10.1111/all.13720
72. 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. Disponible en : <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-016-0137-4>
73. Bédard A, Basagaña X, Anto JM, Garcia-Aymerich J, Devillier P, Arnavielhe S, et al. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):135-143. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.01.053
74. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, Crola C, Di Somma C, Illario M, et al. Self-assessment of adherence to medication: a case study in Campania region community-dwelling population. *J Aging Res.* 2015;2015:682503. DOI: 10.1155/2015/682503
75. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, Demoly P, Arnavielhe S, Murray R, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(12):1526-1533. DOI: 10.1111/cea.13025
76. Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(1):21-26. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000336
77. Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S, et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(10):1246-1254. DOI: 10.1111/cea.12386

78. 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
79. 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
80. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, Bewick M, Haahtela T, Arnavielhe S, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: a novel concept of the MASK study. *Allergy*. 2018;73(9):1763-1774. DOI: 10.1111/all.13448
81. Bousquet J, VandenPlas O, Bewick M, Arnavielhe S, Bedbrook A, Murray R, et al. The Work Productivity and Activity Impairment Allergic Specific (WPAI-AS) questionnaire using mobile technology: The MASK Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(1):42-44. DOI: 10.18176/jiaci.0197
82. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mulloj J, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:39. Disponible en: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-015-0083-6>
83. Bousquet J, Murray R, Price D, Somekh D, Münter L, Phillips J, et al. The allergic allergist behaves like a patient. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):741-742. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.034
84. Couroux P, Kunjibettu S, Kunjibettu S, Hall N, Wingertzahn MA. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(1):62-68. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60110-X
85. Bousquet J, Schünemann H, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings P, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70-80. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049

## Systematic review about 10 interventions in dermatitis. A document from the Latin American Society of Allergy, Asthma, and Immunology

## Revisión sistemática sobre 10 intervenciones en dermatitis. Un documento de la Sociedad Latinoamericana de Alergia Asma e Inmunología

Jorge Sánchez,<sup>1</sup> Mario Roberto Sánchez,<sup>2</sup> Alejandra Macías-Weinmann,<sup>3</sup> Bruno Barreto,<sup>4</sup>  
Luis Felipe Ensina,<sup>5</sup> Silvia Antonieta Uriarte-Obando,<sup>6</sup> Raúl Lázaro Castro-Almarales,<sup>7</sup> Romina Adorni,<sup>8</sup>  
Milagros Lázaro,<sup>9</sup> Ariel Callero-Viera,<sup>10</sup> Iris Ale,<sup>11</sup> Leidy Álvarez<sup>12</sup>

### Abstract

The Latin American Society of Allergy, Asthma, and Immunology (SLAAI) conducted a systematic search in the Medline and LILACS' database in order to get articles linked to 10 current questions about dermatitis. The assessment of the quality of the evidence and the strength of the recommendations was made through the GRADE system. The completeness and transparency of the recommendations for this clinical guide were assessed with the AGREE Reports Verification Checklist. The final document was shared with physicians, allergists, dermatologists, and pediatricians, and with patients and academic institutions such as universities and medical scientific societies for external assessment. According to the review, clinical scales should be used to measure the severity of the dermatitis, and some interventions such as the use of probiotics may benefit the patient; nevertheless, more studies are required before this management option can be used in the everyday practice. Other interventions such as dietary restrictions and the use of antihistamines seem to be well-founded only in particular cases and they should not be a general recommendation for all patients. This practical guide presents recommendations for the treatment of atopic dermatitis; these recommendations can be helpful for medical staff, patients, and health systems.

**Keywords:** Allergy; Allergen; Atopy; Dermatitis; Eczema; Probiotics; Antihistamines; Dupilumab; Microbiota

**How to cite this article:** Sánchez J, Sánchez MR, Macías-Weinmann A, Barreto B, Ensina LF, Uriarte-Obando SA, et al. Systematic review about 10 interventions in dermatitis. A document from the Latin American Society of Allergy, Asthma, and Immunology. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(4):426-455

### ORCID

Jorge Sánchez, 0000-0001-6341-783X; Mario Roberto Sánchez, 0000-0003-2720-6810;  
Alejandra Macías-Weinmann, 0000-0003-4007-2255; Bruno Barreto, 0000-0001-6892-0004;  
Luis Felipe Ensina, 0000-0001-8652-3619; Silvia Antonieta Uriarte-Obando, 0000-0002-6132-3642;  
Raúl Lázaro Castro-Almarales, 0000-0002-9344-473X; Romina Adorni, 0000-0003-2130-0005;  
Milagros Lázaro, 0000-0002-3124-0854; Ariel Callero-Viera, 0000-0002-8964-8262;  
Iris Ale, 0000-0001-8111-2140; Leidy Álvarez, 0000-0003-2893-1109



## Resumen

La Sociedad Latinoamericana de Asma, Alergia e Inmunología realizó una búsqueda sistemática en la base de datos de Medline y LILACS para obtener artículos relacionados con 10 preguntas actuales sobre dermatitis. La evaluación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se realizaron a través del sistema GRADE. La integridad y la transparencia de las recomendaciones se evaluaron con la lista de verificación de informes AGREE. El documento final se compartió con médicos, alergólogos, dermatólogos y pediatras, pacientes e instituciones académicas, como universidades y sociedades médicas científicas, para su evaluación externa. Conforme a la revisión, se debe usar escalas clínicas para evaluar la gravedad de la dermatitis; algunas intervenciones como el uso de probióticos pueden beneficiar al paciente, sin embargo, se requieren más estudios antes de utilizarlas en la práctica diaria. La restricción de la dieta y el uso de antihistamínicos parecen tener fundamento solo en casos particulares y no deben indicarse a todos los pacientes. Esta guía práctica presenta recomendaciones para el tratamiento de la dermatitis atópica que pueden ser útiles para el personal médico, los pacientes y los sistemas de salud.

**Palabras clave:** Alergia; Alérgeno; Atopia; Dermatitis; Eccema; Probióticos; Antihistamínicos; Dupilumab; Microbiota

<sup>1</sup>Universidad de Antioquia, Grupo de Alergia Clínica y Experimental, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Unidad Médica San Ángel, Zapopan, Jalisco, México

<sup>3</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>4</sup>Centro Universitário do Estado do Para, São Paulo, Brasil

<sup>5</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

<sup>6</sup>Hospital Cayetano Heredia, Servicio de Inmuno Reumatología, Lima, Perú

<sup>7</sup>Centro Nacional de Biopreparados, Grupo de Ensayos Clínicos, Bejucal, Cuba

<sup>8</sup>Universidad Nacional de La Plata, Hospital Profesional Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina

<sup>9</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Servicio de Alergia, Salamanca, España

<sup>10</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Servicio de Alergia, Tenerife, España

<sup>11</sup>Universidad de la República de Uruguay, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

<sup>12</sup>Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

Correspondence: Jorge Sánchez. [jorgem.sanchez@udea.edu.co](mailto:jorgem.sanchez@udea.edu.co)

Received: 2019-065-13

Accepted: 2019-10-19

DOI: 10.29262/ram.v66i4.636

## Abbreviations and acronyms

AD, atopic dermatitis

AZA, azathioprine

CSA, cyclosporine A

FDA, Food and Drugs Administration

GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation

IL, interleukin

MTX, methotrexate

RCT, randomized controlled trial

SCORAD, Severity Scoring Atopic Dermatitis

SCSs, systemic corticosteroids

SLAAI, Sociedad Latinoamericana de Asma, Alergia e Inmunología

WAO, World Allergy Organization

## Background

Atopic dermatitis (AD) affects a large portion of the population, particularly children under 5 years.<sup>1,2,3,4</sup> It usually precedes the development of other allergic diseases such as food allergy, asthma, rhinitis, and/

or conjunctivitis, therefore, it is considered as an important risk factor for these diseases.<sup>5,6</sup>

AD has a great impact on the quality of life of patients. The frequency of physiological or psychiatric problems in patients with moderate to severe

dermatitis is higher than those in patients with diabetes mellitus.<sup>7</sup> The economic cost of skin hydration, physician visits, and drug treatment has increased in the last years.<sup>8,9,10</sup> Therefore, the evaluation and management of AD should be comprehensive and must include all the stakeholders: patients, relatives, and health care systems.

Although there are excellent guidelines offering an appropriate approach to manage this disease,<sup>11,12</sup> transparent evidence-based guidelines following the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) approach<sup>13</sup> are needed.<sup>14</sup> Since each patient must receive personalized treatment, the recommendations presented here may not be appropriate for all patients, nevertheless, they offer a kickoff for disease management based on current scientific evidence.

## Methods

- *Update objectives:* to evaluate some commonly used interventions in dermatitis and new practical interventions.
- *Target population:* patients with AD regardless their age, but it is focused on under-6 children because they are the population with the highest AD incidence.<sup>15</sup>
- *Implementation place:* these recommendations are to be implanted on outpatient clinical management.
- *Target users:* general practitioners, family doctors, dermatologists, allergists, and pediatricians.
- *Clinical aspects covered:* evaluation of topical and systemic dermatitis management interventions. Prevention and acute management. Outpatient management.
- *Clinical aspects not covered:* management in hospitalization and/or emergencies.

## Definitions

According to the recommendation of the WAO (World Allergy Organization),<sup>16</sup> it is better to use the term “eczema” than “dermatitis”, while confirmatory immunological studies are done; also, WAO recommends limiting the use of the term “atopic eczema” when a mediation IgE is demonstrated in the pathophysiology of the disease, and “non-atopic eczema” when it is discarded. In many countries, the term “dermatitis” is used as an equivalent to “eczema”, so, in this guideline and in the bibliographic search we use both.<sup>17,18,19</sup>

## Staff conformation

Since the first revision of the Dermatitis-SLAAI (Sociedad Latinoamericana de Asma, Alergia e Inmunología) Guidelines in 2015,<sup>20</sup> new evidence has accumulated about some interventions in AD.

For this update, a stakeholder group with allergists, dermatologists, pediatricians, epidemiologists, and immunologists, developed the review protocol and made an open invitation to SLAAI members to participate.<sup>21</sup> Subsequently, those members who correctly performed the protocol tasks and writing the guide were included in the staff.

## Protocol to the guide update

This guideline update was focused on new information about some practical interventions in dermatitis. Characteristics of the epidemiology, classification, and pathogenesis of the disease are discussed in detail in the 2015 Consensus.<sup>20</sup> ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) report protocol was used as a model<sup>22</sup> and the update protocol was based on PRISMA recommendations (see supplementary material).<sup>23</sup>

By using the Delphi process,<sup>24</sup> the panel staff reached an agreement on the topics that required an update and on new topics that deserved to be included, and performed a systematic review of the literature to identify and summarize the evidence for each one of them (see supplementary material). Each topic is presented as a clinical question, and the answer to each question includes a conclusion with the strength of the recommendation according to the GRADE system.<sup>14</sup> The AGREE Reporting Checklist was used to evaluate the completeness and transparency of the guideline recommendations.

For external validation and to assess the clarity of the concepts and their applicability, the manuscript was presented to allergists, dermatologists, general physicians from academic and external scientific institutions, and groups of patients. External recommendations were then discussed again by the staff and included in the manuscript.

## Questions and outcomes of interest

The guideline panel deemed the following outcomes to be important to patients: cutaneous symptoms like pruritus and eczema, quality of life, work/school performance, and serious adverse effects. In general, these variables were considered critical for the

decisions to be made, regarding the answer to each question. The questions chosen were:

1. How should we classify atopic dermatitis in clinical practice?
2. Can atopic dermatitis be prevented?
3. Can we predict the duration of atopic dermatitis?
4. Does the cutaneous microbiota influence the control of atopic dermatitis?
5. Is the use of probiotics in atopic dermatitis useful?
6. Can restriction diet help as a treatment of atopic dermatitis?
7. Are non-pharmacological interventions useful in the treatment of dermatitis?
8. Do antihistamines help in the treatment of atopic dermatitis?
9. When and which immunomodulator should be used in atopic dermatitis?
10. What new pharmacological treatments are available for atopic dermatitis?

#### Bibliographic search and evidence review

We systematically searched articles from December 2000 to December 2018 from the Medline and LILACs electronic databases. Titles and abstracts, and subsequently full-text articles were screened in duplicate to assess eligibility. Articles in English, Spanish and Portuguese were reviewed.

Studies were included if they provided empirical data related to the panel staff questions (clinical trials, cohort studies, case-control studies). We excluded narrative reviews and case reports. We shared the bibliography collected among the team members; in case any staff member considered it was necessary to include an additional reference, this was discussed.

#### Clinical recommendations

We prepared evidence summaries for each question according to the GRADE approach.<sup>14,25</sup> The certainty of the evidence was categorized into four levels: strong, moderate, low, and very low. Specific criteria for evidence classification are presented in figure 1.

For each question, we summarized all information including a concise description of desirable and undesirable health effects.<sup>26,27</sup> The answer to each question was reviewed by the panel staff, who

provided feedback by means of electronic communications. The answers were modified accordingly when it was necessary. Recommendations and their strength were decided by consensus.

## Results

### Limitations from the systematic review

The protocol for this systematic review was not previously registered in any database, which limits the reproducibility of the results. However, since in the guide we considered the patients' opinions and the reality of the clinical practice in different countries, these variables, that influenced the recommendation, could not be reproduced only with the bibliographic search. In supplementary material 1 and 2, an approach of the search carried out for each question is presented. However, a standardized evaluation to avoid the risk of bias was not used.

### Limitations from articles

There is a considerable heterogeneity among the studies, patients' characteristics, evaluation of clinical control, and the safety of each intervention. Additionally, many studies indicated the response to treatment without clarifying the doses of the drug, the treatment length, measurement of treatment efficacy, the speed of the effect, and/or follow-up period. We provide the rationale for the recommendations and the consideration of some factors that influenced the recommendations.

#### 1. How should we classify atopic dermatitis in clinical practice?

*Recommendation.* Severity classification is available to all physicians and it is useful to define interventions (high, 1a). Atopy-based classification (yes/no) seems to be useful for the prognostic of duration in children (moderate 1a).

*Explanation.* AD can be classified in several ways.<sup>20</sup> Some classification proposals according to endotypes have been done,<sup>28,29</sup> but their utility in clinical practice is unclear. The presence or not of atopy seems to be associated with the patient's clinical characteristics and the probability of remission or not, thus, the classification of allergic or non-allergic eczema according to the skin prick test result or IgE serum can be useful in the clinical practice. The classification of the severity is established with different scoring scales, such as: Severity Scoring

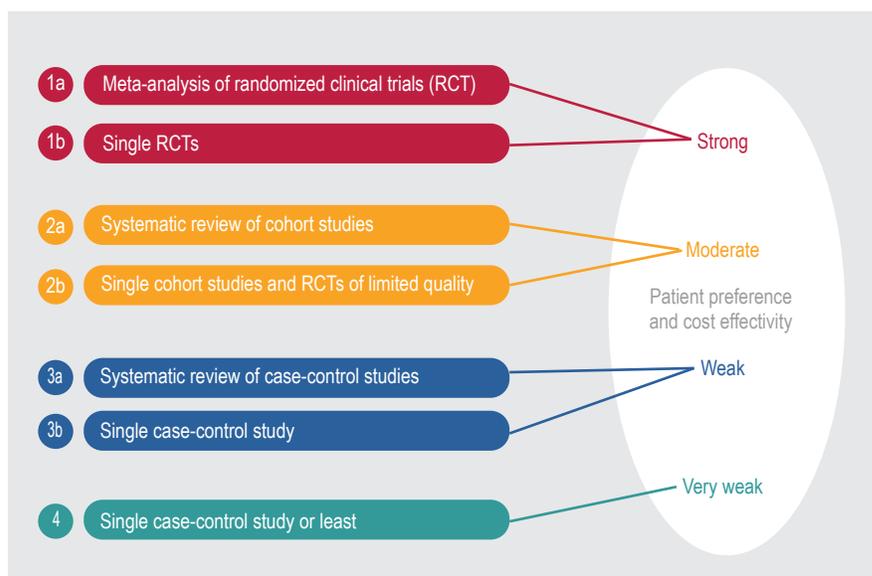


Figure 1. Classification of the evidence. The recommendation was classified based on the grade of evidence and the interpretation of the committee. We considered patient preferences and cost effectiveness.

Atopic Dermatitis (SCORAD) and Eczema Area and Severity Index. These scores are defined according to three parameters: extension of the disease and type of injury; some scales also include pruritus and sleep disturbance as perceived by the patient. We recommend the use of these or any other validated clinical scale since they allow physicians to classify the severity of the patient, the degree of affection and allow the decision making regarding the most appropriate medical intervention.

## 2. Can atopic dermatitis be prevented?

**Recommendation.** Primary prevention: early skin hydration (first six months of life) seems to decrease the risk of dermatitis (strong 1b). Secondary prevention: skin hydration and inflammation control improve the clinical control of dermatitis, and some evidence suggests that these interventions could modify the severity of eczema (moderate 2b).

**Explanation.** Primary prevention: the increase of IgA levels with breast milk<sup>30</sup> and the use of milk hydrolyzed formulas in high-risk infants reduced the cumulative prevalence of eczema.<sup>31</sup> Although these results are supported by some studies, other research studies do not reproduce these results, so their implementation cannot be widely recommended.

Two multicenter studies demonstrated that the daily use of emollients, with application on all the

skin, significantly reduced the cumulative incidence of AD in children at 12 and 36 months, which corresponded to a relative risk reduction, between 30% and 50%.<sup>32,33</sup> It is necessary to evaluate the cost-effectiveness of this intervention.<sup>34</sup>

**Secondary prevention.** The daily use of emollients in patients with mild-moderate disease prevents and delays exacerbations, as well as decreases the use of topical steroids and prolongs eczema-free time.<sup>35,36,37</sup> Although there is controversial evidence,<sup>38</sup> it seems that vitamin D supplementation during the winter season improves AD related to winter.<sup>39,40</sup>

## 3. Can we predict the duration of atopic dermatitis?

**Recommendation.** Maternal eczema, onset after two years old, severe onset, are associated with long duration of dermatitis periods (over 14 years old) (moderate 2a). Nevertheless, no single factor is enough to predict the duration of the disease (strong 2b). The creation of a prognostic model evaluating the magnitude of each individual factor could be useful.<sup>41</sup>

**Explanation.** Most childhood dermatitis remitted before puberty, nevertheless, from 1% to 25% of patients persist with symptoms even in adulthood.<sup>20,41</sup> Findings from 14 systematic reviews published before 2016 observed that persistent atopic dermatitis is associated with more severe disease at the time of diagnosis, onset after the age of two years and being a female.<sup>42</sup> A systematic review in-

cluding 45 studies was considered and found that a later onset increased persistence.<sup>43</sup> Some genetic factors have been associated with persistent dermatitis, but these factors are not easy to use in clinical practice.<sup>44</sup>

Some studies suggest that children with atopy from house dust mites or foods before their first year should be considered at risk of AD persistence,<sup>45,46</sup> although it is not clear if atopy is a consequence of greater severity, it could be used as a duration predictor.

#### 4. Does the cutaneous microbiota influence the control of atopic dermatitis?

**Recommendation.** The cutaneous microbiota influences the control of AD (strong 1b), however, heterogeneity in intervention strategies on bacterial overgrowth (topical or systemic antibiotics), makes comparative evaluations and the power of evidence difficult to extend and evaluate (moderate 2a).

**Explanation.** Microbial colonization of skin begins, more effectively, after birth and depends, in part, on the type of delivery; cesarean delivery children have a cutaneous microbiota profile that resembles maternal skin, while cutaneous microbiota of vaginal delivery children has a more diversified profile, similar to the maternal vaginal scenario.<sup>47</sup> During puberty, new changes occur in skin microbiota.<sup>48</sup> There are several mechanisms by which changes in microbial skin diversity (dysbiosis) affect the development of atopic dermatitis; the production, by these dysbiosis bacteria, of several enzymes, such as: proteases (which induce corneocyte desquamation); lipases (which break down lipids of skin barrier); ceramidases (which break down the ceramides present in the barrier structure).<sup>49,50</sup> This bacterial overgrowth, with subsequent biofilm formation and mainly related to the pathogenic strains of *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), would be directly related to changes in the cutaneous barrier.<sup>51,52,53</sup>

Cutaneous microbiota is associated with dermatitis severity, but it is less clear its effect in the pathogenesis; antibiotic interventions are also expected to be able to improve the dermatitis symptom scores. However, a systematic review,<sup>54</sup> in 21 studies with different interventions (oral antibiotics, antibacterial soaps, topical steroids/antibiotics/antifungal, baths with antibacterial solutions) did not show differences statistically significant.

#### 5. Is the use of probiotics in atopic dermatitis useful?

**Recommendation.** There is a potential effect of the use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis (moderate 3a); however, methodological limitations, a wide variety of strains and the dosage schemes, lead to discordant and contradictory results and their routine use is not recommended.

**Explanation.** Probiotics could help dermatitis through restoration in the function of the intestinal barrier, degrading food antigens, regulating the Th1 and Th2 response, regulating the composition and activity of the intestinal microbiota and stimulating the production of IgA.<sup>55</sup> The WAO in a systematic review indicates that is likely net benefit from using probiotics the primary prevention of eczema.<sup>56</sup> The use of *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium lactis* and others, in several small studies has shown relief of symptoms, which results in an improvement of SCORAD,<sup>57,58</sup> being more effective during the first two years of life.

Although probiotics are safe and are used as a reasonable option of dermatitis preventive treatment in under-6-month children or high-risk pregnant women, their impact on active treatment appears to be reduced.<sup>59,60</sup>

However, in order to apply this recommendation, solving several practical questions that currently do not have an answer is necessary, for instance: Does the type of microbiota affect the impact of probiotics? What dosage? For how long? What strains should be used?<sup>61</sup> The lack of control of these variables in the different clinical trials limits the ability to implement this intervention.

#### 6. Can restriction diet help as a treatment of atopic dermatitis?

**Recommendation.** In patients with an objective demonstration of exacerbation of dermatitis by a food, dietary restriction is indicated (moderate 3a). Atopy to food allergens is not enough to initiate a dietary restriction (strong 1a).

**Explanation.** Frequently, patients associate food consumption with the onset or worsening of their disease.<sup>62,63,64</sup> The sensitization to foods in children with AD is very prevalent, being the majority of cases asymptomatic (without clinical relevance).<sup>65,66</sup> The subgroup of moderate to severe AD have a higher risk of sensitization to food allergens and this is translated

into a high risk of true food allergy.<sup>65,67,68</sup> The clinical history, along with an allergology evaluation, can help to identify suspect foods, but it is necessary to verify with restriction diets for 3 to 4 weeks or controlled oral challenges.

The avoidance of foods previously tolerated or never ingested due to a positive skin test without clinical confirmation of hypersensitivity reactions, is associated with an increased risk of severe reactions, after their reintroduction into the regular diet.<sup>69,70,71,72</sup> Therefore, the avoidance of food should only occur in cases of AD with clinical impact confirmation.<sup>73</sup> In cases in which negative results in oral challenges or food restrictions did not improve AD, foods must be reintroduced.<sup>74</sup>

#### 7. Are non-pharmacological interventions useful in the treatment of dermatitis?

**Recommendation.** The hydration of the skin is a non-pharmacological intervention with adequate evidence for the treatment and prevention of eczema exacerbation in dermatitis (moderate 2a). Although the evidence is weak and the magnitude of this measure is not known, we recommend the use of hypochlorite, loose and preferably cotton-made clothing in patients with AD (low 3a-4). We discourage the use of products with perfume or clothing that may increase sweating (low 3b).

**Explanation.** The treatment of AD is a challenge because it is a chronic disease, which occurs with periods of outbreak and remission. The therapeutic approach of dermatitis includes two aspects: the management of active eczema and the prevention of new exacerbations.

The emollient preparation should be chosen according to the skin dryness degree, the areas of application, and the patient's acceptance.<sup>75,76</sup> Using tight or rough clothes, personal care products with alcohol or perfume, exposing oneself to heat or carrying out activities inducing heavy sweating, among others, should be avoided as far as possible.<sup>77,78</sup> Some recommendations with low evidence but cost-effective are usually done: baths should be tempered and brief, no more than five minutes. Skin hygiene and cleaning should be smooth, scabs should be removed; avoid perfumes. Using hypochlorite during bath could reduce colonization of some bacteria.<sup>79,80,81</sup> Using comfortable, loose and preferably cotton-made clothing seems to prevent skin exacerbation.

#### 8. Do antihistamines help in the treatment of atopic dermatitis?

**Recommendation.** Some studies support the use of second-generation antihistamines to decrease pruritus in dermatitis (low 4). However, due to the lack of high-level evidence, we cannot make a recommendation in favor of or against the use of H1-antihistamines in the treatment of dermatitis-associated pruritus.

**Explanation.** Pruritus is usually the most distressing feature of AD.<sup>82</sup> Histamine is one of the multiple mediators of itching in dermatitis. However, it is not clear if it has a key role.<sup>83</sup> There are no large, randomized, double-blind, and placebo-controlled studies with precise endpoints on the efficacy of antihistamines in AD. Antihistamines (especially first generation) have been used in dermatitis to reduce scratching, however, these drugs, in most of the studies, are not more effective than placebo.<sup>84,85,86,87</sup> Nevertheless, some studies, especially those with second-generation antihistamines, suggest a possible positive effect in pruritus and repair of the cutaneous tissue;<sup>88,89,90,91</sup> these effects increased with a topical steroid.<sup>92</sup>

First generation sedating antihistamines have been used in dermatitis to promote sleep<sup>84,85</sup> but sedating antihistamines reduce the rapid-eye-movement (REM)-sleep, affecting the quality of sleep and directly interfering with work efficiency in adults and learning skills in children.<sup>93</sup>

#### 9. When and what immunomodulator should be used in atopic dermatitis?

**Recommendation.** The decision to start systemic therapy should be based on the severity of the symptoms, but also on the impact on the patient's quality of life, as well as on the consideration of the risks and benefits of systemic therapies for each individual patient (strong 1b). Many randomized controlled trials (RCTs) with immunomodulator interventions for dermatitis have not used standardized efficacy outcome measures, which makes interpretation of results difficult. In addition, comparative studies between the existent systemic treatments in dermatitis are rare.

**Explanation.** Most patients with AD respond satisfactorily to conventional topical management. However, 10% to 50% of patients may not achieve adequate disease control with these regimens and

require systemic immunomodulatory/immunosuppressive therapies. Before considering a systemic therapy, it should be determined whether the failure of conventional therapies is due to the severity of the disease, comorbidities, or lack of adherence to the treatment. The action mechanism of each one of these interventions is explained in detail in the previous dermatitis-SLAAI guideline.<sup>20</sup> In table 1, we present some details of each one of some of these therapies. It is important to note that most of these therapies are not approved by the FDA or EMA for dermatitis.

- *Dupilumab.* It was approved in early 2017 for moderate-to-severe adult dermatitis.<sup>94,95</sup> Dupilumab is a fully human monoclonal antibody that blocks the alpha subunit of the receptor interleukin (IL) 4 and IL-13. The blockade by dupilumab of these key drivers of type 2 help-

er T-cell (Th2)-mediated inflammation help in the treatment of AD. Patients treated with dupilumab had marked and rapid improvement in all the evaluated measures of AD disease activity; Dupilumab also reduces the need for systemic steroids (NCT01259323, NCT01385657, NCT01639040, and NCT01548404.).<sup>95,96,97,98</sup>

- *Phototherapy or photochemotherapy.* It is one of the alternatives with the highest number of articles and some RCT supporting its effectiveness. However, the need of attendance to the center of execution between 2 to 4 times per week limits its access and use.<sup>99,100,101,102</sup> Different forms of light therapy are available, and have proved efficacy: narrowband (NB)-UVB, broadband (BB)-UVB, UVA, UVA1, cold-light UVA1, UVA and UVB (UVAB), full-spectrum light (including UVA, infrared and visible light), psoralen plus UVA, and other forms of phototherapy. One of

Table 1. Immunomodulator interventions

Systemic drug intervention	Doses	Do not use in...*	Efficacy-effectivity**	GRADE recommendations
Dupilumab		Serious eosinophilic conditions	50%-70%	Strong 1a
Phototherapy	40-120 sessions	Do not use in pregnancy and children under 6-year-old	40%-70%	Moderate 2b
Cyclosporine A	2.5-5 mg/kg/day	Renal failure, pregnancy	30%-90% after 4 months	Moderate 2b
Methotrexate	5-25 mg once a week (the use of MTX must be complemented with folic acid)	Pregnancy, breastfeeding, liver dysfunction	30%- 80%	Moderate 2b
Azathioprine	1-2.5 mg/kg/day	Pregnancy, mielosuppression	30%- 70%	Moderate 2b
Mycophenolate (oral)	1-3 g/day	Pregnancy, breastfeeding,	20%-80%	Weak 3b
Omalizumab	150 mg/4 weeks to 450/2 weeks	Patients without IgE demonstration	30%- 50%	Weak 4, expert opinion based in case reports

The selection of the systemic drug for dermatitis, more than a selection step by step, should be based in individual safety profile, availability and access. The use of immunosuppressants can facilitate the onset of respiratory or skin infections.

\*These medications may have other contraindications, the most frequently described are presented in the table.

\*\*Different scales have been used to evaluated efficacy-effectivity, we present the effect size in percent as standard unit. The safety and efficacy of dupilumab in children have not been established.

the principal limitations for phototherapy is the requirement to attend several times per week for its application. However, some new home-applied modalities are being developed.<sup>103</sup>

- *Systemic corticosteroids (SCSs)*. They are not recommended as a control intervention for the treatment of dermatitis. Their use should be limited to very short terms (up to 1 week) during acute flares in need of immediate relief and as a transition to steroid-sparing therapies because of their adverse-effect potential.<sup>104,105,106</sup>
- *Cyclosporine A (CSA)*. It is an approved drug for severe dermatitis in some countries and numerous studies showed improvement of the skin symptoms by at least 50% after six to eight weeks of therapy.<sup>107,108,109,110,111</sup> Once the drug is stopped the symptoms reappear quickly, eventually reaching pretreatment values approximately after 8 weeks from the end of treatment.<sup>109,110,111</sup> CSA has been shown to be effective and relatively safe in adults who received up to 1 year of continuous treatment,<sup>112,113,114,115,116</sup> but some of these studies had high dropout rates.<sup>116</sup> The staff recommended choosing the regimen on an individual basis; it could be reasonable to start with a dose of 2.5 mg/kg/day,<sup>114,117</sup> unless a rapid improvement is considered necessary, when a dose of up to 5 mg/kg/day may be used.<sup>116,118,119</sup>
- *Methotrexate (MTX)*. Patients receiving MTX should be monitored for hepatic and pulmonary toxicity, and myelosuppression.<sup>120</sup> Different studies have shown good efficacy for MTX.<sup>121,122</sup> MTX has some advantages and disadvantages compared to CSA but it seems to have a similar effectivity;<sup>122,123,124</sup> The onset of control seems to be faster with ciclosporin, but relapse after stopping the medication seems to be less frequent with MTX
- *Azathioprine (AZA)*. Efficacy of AZA (2.5 mg/kg/day) was tested in some RCT, especially in adults,<sup>107,125</sup> with efficacy (30 to 70%) in the severity of eczema and skin pruritus. In an RCT comparing MTX (10-22.5 mg/week) with AZA (1.5-2.5 mg/kg/day), at week 12, no statistically significant differences were found in the clinical impact (MTX SCORAD of 42% (standard deviation [SD], 18%) vs AZA 39% [SD, 25%]),<sup>126</sup> but abnormalities in blood count (mostly lymphocytopenia) were statistically and significant-

ly more frequent in the AZA group ( $p = 0.002$ ).

- *Mycophenolate (MMF)*. Some case reports or uncontrolled clinical trial data from adults indicate that MMF could be effective in dermatitis.<sup>127,128,129,130,131</sup> In an observer-blinded randomized controlled trial in 55 patients, a lower dose CSA (3 mg/kg/d) was found to be equally effective to oral MMF (EC-MPS, 1440 mg/d) as a maintenance therapy for severe dermatitis during a maintenance phase of 30 weeks and a 12-week follow-up period.<sup>112</sup> The MMF group had a slower onset of action with 29% of the MMF patients requiring short courses of systemic glucocorticoids compared to none in the CSA group.<sup>132</sup>

Therapies like omalizumab, interferon gamma, and others, have been used in atopic dermatitis and may be useful for some patients but there are only case reports and case series supporting this recommendation. Some clinical trials are being conducted with omalizumab, but no results have been reported (Clinicaltrials.gov NCT01678092, NCT01179529).

#### 10. What new pharmacological treatments are available for dermatitis?

**Recommendation.** Dupilumab is recommended in severe AD (strong 1a). Crisaborole is recommended in mild and moderate AD, but a safety-efficacy comparison to other topical interventions is needed (strong 1a).

From the dermatitis-SLAAI guideline in 2015 to these days, two molecules were released to the market and approved by the Food and Drugs Administration (FDA): crisaborole, a topical phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, became available in late 2016 in the United States and Europe for mild-to-moderate dermatitis. It can be used topically. Clinical trials have demonstrated its efficacy in treating patients with mild to moderate atopic dermatitis (children > 2 years) (AD-301: NCT02118766; AD-302: NCT02118792).<sup>133,134</sup> The potency of crisaborole seems to be equivalent to the one of a moderate-potency steroid, but the frequency of adverse effects seems to be lower; as of now, there is no evidence of atrophy, telangiectasia, or hypopigmentation, resulting from its use.<sup>135</sup> However, there are few equivalence or superiority studies comparing this molecule to topical steroids, therefore, at the moment, crisab-

orole is recommended at the same level as the use of steroids or calcineurin inhibitors.

Dupilumab has been shown to be effective in adult patients refractory to topical steroids and also in patients who did not respond to CSA.<sup>136</sup> Among the adverse effects that have been described are the increase of eosinophils in the blood (without apparent clinical impact, but it requires more studies) and a high frequency of conjunctivitis.<sup>137</sup> The high cost of dupilumab and the lack of studies in children are the main limitations for its use.

### Conclusions

For this update, we covered a small number of topics. However, these were systematically reviewed. Many interventions have been proven in patients with dermatitis, but due to the lack of studies with an adequate design, most of these interventions have a weak or moderate recommendation. Further studies are needed in order to predict the duration and sever-

ity of the disease, as well as which interventions are the most appropriate for each patient.

### Funding

This article was supported by the Group of Clinical and Experimental Allergy, from the Clinic IPS Universitaria of the University of Antioquia (Medellín, Colombia).

### Acknowledgment

Special thanks to the scientific societies that participated as external reviewers of the guide: Mauricio Sarrazola and Eizabeth García (Asociación Colombiana de Alergia Asma e Inmunología); Mirta Álvarez Castelló, and Olaine Gray (Sociedad Cubana de Alergia, Asma e Inmunología Clínica); Natalia Hernández (Asociación Colombiana de Dermatología); Dirceu Solé (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia); and Diana Gavazza (Academia Colombiana de Pediatría y Puericultura).

---

### References

1. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251-1258. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
2. Grize L, Gassner M, Wüthrich B, Bringolf-Isler B, Takken-Sahli K, Sennhauser FH, et al. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy.* 2006;61(5):556-562. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01030.x
3. Weber AS, Haidinger G. The prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents' education: results of two cross-sectional studies conducted in Upper Austria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(7):1028-1035. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01030.x
4. Solé D, Mallol J, Wandalsen GF, Aguirre V, Latin American ISAAC Phase 3 Study Group. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(4):311-323. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol20issue4/6.pdf>
5. Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ.* 2002;324(7350):1376-1379. DOI: 10.1136/bmj.324.7350.1376
6. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy.* 2000;55(3):240-245. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00391.x
7. Kemp AS. Cost of illness of atopic dermatitis in children: a societal perspective. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(2):105-113. DOI: 10.2165/00019053-200321020-00003
8. Lapidus CS, Schwarz DF, Honig PJ. Atopic dermatitis in children: who cares? Who pays? *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 1):699-703.
9. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):107-113. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1998.02034.x

10. Adamson AS. The economics burden of atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:79-92. DOI: 10.1007/978-3-319-64804-0\_8
11. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-682. DOI: 10.1111/jdv.14891
12. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850-878. DOI: 10.1111/jdv.14888
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
14. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
15. Davies E, Rogers NK, Lloyd-Lavery A, Grindlay DJC, Thomas KS. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2015. Part 1: epidemiology and methodology. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(4):375-379. DOI: 10.1111/ced.13377
16. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-826. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591
17. Schäfer T, Krämer U, Vieluf D, Abeck D, Behrendt H, Ring J. The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type. *Br J Dermatol.* 2000;143(5):992-998. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03832.x
18. Böhme M, Wickman M, Lennart-Nordvall S, Svartengren M, Wahlgren CF. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(9):1226-1231. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01749.x
19. Schmid-Grendelmeier P, Flückiger S, Disch R, Trautmann A, Wüthrich B, Blaser K, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):1068-1075. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.065
20. Sánchez J, Páez B, Macías A, Olmos C, de Falco A. Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):178-211.
21. Mizrahi M. Arguments from expert opinion and persists bias. *Argumentation.* 2018;32(2):175-95. DOI: 10.1007/s10503-017-9434-x
22. 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
23. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350:g7647. DOI: 10.1136/bmj.g7647
24. Okoli C, Pawlowski SD. The Delphi method as a research tool: an example, design considerations and applications. 2004;42(1):15-29. DOI: 10.1016/j.im.2003.11.002
25. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
26. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (ETD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;353:i2089. DOI: 10.1136/bmj.i2089
27. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol.* 2016;76:89-98. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032

28. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Nierkens S, Giovannone B, Csomor E, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):730-737. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.023
29. Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1347-1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010
30. Orivuori L, Mustonen K, Roduit C, Braun-Fahrländer C, Dalphin JC, Genuneit J, et al. Immunoglobulin A and immunoglobulin G antibodies against  $\beta$ -lactoglobulin and gliadin at age 1 associate with immunoglobulin E sensitization at age 6. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(4):329-337. DOI: 10.1111/pai.12246
31. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas-the GINI Study. *Allergy.* 2016;71(2):210-219. DOI: 10.1111/all.12790
32. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):818-823. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.005
33. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):824-830. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.060
34. Chalmers JR, Haines RH, Mitchell EJ, Thomas KS, Brown SJ, Ridd M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (The BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):343. DOI: 10.1186/s13063-017-2031-3
35. Tiplica GS, Kaszuba A, Malinauskienė L, Konno P, Boralevi F, Garrigue E, et al. Prevention of flares in children with atopic dermatitis with regular use of an emollient containing glycerol and paraffin: a randomized controlled study. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(3):282-289. DOI: 10.1111/pde.13113
36. Åkerström U, Reitamo S, Langeland T, Berg M, Rustad L, Korhonen L, et al. Comparison of moisturizing creams for the prevention of atopic dermatitis relapse: a randomized double-blind controlled multicentre clinical trial. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):587-592. DOI: 10.2340/00015555-2051
37. Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, Matsumoto K, Tokura Y, et al. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: a randomized, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol.* 2016;43(11):1283-1292. DOI: 10.1111/1346-8138.13408
38. Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):324-329. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1562
39. Camargo CA, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger K, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):831-835. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.002
40. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):245-247. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08601.x
41. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Particular characteristics of atopic eczema in tropical environments. The Tropical Environment Control for Chronic Eczema and Molecular Assessment (TECCEMA) cohort study. *An Bras Dermatol.* 2017;92(2):177-183. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175140
42. Solman L, Lloyd-Lavery A, Grindlay DJC, Rogers NK, Thomas KS, Harman KE. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 1: treatment and prevention. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(4):363-369. DOI: 10.1111/ced.13885
43. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):681-687. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.05.028

44. Thorsteinsdottir S, Stokholm J, Thyssen JP, Nørgaard S, Thorsen J, Chawes BL, et al. Genetic, clinical, and environmental factors associated with persistent atopic dermatitis in childhood. *JAMA Dermatol.* 2018;155(1):50-57. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.4061
45. Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, Pietrobelli A, Boner AL. Predictive features for persistence of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14(4):292-295. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2003.00060.x
46. Guo MM, Tseng WN, Ou CY, Hsu TY, Kuo HC, Yang KD. Predictive factors of persistent infantile atopic dermatitis up to 6 years old in Taiwan: a prospective birth cohort study. *Allergy.* 2015;70(11):1477-1484. DOI: 10.1111/all.12706
47. Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-11975. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
48. Park YJ, Lee HK. The role of skin and orogenital microbiota in protective immunity and chronic immune-mediated inflammatory disease. *Front Immunol.* 2017;8:1955. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01955
49. Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, Eng RM, Seite S. The Role of cutaneous microbiota harmony in maintaining a functional skin barrier. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(1):12-18. DOI: 10.25251/skin.1.suppl.138
50. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against. *Sci Transl Med.* 2017;9(378). DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680
51. Di Domenico EG, Cavallo I, Bordignon V, Prignano G, Sperduti I, Gurtner A, et al. Inflammatory cytokines and biofilm production sustain *Staphylococcus aureus* outgrowth and persistence: a pivotal interplay in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Sci Rep.* 2018;8(1):9573. DOI: 10.1038/s41598-018-27421-1
52. Jinnestål CL, Belfrage E, Bäck O, Schmidtchen A, Sonesson A. Skin barrier impairment correlates with cutaneous *Staphylococcus aureus* colonization and sensitization to skin-associated microbial antigens in adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2014;53(1):27-33. DOI: 10.1111/ijd.12198
53. Cavalcante FS, Abad ED, Lyra YC, Saintive SB, Ribeiro M, Ferreira DC, et al. High prevalence of methicillin resistance and PVL genes among *Staphylococcus aureus* isolates from the nares and skin lesions of pediatric patients with atopic dermatitis. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(7):588-594. DOI: 10.1590/1414-431X20154221
54. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD003871. DOI: 10.1002/14651858.CD003871.pub3
55. Yeşilova Y, Çalka Ö, Akdeniz N, Berktaş M. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2012;24(2):189-193. DOI: 10.5021/ad.2012.24.2.189
56. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):4. DOI: 10.1186/s40413-015-0055-2
57. Niccoli AA, Artesi AL, Candio F, Ceccarelli S, Cozzali R, Ferraro L, et al. Preliminary results on clinical effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* LS01 in children affected by atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(Suppl 1):S34-S36. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000233
58. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:392. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00392
59. Wickens K, Barthow C, Mitchell EA, Stanley TV, Purdie G, Rowden J, et al. Maternal supplementation alone with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 during pregnancy and breastfeeding does not reduce infant eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(3):296-302. DOI: 10.1111/pai.12874
60. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD006135. DOI: 10.1002/14651858.CD006135.pub3
61. Yang HJ, Min TK, Lee HW, Pyun BY. Efficacy of probiotic therapy on atopic dermatitis in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(3):208-215. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.3.208

62. 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
63. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiologic studies about food allergy and food sensitization in tropical countries. Results and limitations. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(4):401-408. DOI: 10.1016/j.aller.2018.11.001
64. Estrada-Reyes E, Pardo-Castañeda MG, Toledo-Bahena ME, Lerma-Ortiz ML, Del Río-Navarro B, Nava-Ocampo AA. A case-control study of food hyper-sensitivity, timing of weaning and family history of allergies in young children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35(3):101-104. DOI: 10.1157/13106777
65. Jøhnke H, Norberg LA, Vach W, Høst A, Andersen KE. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(8):591-600. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00453.x
66. Roerdink EM, Flokstra-de Blok BM, Blok JL, Schuttelaar ML, Niggemann B, Werfel T, et al. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(4):334-338. DOI: 10.1016/j.anai.2016.01.022
67. Rennick GJ, Moore E, Orchard DC. Skin prick testing to food allergens in breast-fed young infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2006;47(1):41-45. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2006.00221.x
68. Levy SA, Dortas Junior SD, Pires AH, Abe AT, Valle SO, Coelho VP, et al. Atopy patch test (APT) in the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):724-728. DOI: 10.1590/s0365-05962012000500009
69. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema. *Arch Dis Child*. 1984;59(10):983-986. DOI: 10.1136/adc.59.10.983
70. Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy*. 2004;59(6):668-669. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00398.x
71. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy*. 2006;61(3):370-374. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01018.x
72. Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural history of food-triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):229-236. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.006
73. Fleischer DM, Bock SA, Spears GC, Wilson CG, Miyazawa NK, Gleason MC, et al. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr*. 2011;158(4):578-583. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.09.027
74. Eapen AA, Kloepfer KM, Leickly FE, Slaven JE, Vitalpur G. Oral food challenge failures among foods restricted because of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(2):193-197. DOI: 10.1016/j.anai.2018.10.012
75. Santer M, Rumsby K, Ridd MJ, Francis NA, Stuart B, Chorozoglou M, et al. Adding emollient bath additives to standard eczema management for children with eczema: the BATHE RCT. *Health Technol Assess*. 2018;22(57):1-116.
76. Antonijević MD, Novac O, O'Hagan BM. Can emollients of similar composition be assumed to be therapeutically equivalent: a comparison of skin occlusivity and emulsion microstructure. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:461-465. DOI: 10.2147/CCID.S176943
77. Jung HJ, Bae JY, Kim JE, Na CH, Park GH, Bae YI, et al. Survey of disease awareness, treatment behavior and treatment satisfaction in patients with atopic dermatitis in Korea: a multicenter study. *J Dermatol*. 2018;45(10):1172-1180. DOI: 10.1111/1346-8138.14540
78. Sala-Cunill A, Lazaro M, Herráez L, Quiñones MD, Moro-Moro M, Sánchez I, et al. Basic skin care and topical therapies for atopic dermatitis: essential approaches and beyond. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(6):379-391. DOI: 10.18176/jiaci.0293
79. Eriksson S, van der Plas MJA, Mörgelin M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):513-521. DOI: 10.1111/bjd.15410

80. Harris V, Smith SD. Lifting the biofilm lid on the antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):347-348. DOI: 10.1111/bjd.15692
81. Asch S, Vork DL, Joseph J, Major-Elechi B, Tollefson MM. Comparison of bleach, acetic acid, and other topical anti-infective treatments in pediatric atopic dermatitis: a retrospective cohort study on antibiotic exposure. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):115-120. DOI: 10.1111/pde.13663
82. Church MK, Maurer M. H1-antihistamines and itch in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2015;24(5):332-333.
83. Ohsawa Y, Hirasawa N. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: from basic research to clinical study. *Allergol Int.* 2014;63(4):533-542. DOI: 10.2332/allergolint.13-RA-0675
84. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiedzinski Z, et al. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology.* 2002;205(1):40-45. DOI: 10.1159/000063138
85. Wahlgren CF, Hägermark O, Bergström R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1990;122(4):545-551. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb14732.x
86. Frosch PJ, Schwanitz HJ, Macher E. A double blind trial of H1 and H2 receptor antagonists in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 1984;276(1):36-40. DOI: 10.1007/bf00412560
87. Savin JA, Dow R, Harlow BJ, Massey H, Yee KF. The effect of a new non-sedative H1-receptor antagonist (LN2974) on the itching and scratching of patients with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 1986;11(6):600-602. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1986.tb00515.x
88. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy.* 1993;70(2):127-133.
89. Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study. *Allergy.* 1994;49(1):22-26. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb00768.x
90. La Rosa M, Ranno C, Musarra I, Guglielmo F, Corrias A, Bellanti JA. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy.* 1994;73(2):117-122.
91. Yamanaka K, Motomura E, Noro Y, Umeda K, Morikawa T, Umeda-Togami K, et al. Olopatadine, a non-sedating H1 antihistamine, decreases the nocturnal scratching without affecting sleep quality in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2015;24(3):227-229. DOI: 10.1111/exd.12630
92. 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
93. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459-466. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
94. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1293-1300. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.013
95. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130-139. DOI: 10.1056/NEJMoa1314768
96. Silverberg JI, Simpson EL, Ardeleanu M, Thaçi D, Barbarot S, Bagel J, et al. Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator's Global Assessment: a pooled analysis of data from 2 phase III trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):80-87. DOI: 10.1111/bjd.17791
97. Storan ER, Woolf RT, Smith CH, Pink AE. Clearance of molluscum contagiosum virus infection in patients with atopic eczema treated with dupilumab. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):385-386. DOI: 10.1111/bjd.17712

98. Blauvelt A, Rosmarin D, Bieber T, Simpson EL, Bagel J, Worm M, et al. Improvement of atopic dermatitis with dupilumab occurs equally well across different anatomic regions: data from phase 3 clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):196-197. DOI: 10.1111/bjd.17703
99. Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):583-593. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.05.042
100. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(1):28-33. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02292.x
101. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(4):106-112. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2007.00291.x
102. Brownell J, Wang S, Tsoukas MM. Compliance and phototherapy. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):582-586. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.007
103. Cline A, Unrue EL, Collins A, Feldman SR. Adherence to a novel home phototherapy system with integrated features. *Dermatol Online J.* 2019;25(3). Available at: <https://www.clarifymed.com/wp-content/uploads/DOJ-Adherence-Publication-March-2019.pdf>
104. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):768-775. DOI: 10.1111/bjd.15928
105. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):429-438. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.049
106. Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JI. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):733-740. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.074
107. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):324-330. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04989.x
108. Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, Camp RD, English JS, Freeman K, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1997;136(1):76-81. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1997.d01-1146.x
109. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 1993;129(4):422-430. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03170.x
110. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 1994;130(5):634-640. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb13111.x
111. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet.* 1991;338(8760):137-140. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90134-b
112. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1074-84. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.04.027
113. Koppelhus U, Poulsen J, Grunnet N, Deleuran MS, Obitz E. Cyclosporine and extracorporeal photopheresis are equipotent in treating severe atopic dermatitis: a randomized cross-over study comparing two efficient treatment modalities. *Front Med (Lausanne).* 2014;1:33. DOI: 10.3389/fmed.2014.00033

114. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol.* 1996;135(Suppl 48):15-20. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb00704.x
115. Granlund H, Erkkö P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(1):22-27. DOI: 10.1080/00015550120235
116. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol.* 2000;142(1):52-58. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03241.x
117. Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, Schöpf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(4):653-659. DOI: 10.1067/mjd.2000.103815
118. Bunikowski R, Gerhold K, Bräutigam M, Hamelmann E, Renz H, Wahn U. Effect of low-dose cyclosporin a microemulsion on disease severity, IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor alpha production in severe pediatric atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;125(4):344-348. DOI: 10.1159/000053836
119. Bunikowski R, Staab D, Kussebi F, Bräutigam M, Weidinger G, Renz H, et al. Low-dose cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis: clinical and immunological effects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12(4):216-223. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2001.012004216.x
120. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, Proudfoot L, Schmitt J, Lara-Corrales I, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: the PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):281-285. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.09.021
121. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):346-351. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07686.x
122. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate versus cyclosporine in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase III randomized noninferiority trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):562-569. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.007
123. Law Ping Man S, Bouzillé G, Beneton N, Safa G, Dupuy A, Droitcourt C. Drug survival and postdrug survival of first-line immunosuppressive treatments for atopic dermatitis: comparison between methotrexate and cyclosporine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(8):1327-1335. DOI: 10.1111/jdv.14880
124. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr.* 2013;172(3):351-356. DOI: 10.1007/s00431-012-1893-3
125. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9513):839-846. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68340-2
126. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):353-359. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.024
127. Ballester I, Silvestre JF, Pérez-Crespo M, Lucas A. Severe adult atopic dermatitis: treatment with mycophenolate mofetil in 8 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(10):883-887. DOI: 10.1016/S1578-2190(09)70559-1
128. Fallah Arani S, Waalboer-Spuij R, Nijsten T, Neumann HA, Thio B. Enteric-coated mycophenolate sodium in psoriasis vulgaris: an open pilot study. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(1):46-49. DOI: 10.3109/09546634.2012.723124
129. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2001;137(7):870-873. DOI: 10.1001/pubs.Arch Dermatol.-ISSN-0003-987x-137-7-dst10044
130. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(1):23-27. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02290.x

131. Dias-Polak D, Bergman R, Avitan-Hersh E. Mycophenolate mofetil therapy in adult patients with recalcitrant atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(1):49-51. DOI: 10.1080/09546634.2018.1468068
132. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):127-132. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07947.x
133. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):494-503. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.05.046
134. Draelos ZD, Stein Gold LF, Murrell DF, Hughes MH, Zane LT. Post hoc analyses of the effect of crisaborole topical ointment, 2% on atopic dermatitis: associated pruritus from phase 1 and 2 clinical studies. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(2):172-176.
135. Zane LT, Hughes MH, Shakib S. Tolerability of crisaborole ointment for application on sensitive skin areas: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in healthy volunteers. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(5):519-526. DOI: 10.1007/s40257-016-0204-6
136. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083-1101. DOI: 10.1111/bjd.16156
137. Fukuda K, Ishida W, Kishimoto T, Fukushima A. Development of conjunctivitis with a conjunctival proliferative lesion in a patient treated with dupilumab for atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2019;68(3):383-384. DOI: 10.1016/j.alit.2018.12.012

**Supplementary material 1.** Systematic review Check List from the PRISMA statement for the dermatitis-SLAAI guideline review of 10 interventions

Table present, is kindly offered freely for the PRISMA Group (2009) (for more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)). We highlight those recommendations that we did not make with red.

Section/topic	#	PRISMA Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	1
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	2
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	3 and 4 Suppl 2
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	No register
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	3 and 4
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	4*
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	4
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	4
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	4**
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	4 and 5***
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I <sup>2</sup> ) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Suppl 1***
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	No apply
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Suppl 2
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Suppl 2
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	4 and 5***
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Suppl 2*
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	No apply
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	0
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	No apply
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	5 to 14
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	5
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	5 to 14
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	14

Topic 2 and 5: the protocol for this systematic review was no register in any database.

Topic 12, 19, 22: see \*\*\*

\* We summarize the search strategy using the flowchart proposed by PRISMA (see supplemental material 2). Additional information could be asked to the staff by email to the corresponding author.

\*\* In supplement material 2, PICO strategy for each question is presented.

\*\*\* Lack of information to do the correct analysis of an article (e.g.: no clarity control group or measuring parameter), was identified by the reviewers (two for each question), and this was withdrawn if it did not allow to obtain a specific evaluation, however, a standardized evaluation to avoid risk of bias was not used. When a research group or center presented two or more results of an intervention in the same research, we only considered that which included more patients or had a better design.

## Supplementary material 2

### PRISMA flow diagram and PIC strategy

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)

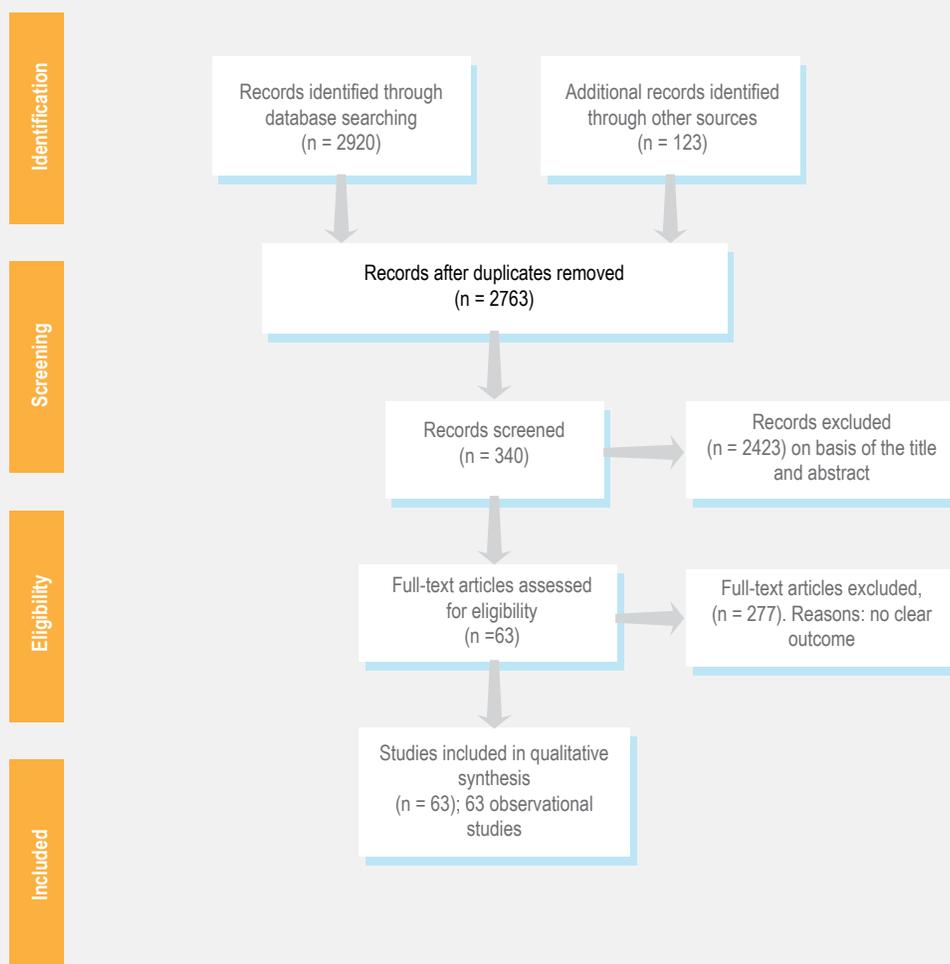
### Question 1. How should we classify atopic dermatitis in clinical practice?

**Participants:** atopy dermatitis patients for any age.

**Interventions/exposure:** classifications according phenotype, endotype and genotype

**Outcomes:** evaluation of clinical change (pharmacotherapy, severity, prognostic) according to classification.

List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.



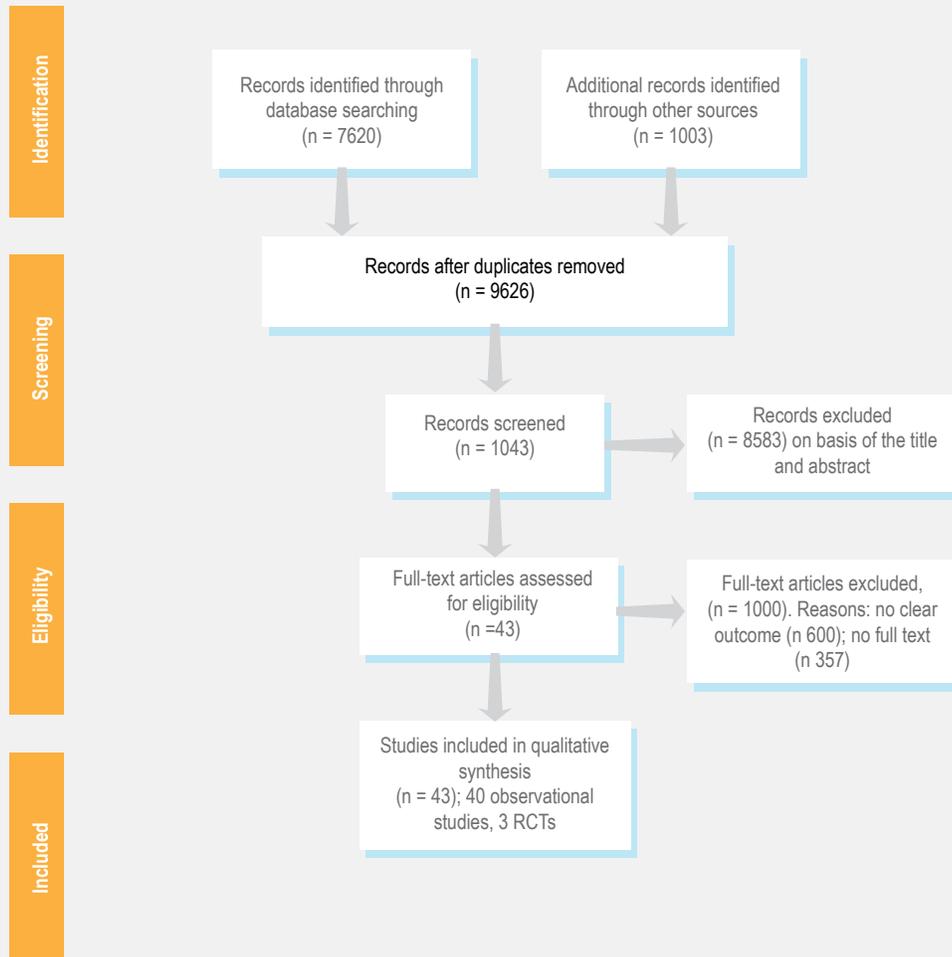
## Question 2. Can atopic dermatitis be prevented?

**Participants:** atopy dermatitis patients under 6 months (primary prevention); any age (secondary and terciary prevention).

**Interventions/exposure:** skin hydration, mother diet, probiotics, neonate diet.

**Outcomes:** frequency of atopic dermatitis, prevention of comorbidities and clinical complications.

List and define all variables for which data were sought (*e.g.*, PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.



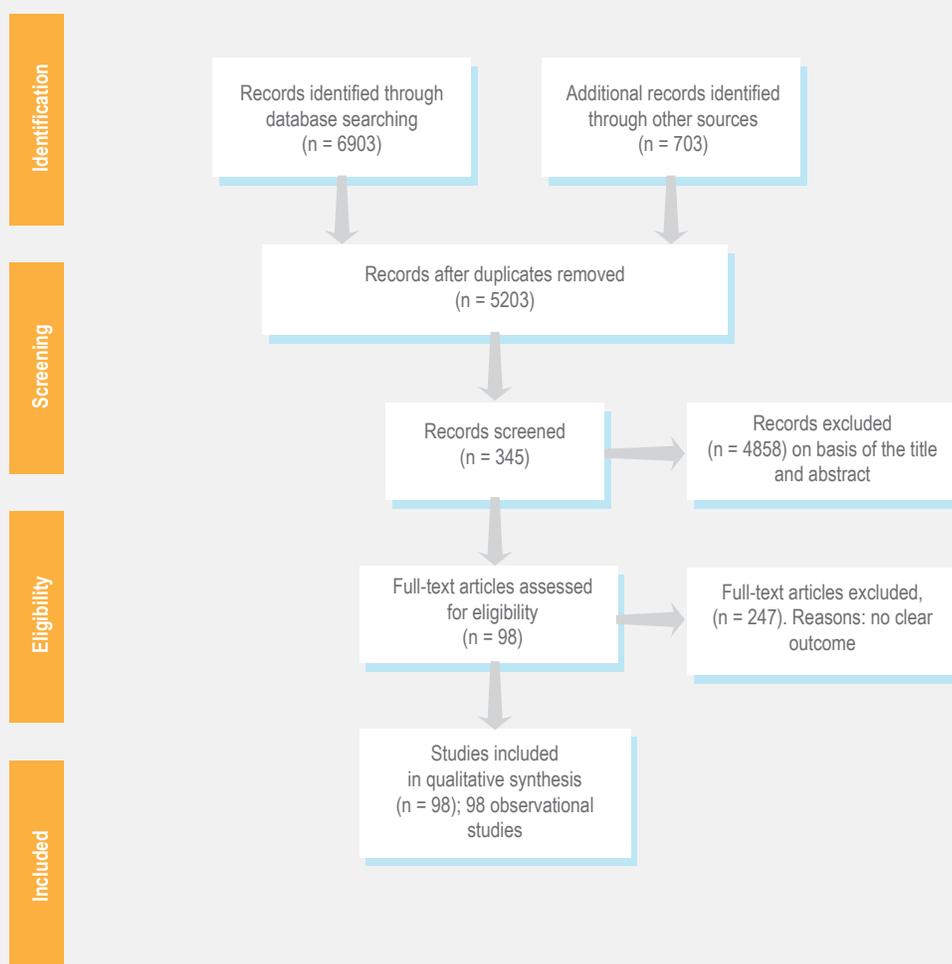
**Question 3. Can we predict the duration of atopic dermatitis?**

**Participants:** atopy dermatitis patients for any age.

**Interventions/exposure:** Identification of risk factors for duration and severity of atopic dermatitis.

**Outcomes:** duration and severity of dermatitis in time.

List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.



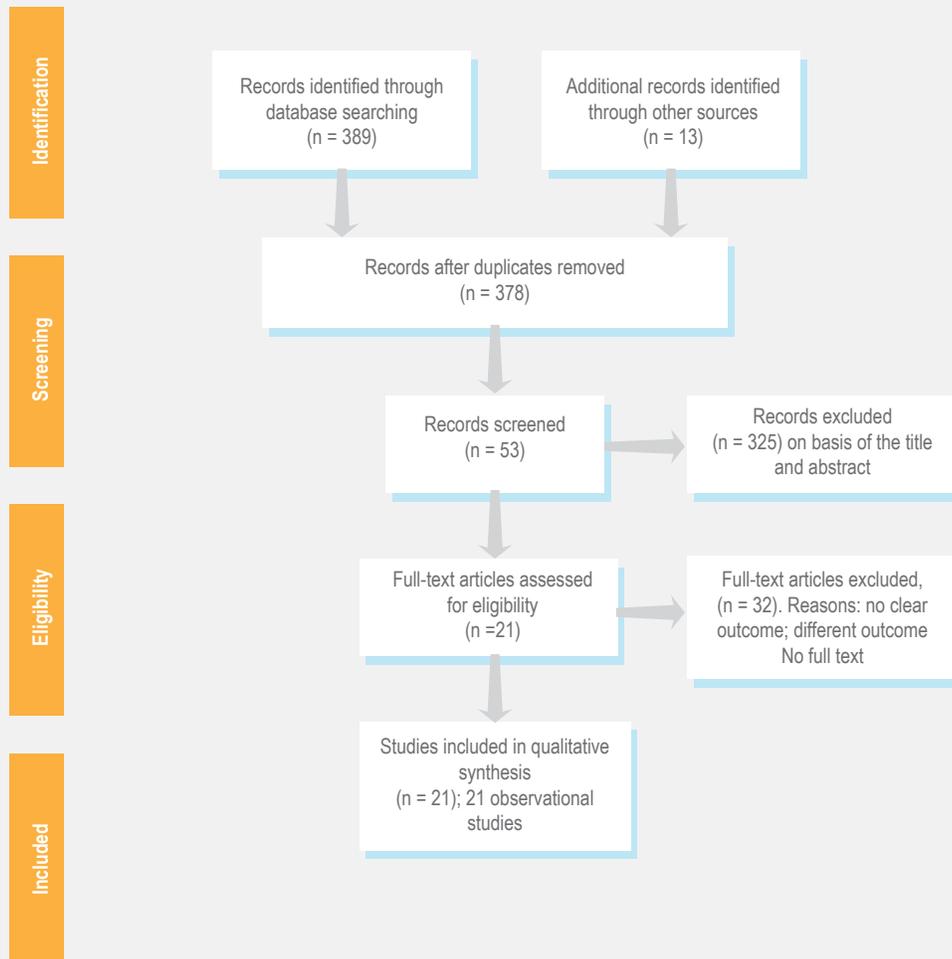
**Question 4. Does the cutaneous microbiota influence the control of atopic dermatitis?**

**Participants:** atopy dermatitis patients for any age.

**Interventions/exposure:** microbiota in skin,

**Outcomes:** relationship with pathogenesis and severity.

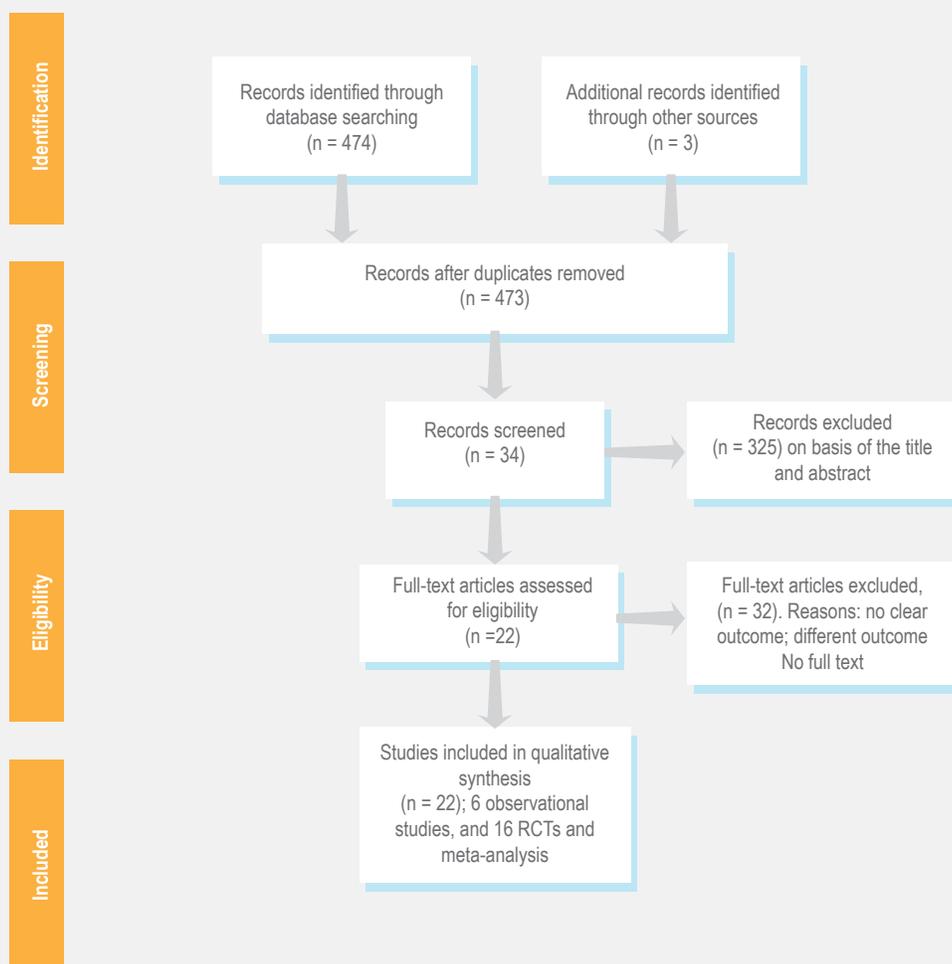
List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.



**Question 5. Is the use of probiotics in atopic dermatitis useful?**

**Participants:** atopy dermatitis patients for any age.  
**Interventions/exposure:** probiotics, prebiotics, symbiotics,  
**Outcomes:** changes in severity or prevalence of onset.

List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.



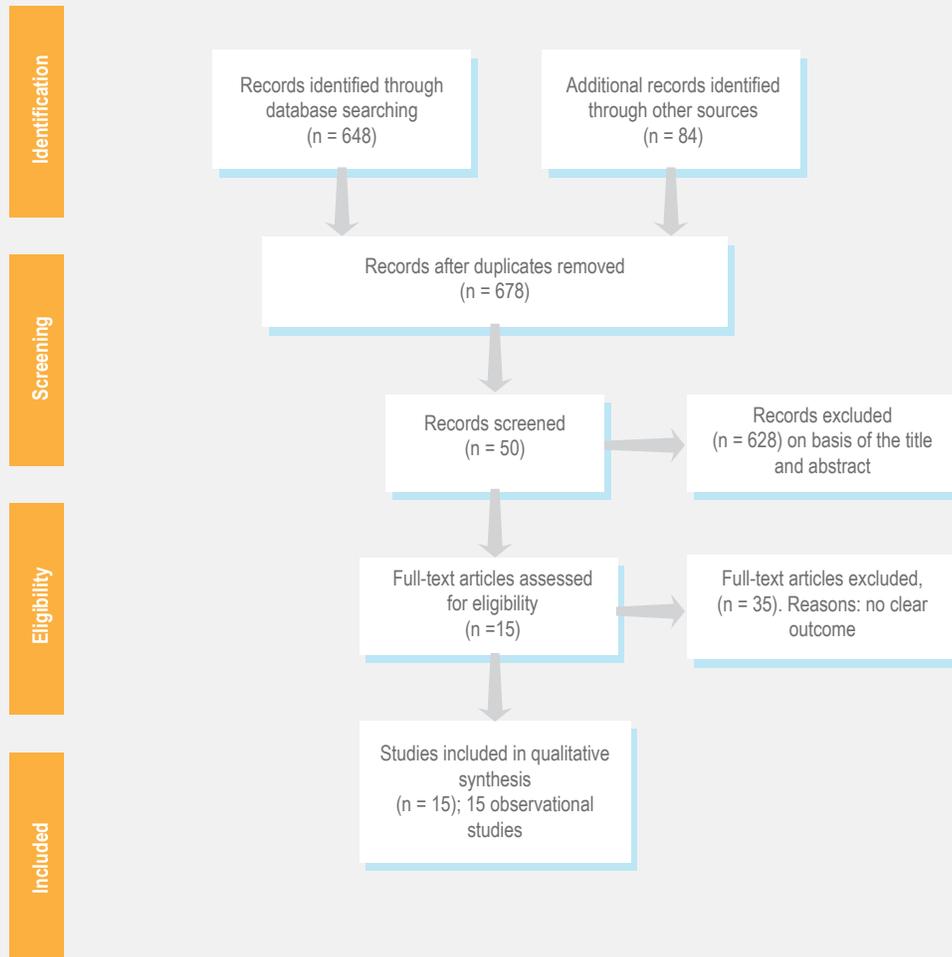
**Question 6. Can restriction diet help as a treatment of atopic dermatitis?**

**Participants:** atopy dermatitis patients for any age.

**Interventions/exposure:** diet restrictions.

**Outcomes:** clinical change (pharmacotherapy, severity) according to clinical scores.

List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.



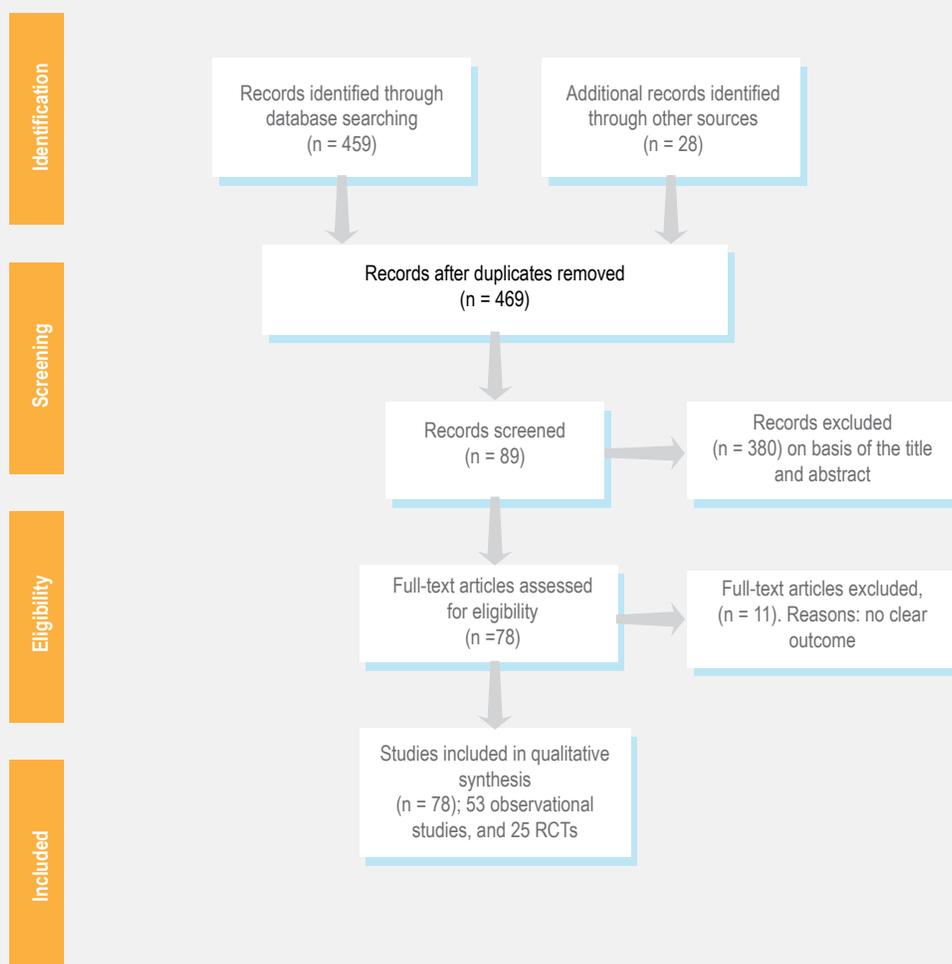
**Question 7. Non-pharmacological interventions are useful in the treatment of dermatitis?**

**Participants:** atopy dermatitis patients for any age.

**Interventions/exposure:** skin hydration, clothing, perfumes (avoid)

**Outcomes:** clinical change (pharmacotherapy, severity) according to clinical scores.

List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made



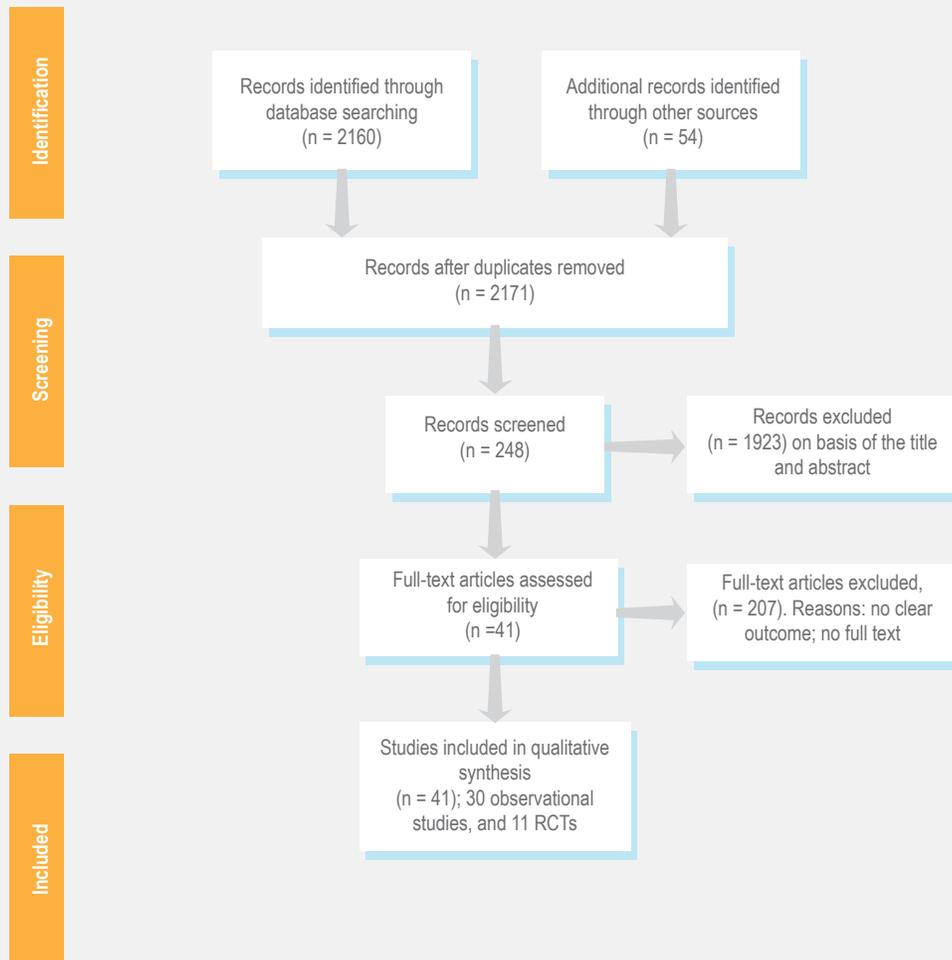
**Question 8. Do antihistamines help in the treatment of atopic dermatitis?**

**Participants:** atopy dermatitis patients for any age.

**Interventions/exposure:** antihistamines.

**Outcomes:** clinical change (pharmacotherapy, severity) according to clinical scores.

List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.



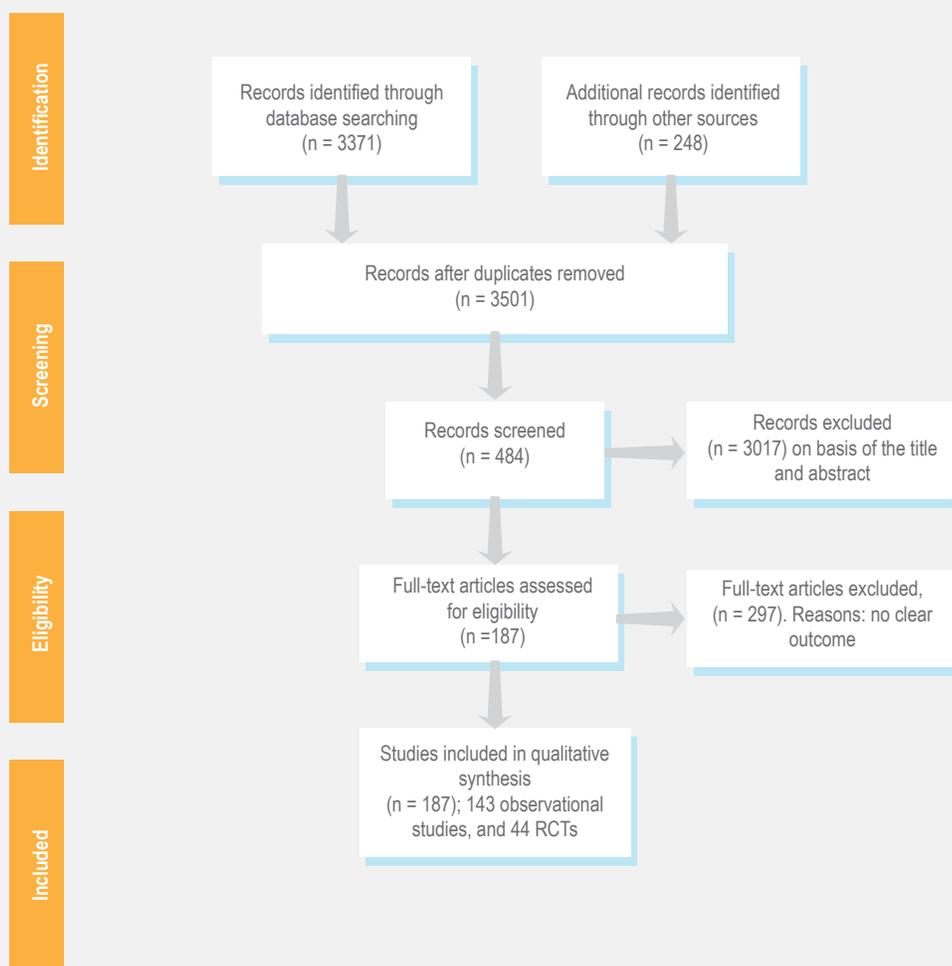
**Question 9. When and what immunomodulator to use in atopic dermatitis?**

**Participants:** atopy dermatitis patients for any age.

**Interventions/exposure:** immunomodulators (dupilumab, phototherapy, photochemotherapy, cyclosporine, methotrexate, azathioprine, mycophenolate)

**Outcomes:** clinical change (pharmacotherapy, severity) according to clinical scores.

List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.



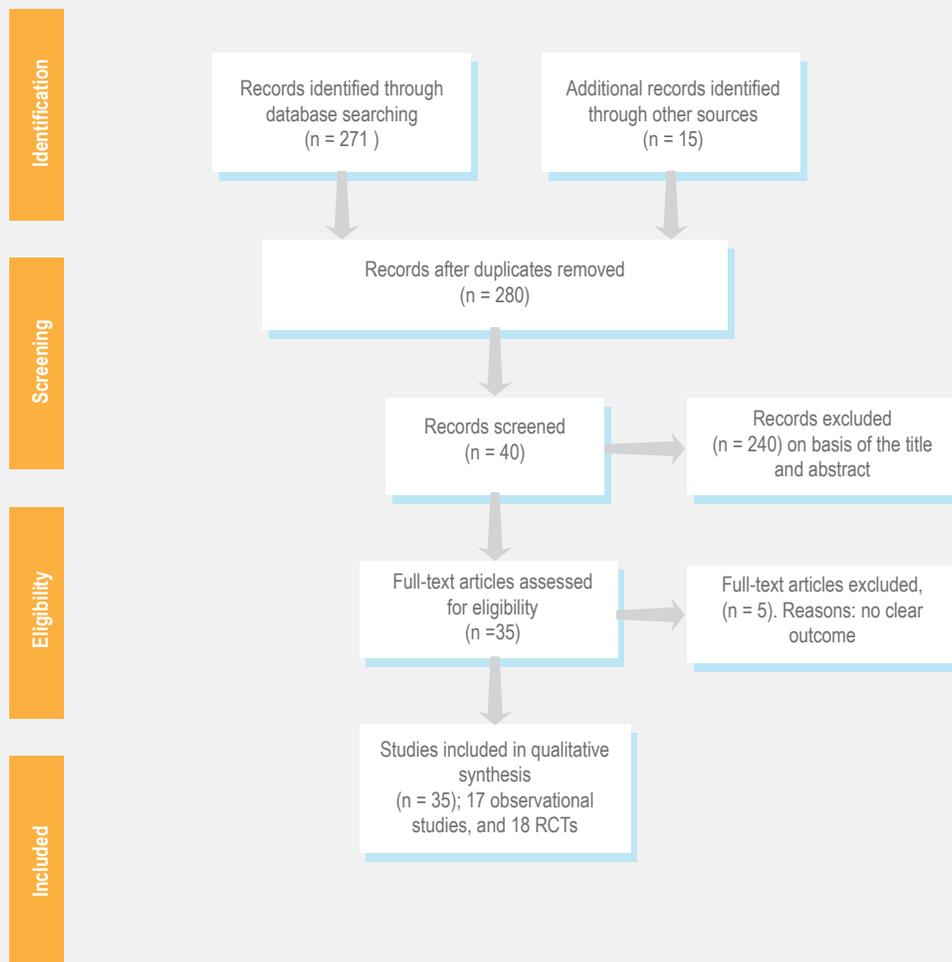
**Question 10. What new pharmacological treatments are available for atopic dermatitis?**

**Participants:** atopy dermatitis patients for any age.

**Interventions/exposure:** Local and systemic biological therapies (e.g.: crysaborol, dupilumab)

**Outcomes:** clinical change (pharmacotherapy, severity) according to clinical scores.

List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.



## Autoimmune lymphoproliferative syndrome. Update and review

## Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Actualización y revisión

Marcos Suárez-Gutiérrez,<sup>1</sup> Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada,<sup>2</sup> Sara Espinosa,<sup>3</sup>  
Lizbeth Blancas-Galicia,<sup>3</sup> Saúl Oswaldo Lugo-Reyes,<sup>3</sup> Aristóteles Álvarez-Cardona<sup>1</sup>

### Abstract

The autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) is an inborn immunity error, which is the result of a heterogeneous group of mutations in the genes that regulate the apoptosis phenomenon. It typically appears in the first years of life. The most common clinical signs are lymphoid expansion with lymphadenopathy, splenomegaly, and hepatomegaly; immune disease with different types of cytopenia, including thrombocytopenia, hemolytic anemia, and lymphoma. The lab abnormalities that facilitate the diagnosis of ALPS include the presence of double negative alpha/beta T cells, high interleukin levels, vitamin B<sub>12</sub> in the blood, and FAS-mediated defective apoptosis in the in vitro assay. The treatment of ALPS is focused on three aspects: The treatment of the manifestations of the disease, the prevention/treatment of complications, and the curative treatment (hematopoietic progenitor cell transplantation [HPCT]). The use of immunosuppressive therapy is suggested only for severe complications of lymphoproliferation or concomitant autoimmune manifestations. Splenectomy is not recommended for autoimmune manifestations in patients with ALPS. HPCT is reserved for selected patients. The survival rate to 50 years is estimated at 85% for patients with FAS deficiency.

**Keywords:** Autoimmune lymphoproliferative syndrome; FAS; FASLG; Lymphoproliferation; Autoimmunity

**Este artículo debe citarse como:** Suárez-Gutiérrez M, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa S, Blancas-Galicia L, Lugo-Reyes SO, Álvarez-Cardona A. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Actualización y revisión. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):456-473

### ORCID

Marcos Suárez-Gutiérrez, 0000-0002-3516-2005; Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, 0000-0002-7609-3923; Sara Espinosa, 0000-0003-4859-3151; Lizbeth Blancas-Galicia, 0000-0002-3861-8864; Saúl Oswaldo Lugo-Reyes, 0000-0002-3730-4150; Aristóteles Álvarez-Cardona, 0000-0001-6072-4762

<sup>1</sup>Clínica Casa Blanca, Unidad de Investigación en Inmunología Clínica y Alergia, Aguascalientes, Aguascalientes, México

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

Correspondencia: Aristóteles Álvarez-Cardona.  
dr.aristoteles@yahoo.com.mx

Recibido: 2019-07-18

Aceptado: 2019-10-24

DOI: 10.29262/ram.v66i4.646



## Resumen

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS, *autoimmune lymphoproliferative syndrome*) es un error innato de la inmunidad, resultado de un grupo heterogéneo de alteraciones en los genes que regulan el fenómeno de apoptosis. Se manifiesta típicamente en los primeros años de vida. Las manifestaciones clínicas más comunes son la expansión linfoide con linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia, enfermedad autoinmune con citopenias, incluyendo trombocitopenia y anemia hemolítica, así como linfoma. Las anomalías de laboratorio que facilitan el diagnóstico de ALPS incluyen presencia de células alfa-beta T doble negativas, niveles elevados de interleucina 10, vitamina B<sub>12</sub> en sangre y apoptosis defectuosa mediada por FAS en ensayo *in vitro*. El tratamiento de ALPS se centra en tres aspectos: el tratamiento de las manifestaciones de la enfermedad, la prevención y tratamiento de las complicaciones y el tratamiento curativo (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas [TCPH]). Se sugiere el uso de tratamiento inmunosupresor solo para las complicaciones graves de la linfoproliferación o manifestaciones autoinmunes concomitantes. La esplenectomía no se recomienda para las manifestaciones autoinmunes en pacientes con ALPS. El TCPH se reserva para pacientes seleccionados. La tasa de supervivencia a 50 años se estima en 85 % para los pacientes con deficiencia de FAS.

**Palabras clave:** Síndrome linfoproliferativo autoinmune; FAS; FASLG; Linfoproliferación; Autoinmunidad

## Abreviaturas y siglas

ALP, *autoimmune lymphoproliferative syndrome*

ALPS-FAS, ALPS debido a mutaciones de la línea germinal en el gen FAS

ALPS-sFAS, ALPS debido a mutaciones somáticas en el gen FAS

ALPS-U, ALPS con causa genética indeterminada

CASP, caspasa

DNT, células T dobles negativas

FADD, *FAS-associated death domain*

FASLG, ligando de FAS

GOF, ganancia de función

IVIG, inmunoglobulina intravenosa

mTOR, *mechanistic target of rapamycin*

NIH, National Institutes of Health

TCPH, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

## Antecedentes

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALP, *autoimmune lymphoproliferative syndrome*) o síndrome de Canale-Smith, es producido por un grupo heterogéneo de alteraciones en los genes que regulan el fenómeno de apoptosis; se caracteriza por la tríada clínica de enfermedad linfoproliferativa, citopenias autoinmunes y predisposición a malignidad.<sup>1</sup> El ALPS es una inmunodeficiencia primaria clasificada en el grupo de trastornos genéticos de la regulación inmunológica.<sup>2</sup>

La descripción inicial de la enfermedad fue realizada en 1967 por Canale y Smith cuando reportaron cinco pacientes con linfadenopatía, esplenomegalia y citopenias autoinmunes, cuadro que simulaba linfoma maligno.<sup>3</sup>

## Epidemiología

Se desconoce la incidencia y prevalencia del ALPS. Los casos estimados en todo el mundo superan varios cientos, pero el número no se ha definido en forma confiable. Probablemente numerosos casos de ALPS no se han diagnosticado debido a la expresión fenotípica variable y a la constelación de síntomas que se superponen con muchas otras afecciones, en particular el síndrome de Evans y otros trastornos linfoproliferativos.<sup>4,5</sup>

El ALPS es reportado en varios grupos raciales y étnicos. El predominio masculino fue sugerido previamente y se confirmó tanto en una cohorte francesa de ALPS como en una cohorte de ALPS de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, National

Institutes of Health). En la cohorte francesa, en familias con mutaciones de *FAS* la probabilidad de que un hombre con la mutación de *FAS* tuviera ALPS sintomático fue de aproximadamente 75 % en comparación con 51 % de las mujeres. En forma similar, en la cohorte NIH, 69 % de los hombres comparado con 46 % de las mujeres con mutaciones de *FAS* desarrollaron características evidentes de ALPS. Además, la proporción de pacientes masculinos respecto a los femeninos con ALPS fue de 2.2 en la cohorte francesa y de 1.6 en la cohorte NIH.<sup>6,7,8,9,10</sup>

### Patogénesis

El defecto de la apoptosis en los linfocitos humanos se identificó a partir de los trabajos del grupo de Fischer *et al.* (1995) y Drappa *et al.* (1996), donde se incluyen pacientes de la descripción original. El ALPS es la única enfermedad en humanos atribuida a un defecto primario en la muerte celular programada (apoptosis).<sup>8,9,11,12</sup>

La base molecular del ALPS consiste en la alteración de la apoptosis inducida por el receptor *FAS*, lo que provoca pérdida de la homeostasis linfocitaria. La mayoría de los pacientes tienen mutaciones heterocigotas en el gen *FAS* (*TNFRSF6*), pero también se han identificado mutaciones en el ligando de *FAS* y las caspasa (CASP) 10; al final, el defecto produce la acumulación crónica no maligna de células linfoides e incremento en la cuenta de linfocitos T CD3+  $\alpha/\beta$ + CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup>, conocidos como células alfa/beta doble negativas (figura 1).<sup>1,7</sup>

Cuando falla la vía extrínseca de la apoptosis mediada por la unión del ligando de *FAS*, se presenta el ALPS, que de acuerdo con la caracterización en el defecto molecular se ha clasificado como se muestra en el cuadro 1.<sup>13,14</sup>

Se han sugerido más subclasificaciones, por ejemplo, para los defectos en la vía intrínseca de la apoptosis producidos por mutaciones en los genes *NRAS* y *KRAS* con cuadro clínico similar, sin embargo, actualmente se consideran como procesos asociados con ALPS.<sup>13,15</sup>

El gen *FAS* se localiza en el cromosoma 10q24.2 y consta de seis exones. Se han descrito más de 100 mutaciones heterocigotas dominantes de *FAS* (ALPS-FAS), dos terceras partes relacionadas con el dominio extracelular y el otro tercio, con el dominio intracelular; la mitad de las mutaciones resulta en modificación de la secuencia de aminoácidos y la

otra mitad produce una proteína trunca. El patrón de herencia en la mayoría de los casos es autosómico dominante con penetrancia clínica incompleta, calculada en menos de 60 %.<sup>8,16</sup>

Las mutaciones heterocigotas en el gen *FAS* (ALPS-FAS) se han asociado con la expresión de moléculas mutantes de *FAS*, las cuales bloquean la señalización río abajo y no permiten la activación de las caspasas, es decir, tienen un efecto inhibitorio (dominancia negativa) que se traduce en deficiencia de apoptosis.<sup>10,17</sup>

Se describió la deficiencia del ligando de *FAS* (FASLG) en un adulto con cuadro clínico de lupus eritematoso sistémico con acentuada linfadenopatía sin esplenomegalia ni citopenias; el paciente resultó ser homocigoto para la mutación del gen, lo que sugiere un patrón dominante.<sup>18</sup>

La ausencia total de *FAS* (ALPS-FAS) se identificó inicialmente en un paciente de padres consanguíneos y posteriormente en dos individuos con linfadenopatía masiva desde el nacimiento, trombocitopenia autoinmune e infiltración pulmonar; este defecto es considerado causante de la forma más severa de ALPS.<sup>9,11,19,20,21</sup>

Se han descrito mutaciones en los genes que codifican para *CASP10*. La deficiencia de *CASP8* se reportó en dos pacientes de una familia consanguínea con linfadenopatía masiva y con infecciones de repetición en tractos respiratorio superior e inferior, así como infecciones por herpes virus; el defecto en *CASP8* se considera una entidad asociada con el ALPS o inmunodeficiencias con un fenotipo similar al de ALPS (ALPS-like).<sup>16,22,23</sup>

### Manifestaciones clínicas

Aunque los fenotipos son variables, las manifestaciones clínicas por lo general se presentan en la infancia temprana, con media de edad de 24 meses y rango de 0 a 15 años, sin embargo, se han reportado pacientes con ALPS con inicio de manifestaciones clínicas más allá de los 17 años; incluso, se ha informado de manifestaciones desde la etapa en útero.<sup>24,25</sup>

Las principales manifestaciones clínicas son la tríada linfadenopatía, esplenomegalia y citopenias autoinmunes (cuadro 2). La linfadenopatía puede oscilar entre los límites normales para la edad hasta una linfadenopatía masiva, incluyendo masas torácicas y abdominales, situación que asociada a las citopenias autoinmunes provoca que estos pacientes

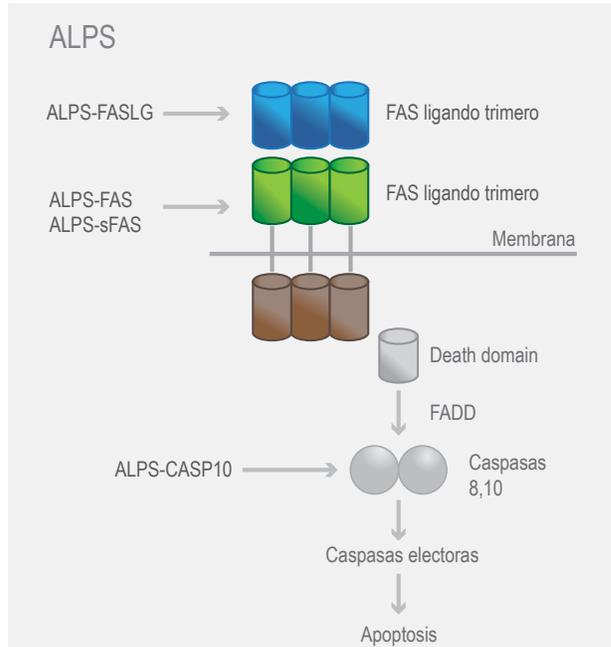


Figura 1. Vía de la apoptosis mediada por FAS y los sitios afectados en ALPS. ALPS-FASLG afectado en el trómero del ligando de FAS; ALPS-FAS y ALPS-sFAS en el trómero de FAS, ALPS-CASP10 en la caspasa 10. Death domain = dominio de muerte, FADD = FAS-associated death domain.

sean referidos primariamente a los servicios de hematología y oncología.

Todos los pacientes presentan esplenomegalia, linfadenopatía y la mayoría tiene manifestaciones de autoinmunidad, principalmente citopenias autoinmunes; otras manifestaciones son glomerulonefritis, hepatitis autoinmune, uveítis y vasculitis.<sup>26</sup>

Las citopenias autoinmunes generalmente son graves y difíciles de tratar y la lisis mediada por anticuerpos empeora por el hipersplenismo con escasa respuesta al tratamiento habitual.<sup>27</sup>

Se ha observado que la linfoproliferación masiva tiende a mejorar con la edad, pero no así las manifestaciones de autoinmunidad en múltiples órganos, las cuales se incrementan durante el seguimiento a largo plazo.<sup>15</sup>

En lactantes, será importante distinguir las manifestaciones de ALPS de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Cuando las citopenias autoinmunes afectan a más de un linaje celular, el ALPS se puede confundir con linfocitosis hemofagocítica (linfadenopatía, pancitopenia, esplenomegalia e inflamación).<sup>28</sup>

Se ha demostrado que hasta 50 % de los pacientes con síndrome de Evans (caracterizado por citopenias autoinmunes) tiene hallazgos compatibles con ALPS.<sup>29,30</sup>

Los pacientes con ALPS tienen mayor susceptibilidad al desarrollo de malignidad (10 a 20 %), especialmente linfomas, lo mismo que los familiares portadores.<sup>26,31</sup>

Cuando además de linfadenopatía crónica no maligna hay infecciones severas recurrentes, generalmente por herpes virus o infecciones sinopulmonares, se debe pensar en deficiencia de CASP8.<sup>23</sup>

Aun cuando la elevación de linfocitos T dobles negativos (DNT) se considera un criterio requerido para el diagnóstico de ALPS, estos se han encontrado también elevados en pacientes con anemia aplásica, entre 4.3 y 9.1 % en sangre periférica. No está claro si la elevación de DNT participa en la fisiopatología del síndrome o si solo es un reflejo de la apoptosis deficiente durante el entrenamiento y selección en el timo, o de un descarrilamiento en la regulación inmunitaria que lleva a la autoinmunidad. Mientras que lo normal es encontrar menos de 1.5 a 2 % de DNT en sangre periférica, los pacientes con ALPS suelen tener 40 % o más. En todo caso, la elevación de DNT se comporta como un marcador altamente sensible pero inespecífico para ALPS.<sup>32</sup>

Los niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> se correlacionan con niveles intracelulares de haptocorrina en los linfocitos de pacientes con ALPS. La cobalamina

Cuadro 1. Clasificación y frecuencia de las diferentes presentaciones de ALPS				
	Genotipo	Fenotipo	Defecto	Frecuencia
ALPS-FAS	Mutaciones homocigotas del gen <i>FAS</i> también conocido como <i>TNFRSF6</i>	Prenatal, severo	Ausencia total de <i>FAS</i>	< 1 %
	Mutaciones heterocigotas del gen <i>FAS</i> también conocido como <i>TNFRSF6</i>	Infantes, moderado a severo con autoinmunidad	Defecto funcional parcial de <i>FAS</i>	79 %
ALPS-sFAS	Mutaciones somáticas de <i>FAS</i> <i>TNFRSF6</i>	Formas esporádicas	Defecto funcional de <i>FAS</i>	< 1 %
ALPS-FASLG	Mutaciones heterocigotas del gen de <i>FASLG</i> conocido como <i>TNFSF6</i>	Adultos, lupus eritematoso sistémico	Ninguno	< 1 %
ALPS-CASP10	Mutaciones en <i>CASP10</i>	Infantes, moderado con o sin autoinmunidad o inmunodeficiencia	Defecto funcional de <i>TNFRSF</i> , incluido <i>FAS</i>	3 %
ALPS-U	Desconocido	Infantes, moderado con autoinmunidad	Desconocido	17 %
ALPS-CASP8 (CEDS)	Mutaciones en <i>CASP8</i>	Infantes, moderado, autoinmunidad mínima con inmunodeficiencia, afectaciones cutáneas	Defecto funcional de <i>TNFRSF</i>	< 1 %
ALPS PRCK $\delta$	Mutaciones en <i>PRCKD</i>	Escolares, autoinmunidad, enfermedad cutánea lupus like, aumento IL-10	Defecto funcional de <i>PKCD</i>	< 1 %
ALPS <i>like</i> -NRAS (RALD)	Mutación somática de <i>NRAS</i> o <i>KRAS</i>	Infantes, autoinmunidad, $\geq$ 50 %, síndrome de Evans	Defecto funcional de <i>NRAS</i> o <i>KRAS</i> no afecta <i>FAS</i>	< 1 %

ALPS = *autoimmune lymphoproliferative syndrome*, CEDS = ALPS-CASP8, FASLG = ligando de *FAS*, RALD = ALPS *like*-NRAS, IL = interleucina, *TNFRSF* = superfamilia de receptores de factor de necrosis tumoral, *TNFSF6* = gen que codifica para *FAS* ligando, *TNFRSF6* = gen que codifica para proteína *FAS*, *CASP8* = gen que codifica para la caspasa 8, *CASP10* = gen que codifica para la caspasa 10, *NRAS* = gen que codifica para proteína *NRAS* (GTPasa, oncogén, miembro de la familia de proteína *RAS* que ayuda a regular la división celular), *KRAS* = gen que codifica para proteína *KRAS* (GTPasa, oncogén, miembro de la familia de proteínas *RAS* que ayuda a la proliferación y maduración celular).

(vitamina  $B_{12}$ ) es esencial para la división celular; en el suero viaja acoplada a las proteínas transcobalamina y haptocorrina. Los linfocitos de pacientes con ALPS expresan aproximadamente 25 veces más haptocorrina que los sujetos sanos. Además, del ALPS se ha encontrado niveles séricos elevados de vitamina  $B_{12}$  en algunas neoplasias diseminadas, trastornos mieloproliferativos, síndrome hipereosinofílico, insuficiencia renal y hepatopatías.<sup>33</sup>

Las deficiencias de *FADD* (*FAS-associated death domain*, también conocido como *MORT1*) y *CASP8* se superponen parcialmente con el ALPS-FAS (esplenomegalia, defecto de apoptosis inducido por *FAS*); se diferencian en presentar una deficiencia inmunológica en lugar de proliferación y autoinmunidad no controladas. Los pacientes que cumplen con los criterios de diagnóstico de ALPS con causa genética indeterminada se clasifican como ALPS-U (ALPS-*unknown*), lo que denota una categoría aún

Cuadro 2. Frecuencia de hallazgos clínicos en pacientes con ALPS

Hallazgo clínico	%
Acumulación linfoide	100
Esplenomegalia	90
Linfadenopatía	87
Hepatomegalia	45
Linfoma	3
Anemia hemolítica autoinmune	53
Púrpura trombocitopénica autoinmune	44
Neutropenia autoinmune	31
Urticaria	13
Glomerulonefritis	8
Hepatitis autoinmune	6
Uveítis	5

no definida. ALPS-U se presenta aproximadamente en 20 % de los pacientes con ALPS.<sup>34</sup>

### Signos ausentes

En la historia familiar de los pacientes con ALPS no suele haber consanguinidad y en los antecedentes personales no hay dismorfias faciales, alteraciones óseas, malformaciones, retraso en el crecimiento o en el desarrollo, ni reacción adversa a la vacuna BCG; no suele haber infecciones recurrentes o graves, aunque sí infecciones asociadas con citopenias o tratamiento (esteroides, esplenectomía, rituximab, etcétera). En algunos pacientes se ha reportado susceptibilidad al virus de Epstein-Barr, que puede desencadenar linfomas. Los niveles séricos de inmunoglobulinas suelen ser normales o elevados. A pesar del defecto en la apoptosis, no se ha asociado ALPS con linfocitosis hemofagocítica.

### Diagnóstico (figura 2)

De acuerdo con la clasificación del grupo de ALPS de los NIH inicialmente se propusieron los siguientes criterios diagnósticos obligatorios:

- Linfoproliferación crónica no maligna.
- DNT elevadas (en muestras de sangre periférica y tejido) (figura 3).
- Evidencia *in vitro* de alteraciones de la apoptosis mediada por FAS.

Otras anomalías laboratoriales comúnmente encontradas son niveles elevados de IL-10 en sangre y aumento de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en sangre periférica.<sup>6</sup> Recientemente se ha demostrado que no todos los pacientes con ALPS cumplen con los criterios iniciales, por lo que se han desarrollado nuevos criterios diagnósticos (cuadro 3).<sup>13-14,30</sup>

Varias observaciones sugieren que eventos genéticos adicionales llevan a enfermedad proliferativa indolente, principalmente del compartimiento de linfocitos, o a leucemia agresiva. La identificación de estos factores sería de gran interés para el tratamiento terapéutico de los pacientes con mutaciones somáticas de *FAS*.<sup>32,33</sup>

### Diagnóstico diferencial

Otras patologías que pueden tener algunas manifestaciones clínicas similares al ALPS son enfermedad de Castleman, enfermedad de Rosai-Dorfman, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, enfermedad linfoproliferativa y autoinmune de Dianzani y enfermedad de Kikuchi-Fujimoto; debido a lo anterior, se deben incluir dentro del diagnóstico diferencial.<sup>28,29,30</sup>

Las inmunodeficiencias primarias por ganancia de función (GOF) de STAT1 y STAT3, y la deficiencia de STAT5B cursan también con linfoproliferación, sin embargo, en STAT5B y STAT3-GOF hay retraso considerable en el crecimiento; en STAT1-GOF suele haber infecciones por virus, hongos y micobacterias. Asimismo, se debe considerar cualquier otra inmunodeficiencia por desregulación inmunitaria que curse con linfoproliferación o autoinmunidad, incluyendo APDS-PASLI.

Se han descrito varias inmunodeficiencias ALPS-like incluyendo deficiencia de ADA2, deficiencia de LRBA, deficiencia de MST1 por variantes patogénicas en *STK4* y haploinsuficiencia de *TNFAIP3*.<sup>35,36,37,38,39,40</sup>

### Tratamiento

La determinación de la etiología genética es de particular importancia para el tratamiento de los pacien-

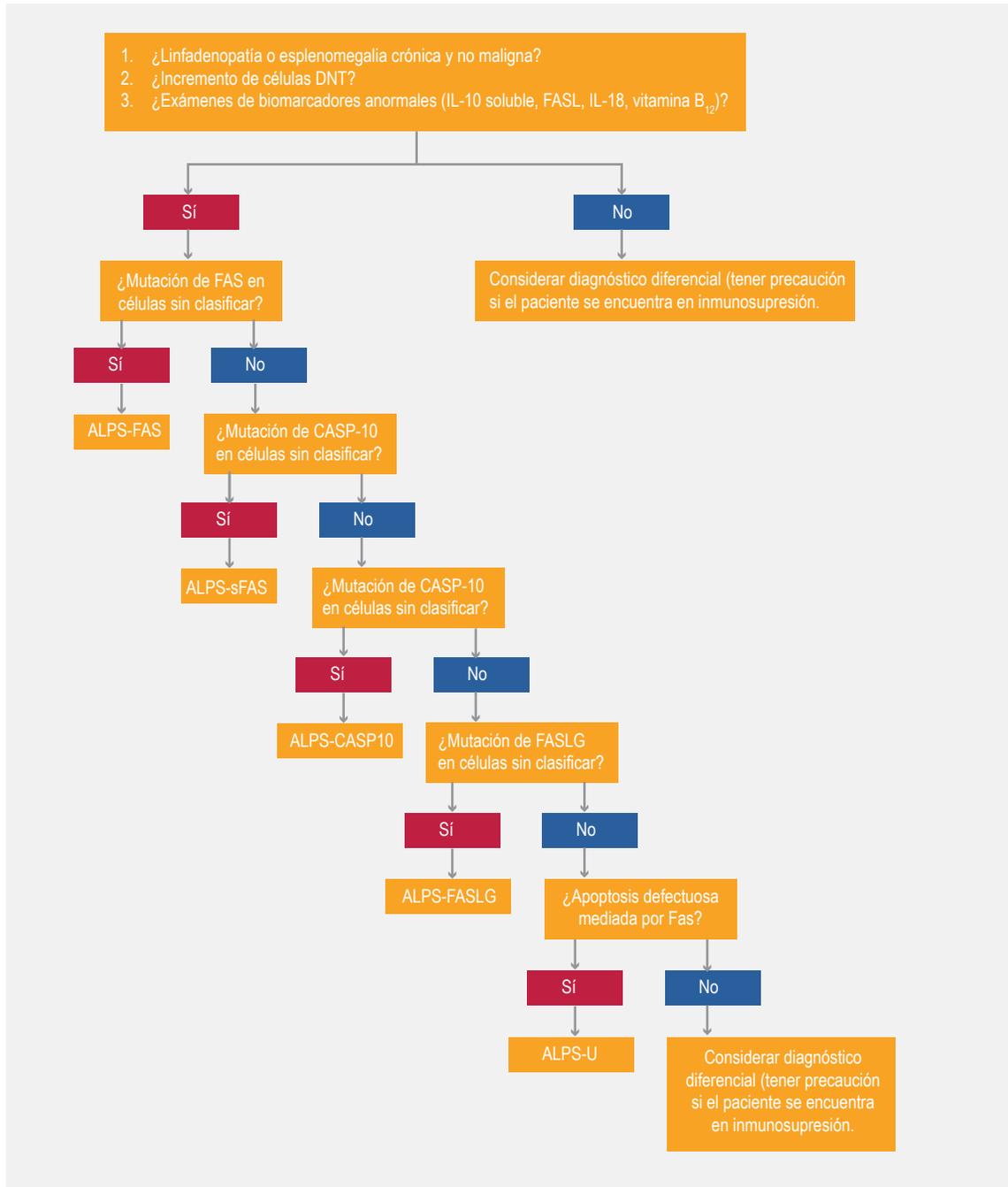


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome). DNT = células T dobles negativas, IL = interleucina, FASL = ligando FAS, ALPS-FAS = ALPS debido a mutaciones de la línea germinal en el gen FAS, ALPS-sFAS = ALPS debido a mutaciones somáticas en el gen FAS, CASP10 = gen de la caspasa 10, ALPS-CASP10 = ALPS debido a mutaciones en CASP10, FASLG = gen para el ligando FAS, ALPS-FASLG = ALPS debido a mutaciones en FASLG, ALPS-U = ALPS debido a defecto genético desconocido. Adaptado de ©2019 UpToDate, Inc. Graphic 96876, versión 2.0.

tes con ALPS. Los fármacos citotóxicos o citostáticos, incluidos el metotrexato, la mercaptopurina y sus derivaciones o el micofenolato de mofetilo, han demostrado gran eficacia en pacientes con ALPS-FAS, sin embargo, pueden tener una toxicidad importante a largo plazo. Con base en experimentos en ratones y la demostración de la hiperactivación de la vía mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) en las células T ALPS-FAS, se demostró que los inhibidores de mTOR tienen gran eficacia con efectos secundarios mínimos en cohortes de pacientes con ALPS-FAS.<sup>33,34,35,41</sup>

#### Metas del tratamiento

El tratamiento de ALPS se centra en tres aspectos: tratamiento de las manifestaciones de la enfermedad, tratamiento y prevención de las complicaciones derivadas de la enfermedad y tratamiento curativo. La mayoría de la experiencia se limita a los pacientes con ALPS-FAS, en quienes la enfermedad linfoproliferativa comienza a temprana edad y tiende a hacerse menos frecuente en la adolescencia y en la edad adulta. El desarrollo de enfermedad autoinmune cambia el tratamiento y el pronóstico.<sup>42,43</sup>

**Evaluación y seguimiento del diagnóstico inicial**  
La presencia y el alcance de la linfoproliferación o la autoinmunidad deben determinarse antes de iniciar

el tratamiento en una persona recién diagnosticada con ALPS o con sospecha de este síndrome, lo cual se puede lograr con una combinación de examen físico, estudios de imágenes (por ejemplo, tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones) de áreas del cuerpo que se cree están involucradas (típicamente cuello, tórax, abdomen y pelvis) y una evaluación de laboratorio que incluya la cuantificación de DNT circulantes, niveles de biomarcadores séricos (por ejemplo, vitamina B<sub>12</sub>, IL-10, FASLG), hemograma y naturaleza de los autoanticuerpos (por ejemplo, dirigidos contra las células sanguíneas).

En los pacientes que se considere necesario el tratamiento inmunosupresor, también se debe iniciar una investigación básica de la integridad del sistema inmunológico, particularmente en pacientes jóvenes. Estos estudios incluyen hemograma completo con niveles de inmunoglobulina, títulos de anticuerpos a proteínas (y, si tienen menos de dos años, polisacáridos), vacunas y CH50, así como subpoblaciones de linfocitos y estudios funcionales de las células T si se considera el tratamiento a largo plazo (por ejemplo con sirolimus).

Debe incluirse evaluación para linfoma en pacientes con linfadenopatía extensa, especialmente en quienes tienen síntomas inespecíficos (por ejem-

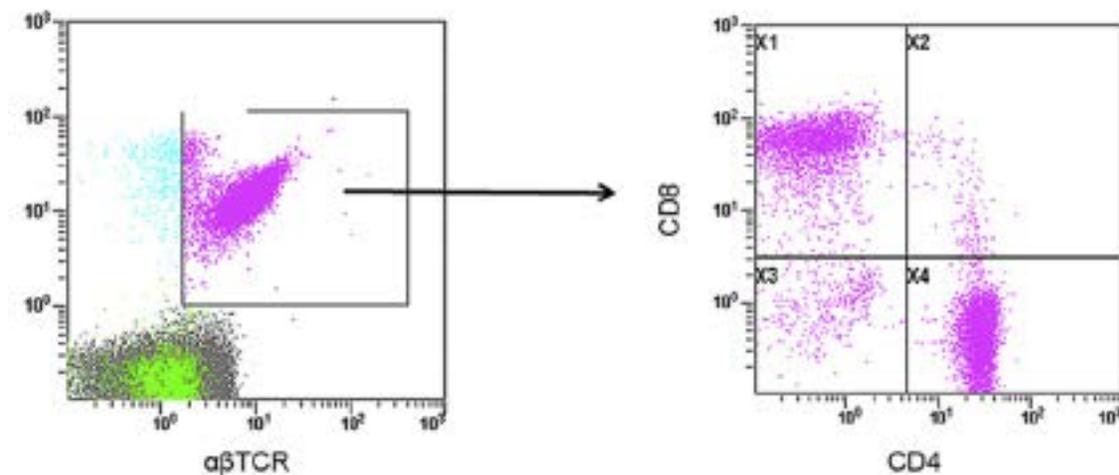


Figura 3. Células T dobles negativas (DNT) en células mononucleares de sangre periférica. La citometría de flujo de cuatro colores mostró mayor proporción (4.9 %) de células CD4CD8-DNT en la fracción  $\alpha\beta$ TCR-CD3 (Gate X3). Tomado de Minemura *et al.*<sup>35</sup>

plo, fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos). Las imágenes de la tomografía por emisión de positrones pueden ser útiles en este sentido, ya que a menudo es difícil distinguir entre linfadenopatía benigna (ALPS específica) y linfoma maligno, que puede presentarse concomitantemente. La tomografía por emisión de positrones puede dirigir al cirujano hacia los ganglios linfáticos con alta actividad metabólica, que tienen mayor probabilidad de utilidad en el diagnóstico. En la investigación del linfoma es particularmente importante considerar los agentes inmunosupresores o inmunomoduladores, cuyo uso puede alterar o enmascarar el desarrollo del linfoma.

Existe evidencia de que la vigilancia periódica mediante imágenes anatómicas combinadas, es decir, tomografía computarizada o por emisión de positrones, puede ser útil para monitorear la eficacia y el tiempo necesario de administración del sirolimus, aunque es indispensable la recopilación de datos a largo plazo para determinar el costo-beneficio de estos estudios de imagen antes de que se usen de forma rutinaria.<sup>15,44,45,46,47,48</sup>

Diversos hallazgos de laboratorio, incluido el número de DNT y los niveles de IL-10, FASLG y otros biomarcadores, no solo tienen un propósito diagnóstico, sino que también se pueden usar para monitorear la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Esta evaluación ayuda a definir con qué agente o agentes se tratará al paciente. Si se toma la decisión de no iniciar el tratamiento, se recomienda un seguimiento periódico con los recursos descritos.

#### Tratamiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad

El tratamiento de las manifestaciones de la enfermedad se centra en el control o tratamiento de la linfoproliferación, autoinmunidad y del linfoma. El tratamiento de la linfoproliferación y la enfermedad autoinmune en el ALPS se basa en los datos de observación y la experiencia clínica, ya que no hay ensayos aleatorios. El tratamiento es individualizado y la elección del agente depende de diversos factores específicos del paciente y de la preferencia y experiencia del médico tratante.<sup>15,42,45,46,47,48,49</sup>

#### Cuadro 3. Criterios diagnósticos para ALPS

##### Criterios requeridos

1. Esplenomegalia y/o linfadenopatía crónica (> 6 meses) no malignas y no infecciosas
2. Elevación marcada de DNT en sangre periférica (> 1.5 % del total de linfocitos o > 2.5 % del total de CD3) con base en cuentas normales o elevadas de linfocitos

##### Criterios accesorios

###### Primarios

1. Alteración en la apoptosis de linfocitos in vitro (dos ensayos por separado)
2. Mutaciones somáticas o de línea germinal en FAS, FASLG o CASP10

###### Secundarios

1. Elevación de FASLG soluble en plasma o niveles elevados de IL-10 (> 200 pg/mL) o elevación de vitamina B<sub>12</sub> plasmática (> 1500 ng/mL) o niveles elevados de IL-18 (> 500 pg/mL)
2. Hallazgos inmunohistológicos característicos revisados por un patólogo experto
3. Citopenias autoinmunes (trombocitopenia, neutropenia, anemia hemolítica, además de elevación de IgG sérica (policlonal))
4. Historia familiar de linfoproliferación crónica no maligna, no infecciosa, con o sin autoinmunidad

**Diagnóstico definitivo:** dos criterios requeridos + un criterio accesorio primario

**Diagnóstico probable:** dos criterios requeridos + un criterio accesorio secundario

ALPS = autoimmune lymphoproliferative syndrome, CASP = caspasa, FASLG = ligando de FAS, DNT = células T dobles negativas, IgG = inmunoglobulina G.

Una vez iniciado, el tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador puede ser difícil de suspender, lo que se debe tener en cuenta debido a los efectos secundarios, los riesgos y el costo a largo plazo. El desarrollo de citopenias autoinmunes sintomáticas a menudo indica una nueva fase en el curso del ALPS. Los tratamientos que afectan el sistema inmunológico no se pueden usar durante largos periodos (años), especialmente en niños, sin complicaciones. Por ejemplo, el uso a largo plazo de glucocorticoides se asocia con obesidad, retraso del crecimiento, hipertensión, cataratas, osteopenia-osteoporosis que conduce a fracturas óseas patológicas y diabetes, entre otros. El uso a largo plazo de agentes antiproliferativos de células T (por ejemplo, ciclosporina o tacrolimus) puede causar infecciones significativas e insuficiencia renal. Además, el sistema inmunológico puede no tolerar la supresión durante periodos prolongados. La resolución de las manifestaciones de ALPS después de años de tratamiento puede deberse a la inmunosupresión crónica en lugar de la remisión permanente de ALPS, lo que hace necesaria una evaluación periódica de la competencia inmunológica general. Lo anterior es particularmente importante en pacientes jóvenes, ya que experimentan y adquieren infecciones virales comunes, como las causadas por el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr.

#### Linfoproliferación

Se sugiere el uso de tratamiento inmunosupresor solo para complicaciones graves de la linfoproliferación (por ejemplo, esplenomegalia masiva u obstrucción de las vías respiratorias por agrandamiento del tejido amigdalino o adenopatía cervical) o en presencia de manifestaciones autoinmunes concomitantes que requieran tratamiento. No se recomienda la amigdalectomía para el tejido amigdalino agrandado que obstruye la vía aérea porque puede reaparecer.

Las manifestaciones de la linfoproliferación se pueden suprimir mediante agentes inmunosupresores como glucocorticoides, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus o micofenolato de mofetilo. Generalmente no es necesaria la inmunosupresión para la linfoproliferación en ausencia de autoinmunidad, ya que sus efectos secundarios contrapesan sus beneficios. Además, la linfadenopatía, la esplenomegalia y la hepatomegalia se manifiestan de nuevo una vez que se suspende la inmunosupresión.<sup>8,50,51,52,53</sup>

El micofenolato de mofetilo es generalmente bien tolerado y requiere poco monitoreo, por lo que suele ser el agente de elección con el cual comenzar el tratamiento. Parece inducir una modesta mejoría en la linfadenopatía y cierta mejoría en la esplenomegalia (en algunos pacientes) y marcadores de laboratorio, como los recuentos de linfocitos y los niveles de IL-10 y vitamina B<sub>12</sub>. La dosis y duración del tratamiento deben ser individualizadas para cada paciente. Se debe determinar una dosis mínima que cumpla con los objetivos terapéuticos.<sup>15,53,54,55</sup>

La experiencia con sirolimus sugiere que puede afectar la linfoproliferación más sostenidamente que otros agentes inmunosupresores, como lo demuestra una reducción más significativa en la adenopatía, la esplenomegalia y los biomarcadores (por ejemplo, el receptor de IL-2 soluble alfa, FAS ligando soluble, IL-10, IL-18 y vitamina B<sub>12</sub>). El aumento en la activación de la vía de la rapamicina (mTOR) en ALPS puede proporcionar una explicación para la acción favorable de sirolimus. Sin embargo, esto se ve compensado por el hecho de que el sirolimus requiere monitoreo de niveles, efectos secundarios y complicaciones, incluidas infecciones. Por otro lado, es menos mutagénico que el micofenolato de mofetilo, tacrolimus y ciclosporina. Además, el uso prolongado de los inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, tacrolimus y ciclosporina) se asocia con toxicidad renal.<sup>53,54,55,56</sup>

Primero se debe determinar si el tratamiento es necesario, con base en las consideraciones expuestas. De ser así, se debe comenzar con el agente menos inmunosupresor para lograr los objetivos terapéuticos, especialmente si se necesita una inmunosupresión más allá de algunas semanas. En la mayoría de los pacientes, esto se puede lograr con 300 a 600 mg/m<sup>2</sup>/día de micofenolato de mofetilo, con o sin un ciclo corto (aproximadamente de dos a tres semanas) de prednisona. Generalmente se utiliza prednisona de dos a tres semanas, dosificada entre 1 y 2 mg/kg/día, con disminución progresiva según las indicaciones de la respuesta clínica o los efectos secundarios, incluida la tolerabilidad del agente, el examen físico (por ejemplo, grado de la esplenomegalia) y biomarcadores para determinar la respuesta y guiar los cambios en la dosis del fármaco. Puede ser difícil distinguir entre la mejoría espontánea de la linfoproliferación y el efecto de los fármacos, particularmente en pacientes < 10 años. Por lo tanto,

se sugiere una disminución progresiva de los medicamentos. En pacientes con respuesta insuficiente al micofenolato, autoinmunidad concomitante (o nueva) o intolerancia al micofenolato, se inicia el sirolimus con una dosis que mantenga los niveles más bajos del fármaco dentro del rango terapéutico (generalmente 2 a 3 mg/m<sup>2</sup>/día).<sup>57,58</sup>

La esplenectomía no se recomienda en pacientes con ALPS, debido a la falta información a largo plazo de beneficio terapéutico sostenido y al aumento de la incidencia de sepsis posesplenectomía, tanto en niños como en adultos. En la cohorte francesa de ALPS, 33 % de 90 pacientes fue sometido a esplenectomía (40 % por esplenomegalia masiva y 60 % por citopenias autoinmunes resistentes). En la cohorte NIH, 44 % de 150 pacientes necesitaron esplenectomía, tres cuartas partes por citopenias resistentes que típicamente involucraban más de un linaje. De los pacientes que tuvieron esplenectomía por citopenias severas, 50 % en la cohorte francesa recidivó y en la cohorte NIH más de 70 % recayó a los cuatro y 20 años de la esplenectomía. La trombocitopenia fue la citopenia más frecuente en los pacientes que recidivaron.<sup>58,59</sup>

También se observó aumento de la tasa de sepsis en los pacientes sometidos a esplenectomía en ambas cohortes. En la francesa, nueve de 30 pacientes sufrieron 17 episodios de infecciones bacterianas invasivas graves, con cuatro muertes; 27 de 66 en la cohorte del NIH sufrieron uno o más episodios de sepsis, con siete muertes. Se descubrió que la edad temprana es un factor de riesgo para la sepsis posterior a la esplenectomía, sin que la profilaxis antimicrobiana y las vacunaciones adecuadas la impidan.<sup>60,61</sup>

#### Manifestaciones autoinmunes

Las manifestaciones autoinmunes suelen responder a los agentes inmunosupresores. El desarrollo de manifestaciones autoinmunes, que invariablemente involucran combinaciones de las citopenias autoinmunes (anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia con o sin neutropenia), señala una transición en la historia natural del ALPS, que a menudo se caracteriza por la necesidad de iniciar o escalar el tratamiento. Los pacientes con manifestaciones autoinmunes suelen tener más dificultades para abandonar la tratamiento inmunosupresor que los pacientes solo con linfoproliferación.<sup>34,49,60,61,62,63,64</sup>

Los glucocorticoides administrados por vía oral o en bolos intravenosos pueden ser efectivos en episodios agudos y graves de anemia o trombocitopenia. La transición a los agentes ahorradores de esteroides se realiza a medida que las dosis de glucocorticoides se reducen. Aproximadamente entre 50 y 60 % de los pacientes requieren fármacos inmunosupresores adicionales para controlar la autoinmunidad debido a respuestas incompletas a los glucocorticoides solos.

El micofenolato de mofetilo, la ciclosporina, el tacrolimus y particularmente el sirolimus son efectivos en las citopenias autoinmunes crónicas resistentes y pueden permitir la disminución progresiva de los glucocorticoides o evitarlos. Un estudio prospectivo multiinstitucional demostró la eficacia de la monoterapia con sirolimus en ALPS; los pacientes lograron una respuesta completa y duradera, que incluyó mejoría en la enfermedad autoinmune, linfadenopatía y esplenomegalia en uno a tres meses desde el inicio del sirolimus.<sup>34,43,62,63,64,65,66,67,68</sup>

Si bien el rituximab no es la primera opción, se ha utilizado con éxito en el tratamiento de las citopenias resistentes a ALPS, aunque todavía no se sabe cuánto tiempo los individuos afectados permanecerán en remisión clínica. La experiencia sugiere que el monitoreo de las subpoblaciones de células B puede ayudar a estimar la duración de la remisión y también a determinar la posible hipogammaglobulinemia posterior a la administración de rituximab. En pacientes asplénicos con ALPS, los efectos adversos relacionados con el fármaco, incluida hipogammaglobulinemia y neutropenia inducida, pueden aumentar el riesgo de infección.<sup>15,63,68,69,70,71</sup>

La inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en dosis altas es suficiente para controlar las citopenias en algunos pacientes. Las citopenias graves (resistentes) u otras manifestaciones autoinmunes potencialmente mortales pueden requerir el uso de plasmáferesis en combinación con otras modalidades, incluido el bortezumib.<sup>49,72</sup> Por lo general se emplea una combinación de agentes inmunosupresores e inmunomoduladores. Dependiendo de la gravedad, se puede utilizar una dosis alta de IVIG (para inmunomodulación a razón de 1 a 2 g/kg), un pulso de prednisona y el inicio de micofenolato; si es necesario, se debe cambiar a un agente más potente (por ejemplo, de micofenolato a sirolimus o tacrolimus). Si la IVIG en dosis altas no logra la remisión o no

la mantiene (lo que comúnmente sucede en ALPS), se suele utilizar rituximab como agente inmunomodulador, teniendo en cuenta que el paciente puede necesitar un reemplazo de inmunoglobulina secundaria al desarrollo de hipogammaglobulinemia.

El linfoma se trata de acuerdo con los protocolos convencionales. La apoptosis mediada por FAS defectuosa no impide la respuesta a los agentes quimioterapéuticos o la radiación.

El rituximab y los inhibidores de la rapamicina, como el sirolimus y la pentostatina, se han aplicado en pacientes con enfermedad resistente o considerable linfoproliferación; han sido efectivos en la remisión de citopenias y linfadenopatías.<sup>15,43,44,45</sup>

La esplenectomía está indicada en citopenias resistentes, especialmente en anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmune, sin embargo, se sugiere como última alternativa, principalmente por el riesgo posterior de infecciones graves y sepsis.<sup>32,42</sup>

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento curativo y se ha indicado en pacientes con enfermedad grave o resistente.<sup>55,56</sup>

#### Prevención de complicaciones

La mayoría de las complicaciones se deben a los agentes inmunosupresores e inmunomoduladores y se relacionan con riesgo de infecciones o efectos secundarios sistémicos de los glucocorticoides. El uso de inmunoglobulina intravenosa o subcutánea está justificado en algunos casos, así como de antimicrobianos para prevenir infecciones oportunistas, fúngicas y virales. Las infecciones causadas por agentes inmunosupresores e inmunomoduladores deben investigarse exhaustivamente con cultivos y tratarse agresivamente.

En los pacientes que han tenido esplenectomía, se recomienda la profilaxis con penicilina de por vida y la posterior vacunación de refuerzo.

#### Tratamiento curativo

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el único tratamiento curativo para el ALPS. Los regímenes de preparación de intensidad reducida ocasionan menor morbilidad y mortalidad que los regímenes de preparación mieloablativa; se han utilizado con éxito en las inmunodeficiencias primarias. El protocolo de acondicionamiento propuesto por Bleesing *et al.* incluye alemtuzumab, flu-

darabina y melfalán como esquema bien tolerado de intensidad reducida. El estado de la actividad del ALPS debe evaluarse cuidadosamente y las posibles consecuencias de los tratamientos a largo plazo, incluida la función del órgano, que deben compararse con los riesgos del trasplante.<sup>56,73, 74</sup>

#### Indicaciones del TCPH

- Desarrollo de linfoma debido a recaída o segundo linfoma primario después del tratamiento.
- Citopenias autoinmunes severas y resistentes, con manifestaciones de la enfermedad que solo pueden controlarse mediante una inmunosupresión agresiva y sostenida.
- Desarrollo de un trastorno de inmunodeficiencia significativo durante o después de inmunosupresión prolongada.
- Fenotipo de enfermedad grave en el momento del diagnóstico debido a mutación homocigota y heterocigota compuestas de FAS.
- Defecto genético adicional que complique el manejo.
- Infección bacteriana invasiva recurrente grave o sepsis después de una esplenectomía, a pesar de una adecuada profilaxis antimicrobiana y vacunas adecuadas.<sup>56,74</sup>

#### Consejo genético

Se recomienda la asesoría genética para proporcionar a los pacientes y las familias información sobre la naturaleza de la enfermedad, su herencia y las implicaciones para los familiares y portadores afectados. Los pacientes con ALPS debido a mutaciones somáticas de *FAS* (ALPS-sFAS) no heredaron el defecto genético de ninguno de los padres y no parecen tener la mutación en el ADN de línea germinal; en consecuencia, su descendencia no heredará la mutación somática. En contraste, quienes tienen una mutación constitucional tienen un riesgo de 50 % de transmitir la mutación a cada uno de sus descendientes, quienes pueden verse afectados en mayor o menor medida debido a la penetrancia variable y expresividad de las manifestaciones de ALPS.

#### Pronóstico

Muchos pacientes con ALPS tienen un pronóstico favorable, la linfadenopatía disminuye con el tiempo y las características autoinmunes permanecen ausentes o manejables con necesidad limitada de tratamiento

inmunosupresor. Algunos pacientes con mutaciones particulares que afectan el dominio de muerte intracelular de la proteína de FAS pueden tener un peor pronóstico, mientras que aquellos con defectos en el dominio extracelular pueden tener una enfermedad más leve. Sin embargo, es imposible predecir qué camino seguirá cada paciente, independientemente del genotipo. Por lo tanto, el seguimiento a largo plazo está indicado; cada paciente debe ser monitoreado cuidadosamente durante el curso de la enfermedad.

Componentes importantes del seguimiento son la educación y el empoderamiento de los pacientes y sus familias. Además, es posible que sea necesario el monitoreo para detectar eventos patógenos posteriores que afecten la apoptosis mediada por FAS, la homeostasis de los linfocitos en general u otros eventos (aún desconocidos). La tasa de supervivencia a 50 años se ha estimado en 85 % para los pacientes con deficiencia de FAS. Las principales causas de muerte en ALPS son sepsis posterior a esplenectomía y el desarrollo de linfoma. La vigilancia para detección de linfoma debería incluir monitoreo periódico del virus de Epstein-Barr en suero, ya que se ha reportado viremia progresiva como predictor.<sup>53,75,76,77</sup>

### Mensajes clave

- El ALPS es un trastorno de la regulación inmunológica provocado por alteraciones genéticas que afectan el fenómeno de la apoptosis de los linfocitos y se caracteriza por la desregulación del sistema inmunitario.
- Los genes afectados en el ALPS son *FAS* o *TNFRSF6*, *FASLG* o *TNFSF6*, *CASP10*, *PRCKD*.
- Existen padecimientos con manifestaciones similares con mutaciones en los genes *CASP8*, *KRAS* y *NRAS*.
- El ALPS es una enfermedad rara, subdiagnosticada y de la cual se desconoce su incidencia, pero que por sus manifestaciones clínicas puede confundirse con otras patologías, especialmente hematooncológicas.
- ALPS-sFAS y ALPS-FAS son los tipos más comunes de ALPS y son causados por mutaciones somáticas y de línea germinal, respectivamente, en el gen *FAS*. En casos raros, el ALPS está

causado por mutaciones en los genes que codifican el ligando FAS (ALPS-FASLG) o CASP10 (ALPS-CASP10).

- El fenotipo de ALPS resulta de la incapacidad para regular la homeostasis de los linfocitos debido a apoptosis defectuosa mediada por la vía del ligando FAS (FASLG). Los defectos en esta vía conducen a la expansión de poblaciones de linfocitos específicos de antígeno. FAS también parece desempeñar un papel en la supresión de la transformación maligna de los linfocitos.

Las características clínicas del ALPS son enfermedad linfoproliferativa crónica no maligna, citopenias autoinmunes y predisposición a malignidad.

- El tratamiento del ALPS está encaminado a inducir la remisión del proceso autoinmune y la linfadenopatía mediante el uso de esteroides e inmunosupresores.
- El tratamiento curativo es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, especialmente en los casos graves. El pronóstico a largo plazo es bueno en general, con el riesgo latente del desarrollo de linfomas, sin embargo, empobrece cuando se elimina el bazo.
- Algunas preguntas por responder en la próxima década son la utilidad diagnóstica de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y DNT, así como el significado de la elevación de estos últimos.
- Actualmente en el Instituto Nacional de Pediatría, en el Servicio de Inmunología y en la Unidad de Investigación de Inmunodeficiencias (Centro de Diagnóstico Jeffrey Modell), se realiza el diagnóstico y tratamiento de pacientes con sospecha de ALPS.

### Agradecimientos

Al Latin American Society for Immunodeficiencies Fellowship Award, parte de la fuente de financiamiento de esta revisión; al Centro de Diagnóstico Jeffrey Modell, del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México, por su colaboración con este manuscrito; y a Laura López Escobedo, por la realización de la figura 1.

## Referencias

1. Worth A, Thrasher AJ, Gaspar HB. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype. *Br J Hematol.* 2006;133(2):124-140. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.05993.x
2. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1161-1178. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.013
3. Canale VC, Smith CH. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J Pediatrics.* 1967;70(6):891-899. DOI: 10.1016/s0022-3476(67)80262-2
4. Seif AE, Manno CS, Sheen C, Grupp SA, Teachey D. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood.* 2010;115(11):2142-2145. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239525
5. Stepensky P, Rensing-Ehl A, Gather R, Revel-Vilk S, Fischer U, Nabhani S, et al. Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidyl-peptidase II deficiency. *Blood.* 2015;125(5):753-761. DOI: 10.1182/blood-2014-08-593202
6. Bleesing JJ. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: a genetic disorder of abnormal lymphocyte apoptosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2002;22:339-355. Disponible en: [https://www.immunology.theclinics.com/article/S0889-8561\(01\)00011-X/abstract](https://www.immunology.theclinics.com/article/S0889-8561(01)00011-X/abstract)
7. Bleesing JJ, Fleisher TA, Puck JM, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. En: Stiehm RE, Ochs HD, Winkelstein JA, Rich E (editores). *Immunologic disorders of infant and children.* EE. UU.: Elsevier; 2004.
8. Rieux-Laucat F, Blachère S, Danielan S, De Villartay JP, Oleastro M, Solary E, et al. Lymphoproliferative syndrome with autoimmunity: a possible genetic basis for dominant expression of the clinical manifestations. *Blood.* 1999;94(8):2575-2582.
9. Rieux-Laucat F, Le Diest F, Hivroz C, Roberts IA, Debatin KM, Fischer A, et al. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science.* 1995;268(5215):1347-1349. DOI: 10.1126/science.7539157
10. Rieux-Laucat F. Le syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité. Un défaut hérité ou acquis d'apoptose lymphocitaire. *Med Sci.* 2006;22(6-7):645-649. DOI: 10.1051/medsci/20062267645
11. Le Deist F, Emile JF, Rieux-Laucat F, Benkerrou M, Roberts I, Brousse N, et al. Clinical, immunological, and pathological consequences of Fas-deficient conditions. *Lancet.* 1996;348(9029):719-723. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)02293-3
12. Sneller MC, Wang J, Dale JK, Strober W, Middleton LA, Choi Y, et al. Clinical, Immunologic and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood.* 1997;89(4):1341-1347.
13. Oliveira JB, Bidere N, Niemela JE, Zheng L, Sakai K, Nix CP, et al. NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;204(21):8953-8958. DOI: 10.1073/pnas.0702975104
14. Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, Arkwright PD, Selz F, Prieur AM, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med.* 2004;351(14):1409-1418. DOI: 10.1056/NEJMoa040036
15. Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood.* 2011;118(22):5741-5751. DOI: 10.1182/blood-2011-07-325217
16. Wang J, Zheng L, Lobito A, Chan FK, Dale J, Sneller M, et al. Inherited HUMAN Caspase 10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome type II. *Cell.* 1999;98(1):47-58. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80605-4
17. Rieux-Laucat F, Magérus-Chatinet A, Neven B. The autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective FAS or FAS-ligand functions. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):558-568. DOI:10.1007/s10875-018-0523-x

18. Wu J, Wilson J, He J, Xiang L, Schur PH, Mountz JD. Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and lymphoproliferative disease. *J Clin Invest.* 1996;98(5):1107-113. DOI: 10.1172/JCI118892
19. Kasahara Y, Wada T, Niida Y, Yachie A, Seki H, Ishida Y, et al. Novel Fas (CD95/APO-1) mutations in infants with a lymphoproliferative disorder. *Int Immunol.* 1998;10(2):195-202. DOI: 10.1093/intimm/10.2.195
20. van der Burg M, de Groot R, Comans-Bitter WM, den Hollander JC, Hooijkaas H, Neijens HJ, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in a child from consanguineous parents: a dominant recessive disease? *Pediatr Res.* 2000;47(3):336-343. DOI: 10.1203/00006450-200003000-00009
22. Grombaek K, Dalby T, Zeuthen J, et al. The V4101 (G1228A) variant of caspase-10 gene is a common polymorphism of the Danish populations. *Blood.* 2000;95:2184-2185.
23. Chun HJ, Zheng L, Ahmad M, Wang J, Speirs CK, Siegel RM, et al. Pleiotropic defects in human lymphocyte activation caused by caspase-8 mutations lead to human immunodeficiency. *Nature.* 2002;419(6905):395-399. DOI: 10.1038/nature01063
24. Lambotte O, Neven B, Galicier L, Magerus-Chatinet A, Schleinitz N, Hermine O, et al. Diagnosis of autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by FAS deficiency in adults. *Haematologica.* 2012;98(3):389-392. DOI: 10.3324/haematol.2012.067488
25. Hansford JR, Pal M, Poplawski N, Haan E, Boog B, Ferrante A, et al. In utero and early postnatal presentation of autoimmune lymphoproliferative syndrome in a family with a novel FAS mutation. *Haematologica.* 2013;98(4):e-38-e-39. DOI:10.3324/haematol.2012.070524
26. Jackson CE, Puck JM. Autoimmune lymphoproliferative syndrome, a disorder of apoptosis. *Curr Opin Pediatr.* 1999;11(6):521-527. DOI: 10.1097/00008480-199912000-00009
27. Speckman C, Rohr J, Ehl S. Genetic disorders of immune regulation in primary immunodeficiency diseases. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2009;157:878. DOI: 10.1007/s00112-009-1988-8
28. Rudman-Spergel, A, Walkovich K, Price S, Niemela JE, Wright D, Fleisher TA, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome misdiagnosed as hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1440-e1444. DOI: 10.1542/peds.2012-2748
29. Teachey DT, Manno CS, Axsom KM, Andrews T, Choi JK, Greenbaum BH, et al. Unmasking Evans syndrome: T cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood.* 2005;105(6):2443-2448. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3542
30. Seif A, Manno C, Grupp S, et al. Testing Patients with Evans syndrome for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): results of a large multi-institutional clinical trial (ASPHO supplement). *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:S22-S23.
31. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rösen-Wolff A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood.* 2001;98(1):194-200. DOI: 10.1182/blood.v98.1.194
32. Russell TB, Kurre P. Double negative T cells are non-ALPS-specific markers of immune dysregulation found in patients with aplastic anemia. *Blood.* 2010;116(23):5072-5073. DOI: 10.1182/blood-2010-09-306910
33. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from 2009 NIH International Workshop. *Blood.* 2010;116(14):e35-e40. DOI: 10.1182/blood-2010-04-280347
34. Bowen AR, Dowdell KC, Dale JK, Drake SK, Fleisher TA, Hortin GL, et al. Elevated vitamin B12 levels in autoimmune lymphoproliferative syndrome attributable to elevated haptocorrin in lymphocytes. *Clin Biochem.* 2012;45(6):490-492. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.01.016
35. Minemura H, Ikeda K, Tanino Y, Hashimoto Y, Nikaido T, Fukuhara A, et al. Multicentric Castleman's disease with impaired lymphocytic apoptosis. *Allergology Int.* 2015;64(1):112-114. DOI: 10.1016/j.alit.2014.08.009
36. Teachey, DT. Targeting cytokines in ALPS: it's FASHionable. *Blood.* 2014;123(8):1116-1118. DOI: 10.1182/blood-2014-01-546713

37. Barzaghi F, Minniti F, Mauro M, et al. ALPS-like phenotype caused by ADA2 deficiency rescued by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2019;9:2767. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02767
38. Fernández KS, Antony R, Kumar A. Patients with "ALPS-like phenotype" diagnosed with immune dysregulation due to LRBA deficiency. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(3):e27558. DOI: 10.1002/pbc.27558
39. Schipp C, Schlütermann D, Hönscheid A, Nabhani S1, Höll J, Oommen PT, et al. EBV negative lymphoma and autoimmune lymphoproliferative syndrome like phenotype extend the clinical spectrum of primary immunodeficiency caused by STK4 deficiency. *Front Immunol.* 2018;9:2400. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02400
40. Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, et al. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1914-1922. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.038
41. Teachey DT, Obzut UA, Axsom K, Choi JK, Goldsmith KC, Hall J, et al. Rapamycin improves lymphoproliferative disease in murine autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood.* 2006;108(6):1965-1971. DOI: 10.1182/blood-2006-01-010124
42. Rieux-Laucat, F., Magérus-Chatinet, A., & Neven, B. The autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective FAS or FAS-ligand functions. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):558-568. DOI: 10.1007/s10875-018-0523-x
43. Völkl S, Rensing-Ehl A, Allgäuer A, Schreiner E, Lorenz MR, Rohr J, et al. Hyperactive mTOR pathway promotes lymphoproliferation and abnormal differentiation in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood.* 2016;128(2):227-238. DOI: 10.1182/blood-2015-11-685024
44. Klemann C, Esquivel M, Megens-Ohetinet A, Lorenz MR, Fuchs I, Neveux N, et al. Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Haematologica.* 2017;102(2):e52-e56. DOI: 10.3324/haematol.2016.153411
45. Shah S, Wu E, Rao VK, Tarrant TK. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(9):462. DOI: 10.1007/s11882-014-0462-4
46. Rao VK, Price S, Perkins K, Aldridge P, Teller J, Davis J, et al. Use of mycophenolate mofetil in children with chronic, refractory immune cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(6):697.
47. Heelan BT, Tormey V, Amlot P, Payne E, Mehta A, Webster AD. Effect of anti CD20 (rituximab) on resistant thrombocytopenia in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol.* 2002;118(4):1078-1081. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03753.x
48. Rao VK, Carrasquillo JA, Dale JK, Bacharach SL, Whatley M, Dugan F, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for monitoring lymphadenopathy in the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Am J Hematol.* 2006;81(2):81-85. DOI: 10.1002/ajh.20523
49. Bleesing JJ. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Curr Pharm Des.* 2003;9:265.
50. Rieux-Laucat F, Fischer A, Deist FL. Cell-death signaling and human disease. *Curr Opin Immunol.* 2003;15(3):325-331. DOI: 10.1016/s0952-7915(03)00042-6
51. van der Werff-Ten-Bosch J, Otten J, Thielemans K. Autoimmune lymphoproliferative syndrome type III: an indefinite disorder. *Leuk Lymphoma.* 2001;41(1-2):55-65. DOI: 10.3109/10428190109057954
52. van der Werff-Ten-Bosch J, Schotte P, Ferster A, Azzi N, Boehler T, Laurey G, et al. Reversion of autoimmune lymphoproliferative syndrome with an antimalarial drug: preliminary results of a clinical cohort study and molecular observations. *Br J Haematol.* 2002;117(2):176-188. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03357.x
53. Rao VK, Dugan F, Dale JK, Davis J, Tretler J, Hurley JK, et al. Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2005; 129:534.
54. Rao VK, Price S, Perkins K, Aldridge P, Tretler J, Davis J, et al. Use of rituximab for refractory

- cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(7):847-852. DOI: 10.1002/pbc.21965
55. Dimopoulou MN, Gandhi S, Ghevaert C, Chakraverty R, Fielding A, Webster D, et al. Successful treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome and refractory autoimmune thrombocytopenic purpura with a reduced intensity conditioning stem cell transplantation followed by donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(6):605-606. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705775
  56. Sleight BJ, Prasad VS, DeLaat C, Steele P, Ballard E, Arceci RJ, et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(4):375-380. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701306
  57. Caminha I, Fleisher T, Hornung RL, Dale JK, Niemela JE, Price S, et al. Using biomarkers to predict the presence of FAS mutations in patients with features of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy and Clin Immunol*. 2010;125(4):946-949. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.983
  58. Holler N, Tarvidel A, Kovacsovics-Bankowski M, Hertig S, Gaide O, Martinon F, et al. Two adjacent trimetric Fas ligands are required for Fas signaling and formation of a death inducing signaling complex. *Mol Cell Biol*. 2003;23(4):1428-1440. DOI: 10.1128/mcb.23.4.1428-1440.2003
  59. Teachey DT, Greiner R, Seif A, Attiyeh E, Bleessing J, Choi J, et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol*. 2009;145(1):101-106. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07595.x
  60. Neven B, Magerus-Chatinet A, Florkin B, Gobert D, Lambotte O, de Somer L, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood*. 2011;118(18):4798. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347641
  61. Teachey DT. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(1):1-8. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834ea739.
  62. Russell TB, Kurre P. Double-negative T cells are non-ALPS-specific markers of immune dysregulation found in patients with aplastic anemia. *Blood*. 2010;116(23):5072-5073. DOI: 10.1182/blood-2010-09-306910
  63. Pace R, Vinh DC. Autoimmune lymphoproliferative syndrome and Epstein-Barr virus-associated lymphoma: an adjunctive diagnostic role for monitoring EBV viremia? *Case Reports Immunology*. 2013;2013:245893. DOI: 10.1155/2013/245893
  64. Teachey DT, Seif AE, Grupp SA. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Br J Haematol*. 2010;148(2):205-216. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07991.x
  65. Teachey DT, Greiner R, Seif A, Attiyeh E, Bleessing J, Choi J, et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol*. 2009;145(1):101. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07595.x
  66. Oliveira VD, Zankl H, Rath T. Mutagenic and cytotoxic effects of immunosuppressive drugs on human lymphocyte cultures. *Exp Clin Transplant*. 2004;2(2):273-279. Disponible en: [http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?year=2004&volume=2&issue=2&supplement=0&makale\\_no=0&spage\\_number=273&content\\_type=FULL%20TEXT](http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?year=2004&volume=2&issue=2&supplement=0&makale_no=0&spage_number=273&content_type=FULL%20TEXT)
  67. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol*. 2013;37(6):602-612. DOI: 10.1159/000351648
  68. Miano M, Calvillo M, Palmisani E, Fioredda F, Micalizzi C, Svahn J, et al. Sirolimus for the treatment of multi-resistant autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol*. 2014;167(4):571-574. DOI: 10.1111/bjh.13010
  69. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, Lambert MP, Bleessing JJ, Seif AE, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*. 2016;127(1):17-28. DOI: 10.1182/blood-2015-07-657981
  70. Wei A, Cowie T. Rituximab responsive immune thrombocytopenic purpura in an adult with underlying autoimmune lymphoproliferative syndrome due to a splice-site mutation (IVS7 + 2 T > C) affecting the

- Fas gene. *Eur J Haematol.* 2007;79(4):363-366. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00924.x
71. Rao VK, Price S, Perkins K, Aldridge P, Tretler J, Davis J, et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(7):847-852. DOI: 10.1002/pbc.21965
  72. Khandelwal P, Davies SM, Grimley MS, Jordan MB, Curtis BR, Jodele S, et al. Bortezomib for refractory autoimmunity in pediatrics. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(10):1654-1659. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.06.032
  73. Benkerrou M, Le Deist F, de Villartay JP, Caillat-Zucman S, Rieux-Laucat F, Jabado N, et al. Correction of Fas (CD95) deficiency by haploidentical bone marrow transplantation. *Eur J Immunol.* 1997;27(8):2043-2047. DOI: 10.1002/eji.1830270831
  74. Boggio E, Aricò M, Melensi M, Dianzani I, Ramenghi U, Dianzani U, et al. Mutation of FAS, XIAP, and UNC13D genes in a patient with a complex lymphoproliferative phenotype. *Pediatrics.* 2013;132(4):e1052-e1058. DOI: 10.1542/peds.2012-1838
  75. Aricò M, Boggio E, Cetica V, Melensi M, Orilieri E, Clemente N, et al. Variations of the UNC13D gene in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *PLoS One.* 2013;8(7):e68045.
  76. Neven B, Bruneau J, Stolzenberg MC, Meyts I, Magerus-Chatinet A, Moens L, et al. Defective anti-polysaccharide response and splenic marginal zone disorganization in ALPS patients. *Blood.* 2014;124(10):1597-1609. DOI: 10.1182/blood-2014-02-553834
  77. Magerus-Chatinet A, Neven B, Stolzenberg MC, Daussy C, Arkwright PD, Lanzarotti N, et al. Onset of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in humans as a consequence of genetic defect accumulation. *J Clin Invest.* 2011;121(1):106-112. DOI: 10.1172/JCI43752

## List of Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

## Lista para Aspectos Éticos de Investigaciones en Humanos

Marcela Pérez-Rodríguez,<sup>1</sup> Ricardo Berea-Baltierra,<sup>2</sup> Ivonne Analí Roy-García,<sup>1</sup> Lino Palacios-Cruz,<sup>3</sup> Rodolfo Rivas-Ruiz<sup>1</sup>

### Abstract

The ethical principles of a research proposal are not contained only in a paragraph or in the informed consent form; actually, they are an essential part of the whole protocol from the beginning to the end. In a complementary manner to the regulatory and educative documents, our objective in this article is to propose a checklist of questions so researches can ensure they have included the necessary information and precautions to meet the ethical considerations that are required for every research with human beings, which shall be called List of Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. We propose questions that researchers must ask themselves when they compose the background, justification, objectives, research question, hypothesis, selection criteria, sample size calculation, sampling, research design, statistical analysis plan, ethical aspects, publication plan, and references.

**Keywords:** Research protocol; Research ethics; Informed consent

Este artículo debe citarse como: Pérez-Rodríguez M, Berea-Baltierra R, Roy-García IA, Palacios-Cruz L, Rivas-Ruiz R. LLista para Aspectos Éticos de Investigaciones en Humanos. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):474-482

### ORCID

Marcela Pérez-Rodríguez, 0000-0003-3417-3201; Ricardo Berea-Baltierra, 0000-0001-7322-859X; Ivonne Analí Roy-García, 0000-0002-1859-3866; Lino Palacios-Cruz, 0000-0001-9533-2996; Rodolfo Rivas-Ruiz, 0000-0002-5967-7222

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento e Investigación Clínica, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Oncología, Departamento de Medicina Interna, Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente Muñiz, Subdirección de Investigaciones Clínicas, Ciudad de México, México

Correspondencia: Marcela Pérez-Rodríguez.  
marxelapr@gmail.com

Recibido: 2019-11-12

Aceptado: 2019-11-22

DOI: 10.29262/ram.v66i4.706



## Resumen

Los aspectos éticos de una propuesta de investigación no están contenidos solamente en un apartado y en el formulario de consentimiento informado, en realidad forman parte esencial de todo el protocolo desde el inicio hasta el final. De manera complementaria a los documentos regulatorios y educativos, el objetivo en este artículo es proponer una lista de cotejo de preguntas para que el investigador pueda asegurarse de haber incluido la información y elementos necesarios para cumplir con los aspectos éticos que toda investigación con seres humanos demanda, a la cual llamaremos LAEIH (Lista para Aspectos Éticos de Investigaciones en Humanos). Proponemos preguntas que deben hacerse los investigadores al redactar los antecedentes, la justificación, objetivos, pregunta de investigación, hipótesis, criterios de selección, cálculo de tamaño de muestra, muestreo, diseño de investigación, plan de análisis estadístico, aspectos éticos, plan de publicación y referencias.

**Palabras clave:** Protocolo de investigación; Ética de la investigación; Consentimiento informado

*Lo que está mal, está mal aunque todos lo hagan,  
lo que está bien, está bien aunque nadie lo haga*

DICHO POPULAR

## Antecedentes

En todo protocolo de investigación, y con mayor razón en los que implican investigación con seres humanos, se deben seguir las normas éticas aceptadas nacional e internacionalmente; de no cumplir con esta primordial característica no podrán ser aprobados por los Comités evaluadores y mucho menos podrán ser llevados a cabo. Erróneamente, algunos investigadores consideran que los aspectos éticos solamente están contenidos en un apartado y en el formulario de consentimiento informado, cuando en realidad forman parte esencial de todo el protocolo desde el inicio hasta el final.

Es frecuente que al redactar el apartado de aspectos éticos se utilice algún texto o machote que se copia y pega de protocolo en protocolo, lo cual puede ser el resultado de la apatía e indiferencia sobre la protección a los sujetos de investigación, aunque también puede ser falta de conocimiento sobre el tema.

En la literatura existen múltiples documentos, algunos regulatorios y otros con fines educativos, en los que se explican, por ejemplo, principios bioéticos básicos,<sup>1</sup> que marcan claramente las pautas que deben seguirse al realizar investigación con seres humanos,<sup>2,3</sup> así como documentos que se consideran guías indispensables para identificar cuando una

investigación está cumpliendo con los principios éticos.<sup>4,5</sup> Nuestro objetivo en este artículo es proponer una lista de cotejo de preguntas complementaria a los anteriores documentos, para que el investigador pueda asegurarse de haber incluido la información y recaudos necesarios para cumplir con los aspectos éticos que toda investigación con seres humanos demanda, a la cual llamaremos LAEIH (Lista para Aspectos Éticos de Investigaciones en Humanos). El objetivo de realizar este ejercicio es ayudar a identificar los puntos que deben fortalecerse para lograr una propuesta de investigación con sólidos principios éticos. Cabe mencionar que este documento fue redactado teniendo en mente estudios observacionales y experimentales, por lo que estudios de prueba diagnóstica pueden tener apartados que no fueron considerados particularmente en este artículo y que se buscará abordar en una publicación posterior.

## LAEIH

Contar con una lista de cotejo puede ser útil para evitar pasar por alto algún aspecto relevante y necesario para cumplir con un protocolo cabalmente ético. En el cuadro 1 se presentan las preguntas que sugerimos para que los investigadores se hagan a sí mismos al realizar una propuesta de investigación. Las preguntas están divididas en subapartados que corresponden con

Cuadro 1. Lista para Aspectos Éticos de Investigaciones en Humanos (LAEIH)

**Antecedentes**

- ¿Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura para conocer todos los trabajos que se han realizado al respecto?
- ¿Se incluyeron todos los artículos identificados en la búsqueda y no solo los que apoyan la hipótesis de trabajo propuesta?
- ¿Se realizó un esfuerzo por conocer e incluir todas las variables que pudieran modificar o confundir el efecto de la maniobra a estudiar?

**Justificación**

- ¿Es factible y sensata la pregunta de investigación propuesta, considerando la necesidad de información sobre el tema, participantes disponibles para estudiar, tiempo y recursos?
- ¿Existe en la literatura una respuesta previa a nuestra pregunta?
- ¿La posible respuesta es relevante para el desarrollo científico y/o para la sociedad?
- ¿El conocimiento a obtener será aplicable al medio o a la población de los participantes?

**Objetivo**

- ¿Se definen claramente las características basales de la población de interés, la maniobra experimental o exposición y el desenlace?
- ¿El cumplimiento del objetivo principal tendrá utilidad para la comunidad?
- ¿El objetivo principal es congruente con el título del protocolo y la metodología planeada?
- ¿Los objetivos secundarios son congruentes con el objetivo principal?

**Pregunta de investigación**

- ¿Existe una duda genuina o *clinical equipoise* sobre la respuesta a la pregunta o podría contestarse con una revisión sistemática de la literatura?

**Hipótesis**

- ¿La hipótesis a evaluar tiene una predicción sobre la dirección y magnitud del efecto esperado?
- ¿La hipótesis es congruente con el objetivo principal?
- ¿La hipótesis propone un efecto clínicamente relevante y no solo estadísticamente significativo?

**Criterios de selección**

- ¿Los criterios de inclusión están diseñados para seleccionar a toda la población blanco y no solo a la población disponible o fácil de reclutar?
- Si se excluirá a población vulnerable ¿existe una razón científica o éticamente válida que justifique dicha decisión?
- ¿Se elegirá a los participantes de acuerdo con su estado clínico o comorbilidades para maximizar beneficios o disminuir riesgos?

**Cálculo del tamaño de muestra**

- ¿Se realizó el cálculo de tamaño de muestra honestamente, tomando en cuenta información objetiva y evitando manipular los datos usados en la fórmula para obtener una cifra de participantes a modo?
- ¿Se hizo el cálculo de la muestra tomando en cuenta el objetivo principal y los posibles objetivos secundarios a analizar para evitar pérdida de poder estadístico?
- ¿Es factible cumplir con el tamaño de muestra calculado?

**Muestreo**

- ¿Se especifica el sitio y las condiciones en las que serán reclutados los posibles participantes?
- ¿Se define claramente el método para que toda la población objetivo del estudio tenga la misma probabilidad de ser seleccionada para ingresar a la investigación?

**Diseño de investigación**

- ¿El diseño elegido permitirá contestar la pregunta de investigación en forma satisfactoria?
- ¿Cada uno de los procedimientos a llevar a cabo está descrito de tal forma que no exista duda alguna de cómo llevarlo a cabo sistemáticamente?
- ¿El balance riesgo/beneficio es favorable?
- ¿Están validados y estandarizados los métodos, instrumentos, evaluaciones a realizar?

Continúa en la siguiente página...

...Continúa de la página anterior

---

#### *Ensayos clínicos*

- ¿Se realizará aleatorización de los grupos a comparar y se describe el método de este proceso?
- ¿Se realizará un doble cegamiento para mantener a los grupos comparables durante el desarrollo del estudio?
- ¿El grupo control estaría siendo expuesto a un riesgo no aceptable por no tener tratamiento estándar o recibir placebo?
- ¿El comparador se empleará en las dosis que se consideran estándar por la literatura?
- ¿Cuáles son las válvulas de seguridad para identificar y tratar oportunamente los riesgos o daños que pudiera sufrir un participante?
- ¿Está claramente definido el proceso a llevar a cabo, de presentarse, un evento adverso probablemente atribuido a la maniobra de investigación?
- ¿Se identifica el proceso a seguir e instancias que deben ser informadas en caso de que la presentación de eventos adversos?

#### **Plan de análisis estadístico**

- ¿Se plantea una estrategia para disminuir el efecto de las pérdidas o las medidas a tomar si faltan datos?
- En estudios observacionales, ¿se propone un análisis multivariado ajustado por las variables de potencial confusión o modificadoras del efecto?
- En estudios experimentales ¿Se realizará tanto el análisis por intención a tratar como el análisis por protocolo?

#### **Aspectos éticos**

- ¿Está adecuadamente identificado el grado de riesgo de la investigación de acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud?<sup>6</sup>
- ¿Se explica cómo se cumplirán con los requerimientos de valor social o científico, validez científica, selección justa de los participantes, ¿balance riesgo-beneficio favorable, revisión independiente, consentimiento informado y respeto a los potenciales participantes?
- ¿Existe una declaración de conflicto de intereses por parte de todos los autores?
- ¿Se realizó el documento para el consentimiento informado con lenguaje comprensible para cualquier participante tomando en cuenta el nivel sociocultural de la población?
- ¿El consentimiento informado contiene, en lenguaje claro o coloquial, datos suficientes sobre la investigación respecto a la descripción del estudio, riesgos, beneficios, alternativas de tratamiento, confidencialidad, compensaciones, contactos y voluntariedad para participación o retiro?
- ¿Se define el lugar físico donde se iniciará y realizará el proceso de consentimiento informado?
- ¿El potencial participante tendrá suficiente tiempo para pensar si acepta o no participar de la investigación y/o discutir dicha decisión con personas de su confianza?
- ¿La persona que explicará la investigación y solicitará el consentimiento informado está a cargo de su tratamiento o tiene alguna influencia sobre el potencial participante que afecte su economía?
- ¿Las personas que tienen autonomía disminuida tendrán alguna persona que vele por sus intereses al momento de la explicación del proyecto?
- Si se estudiarán menores de edad entre 8 y 17 años ¿se anexa un asentimiento informado con lenguaje de acuerdo con su edad?
- En estudios con menores o personas con autonomía disminuida ¿se anexa carta de consentimiento informado para padres, tutores o personas legalmente responsables del participante?

#### **Plan de publicación**

- ¿Se establece el compromiso del investigador para publicar los resultados sin fraccionarlos y sea cual fuere el sentido de estos?
- ¿Se incluye el compromiso de registro del protocolo en una base de datos pública antes de la inclusión del primer sujeto de investigación?

#### **Referencias**

- ¿Las referencias están actualizadas y correctamente citadas?
- ¿Se incluyen publicaciones locales, así como internacionales?

los componentes de un protocolo de investigación clínica. Durante los siguientes párrafos se explicará el razonamiento de cada una de estas preguntas.

Es posible que al analizar la propuesta del LAEIH el lector considere que se introducen demasiados puntos metodológicos, que pudieran exceder los alcances de la ética, sobre todo tomando en cuenta que en nuestro país la evaluación de los protocolos de investigación clínica está dividida en tres comités: el de investigación, de ética y de bioseguridad. Ante este punto de vista cabría hacerse la pregunta ¿es ético someter a un participante a riesgos en un protocolo que no responderá el objetivo principal dados sus defectos metodológicos? además, diversos autores han insistido que para que un protocolo se considere ético, las investigaciones deben ser valiosas y conducidas con rigor metodológico.<sup>7,8</sup> Las pautas del Council for International Organizations of Medical Sciences son muy claras al respecto, las investigaciones no válidas científicamente *ipso facto* no pueden ser éticas.<sup>3</sup>

## Explicación de las preguntas de LAEIH

### Antecedentes

Cuando se tiene una pregunta de investigación y se comienza a preparar una propuesta de investigación, es necesario realizar una revisión de la literatura para conocer que se ha hecho al respecto sobre el tema en cuestión y lo que aún no se conoce. No obstante, una búsqueda de artículos no es suficiente, el proceso tiene que realizarse sistemáticamente formulando una pregunta PICO (P = población, I = intervención, C = comparador, O = desenlace); realizar la búsqueda de esa manera incrementa la probabilidad de encontrar todas las publicaciones relevantes. Adicionalmente es necesario que el investigador sea objetivo e incluya todos los artículos que hayan tratado de contestar su pregunta de investigación, independientemente de sus resultados; incluir solo los artículos que apoyen la hipótesis de trabajo no solo sesgará la propuesta, sino que es una conducta deshonestas.

Una situación que puede poner en riesgo la validez de una investigación es cuando no se evalúan las variables potencialmente confusoras o modificadoras del efecto. Dado que es imposible que los investigadores conozcan absolutamente todas las variables que intervienen en la relación causa-efecto de interés, deben hacerse todos los esfuerzos por conocerlas por medio de la literatura.

### Justificación

No nos detendremos mucho en este apartado dado que hemos profundizado en ello en otra publicación.<sup>8</sup> Lo más relevante es hacer énfasis en que si una propuesta de investigación no está adecuadamente justificada sería antiético realizarla. En términos generales, un protocolo de investigación debe ser factible y sensato; si no será posible terminar la investigación, más vale no comenzarla. Con base en la revisión de la literatura que se realizó, sugerimos revisar detenidamente los resultados de los artículos encontrados y preguntarnos si en efecto no hay una respuesta a nuestra pregunta. Si existe suficiente evidencia para contestar la pregunta de investigación no se justifica la realización del proyecto, ya que se estaría privando a los participantes del estudio de la posibilidad de obtener el mejor tratamiento o se les estaría sometiendo a procedimientos innecesarios. Adicionalmente debemos preguntarnos acerca de la relevancia y aplicabilidad del conocimiento que se va a adquirir: si el potencial de impactar la práctica clínica es bajo, entonces no sería ético realizar la investigación.

### Objetivo

Es indispensable que el objetivo del proyecto sea claro tanto para el lector como para el investigador, porque a veces el propio investigador no tiene claro el objetivo principal a partir del cual se va a redactar todo el protocolo. De no tener claro el objetivo, es probable que haya discordancias y se ponga en riesgo la validez científica del todo el proyecto.

Existe un concepto que se llama objetivo latente, razón por la cual queremos realizar una investigación. Por ejemplo, si se desea efectuar un estudio de factores de riesgo para complicación posquirúrgica en pacientes sometidas a mastectomía radical, el objetivo latente es implementar acciones para modificar esos factores de riesgo y disminuir la frecuencia de complicaciones. Es indispensable que tengamos claro el objetivo latente de nuestra propuesta de investigación y cuáles serían los pasos tanto si se comprueba la hipótesis como si los resultados son contrarios a los esperados. No debemos olvidar que debe ser congruente el título con el objetivo principal, los objetivos secundarios y la metodología.

### Pregunta de investigación

En el ámbito de los ensayos clínicos existe un término llamado “*clinical equipoise*”, acuñado por Freedman

en 1987 y que significa “un estado genuino de duda por parte del investigador clínico con respecto a los méritos terapéuticos de cada brazo del ensayo clínico”.<sup>9</sup> Este término puede ser extrapolado a todos los tipos de estudio, tanto los estudios observacionales como a los experimentales. El *equipoise* es una argumentación con una descripción exhaustiva de la evidencia, que muestre que no existe una respuesta previa a la pregunta de investigación. Si bien, en casi todos los casos existirán antecedentes de estudios previos, deben quedar dudas o huecos en el conocimiento para justificar realizar un nuevo proyecto. Si la pregunta de investigación puede ser contestada con una revisión de la literatura, es antiético ejecutar el proyecto. Este apartado precede a la formulación de la pregunta de investigación.

#### Hipótesis

Debemos asegurarnos que valdrá la pena llevar a cabo la investigación, por lo que la principal reflexión en cuanto a la hipótesis es si el efecto que esperamos es clínicamente relevante. No siempre un efecto que sea estadísticamente significativo tendrá un impacto clínico. Por esta razón, en los protocolos la hipótesis debe contener dirección y magnitud. Dirección se refiere a la sospecha *a priori* de cuál será el efecto de la maniobra (ya sea de riesgo o de protección para el individuo). La magnitud se refiere al efecto clínico esperado.

#### Criterios de selección

Las características que se busca que tengan los participantes de la investigación son especificadas en esta sección, con el fin de incluir sujetos que representen a la población blanco.<sup>10</sup> Es importante reflexionar sobre los criterios de inclusión y exclusión e identificar si alguno no está justificado por razones científicas y tiene alguna connotación de discriminación o explotación. Es válido agregar criterios de exclusión para la propia protección de los sujetos si se considera que estarían en algún riesgo por participar en la investigación. No obstante, primero debe considerarse algún mecanismo de protección dentro del protocolo antes de eliminar la oportunidad de poder formar parte del proyecto. La exclusión sistemática de “grupos” que se consideran vulnerables como niños o mujeres embarazadas deberán estar sustentados en razones científicas o de beneficencia y no por su situación de “vulnerabilidad”. Esta exclusión sistemática puede provocar la falta de estudio en estos grupos.

#### Cálculo del tamaño de muestra

Al realizar el cálculo del tamaño de muestra deben fundamentarse los datos que se sustituirán en la fórmula,<sup>11</sup> por ejemplo, la media y desviación estándar de la variable de desenlace de los grupos que serán comparados.

Es importante que ante varias fuentes de donde obtener esta información, se utilice la del estudio que tenga la mayor calidad metodológica y no la del artículo que de un menor tamaño de muestra.

Dado que es posible manipular el poder (1-beta) y el valor de alfa para disminuir o incrementar el tamaño de muestra, lo correcto es elegir el valor de alfa y beta convencional, con el fin de evitar algún tipo de manipulación. Lo correcto sería elegir el número de sujetos que nos proporcionen un poder de 90 % en lugar de 80 %. Si por conveniencia elegimos un tamaño de muestra insuficiente, no podremos comprobar o rechazar la hipótesis, por lo que se habrá realizado en vano el proyecto.

El cálculo de tamaño de muestra sin manipulaciones y apegado a buscar una diferencia clínicamente significativa ayuda a la evaluación de la factibilidad del estudio. Si antes de ejecutar el proyecto se anticipan problemas para alcanzar el número de participantes necesarios deberá reconsiderarse la propuesta o considerarse un muestreo multicéntrico.

#### Muestreo

El muestreo se refiere a la técnica por medio de la cual el equipo de investigación selecciona una muestra de sujetos a partir de una población determinada. Una vez calculado el tamaño de muestra, es necesario describir el método de selección de los participantes candidatos a ingresar a la investigación, lo cual tiene implicaciones éticas.

Lo éticamente deseable es que todas las personas elegibles tengan la misma oportunidad de ser seleccionadas, por lo que deben tenerse los elementos necesarios para asegurar que así sea si el reclutamiento no es aleatorio; es necesario que el equipo de investigación al menos mencione el mecanismo por el cual no se favorecerá a un grupo particular de personas. El grupo de investigadores debe reflexionar sobre la forma en la que se realizará la solicitud del consentimiento informado, especialmente la manera como se favorecerá la comprensión de los objetivos del proyecto, evitando, al mismo tiempo, extralimitarse al querer influir en los candidatos en su toma

de decisión. Es importante, que se proporcione a los candidatos el suficiente tiempo para que puedan tomar una decisión consciente sobre su participación o declinación. Adicionalmente, se debe reflexionar si se están otorgando las suficientes protecciones a individuos con autonomía disminuida. Se considera que los médicos tratantes que sean a la vez los investigadores deben evitar estar involucrados en el proceso de consentimiento informado para evitar “influencias indebidas”, dado que los pacientes pueden encontrar difícil negarse a cualquier solicitud que les haga su médico.<sup>12</sup>

#### Diseño de investigación

No obstante que los métodos que se decidan utilizar a lo largo de la investigación sean, en un inicio, científicamente válidos, vale la pena que el investigador se cuestione si el diseño planteado permitirá contestar la pregunta de investigación, si se requiere un diseño experimental o un diseño observacional, siendo esta opción de primera elección cuando exista falta de información que justifique un ensayo clínico, o si el tiempo de seguimiento será suficiente para observar el desenlace.

De no contar con instrumentos válidos o estandarizados, se considera que no es ético emplearlos porque la información obtenida a partir de los mismos invalidará los resultados de la investigación; esta recomendación aplica específicamente cuando el equipo de investigación es consciente de la falta de robustez de los resultados esperados.

En las investigaciones observacionales en las que se realicen pruebas diagnósticas es inaceptable que se deje sin tratamiento a participantes que fueron identificados con una condición que requiere tratamiento. Asimismo, en los estudios experimentales, el equipo de investigación deberá asegurarse que los participantes que ingresen al estudio no estén perdiendo la oportunidad de ser tratados competentemente al formar parte de la investigación, que el comparador que se elija sea el tratamiento recomendado, o bien, que la comparación con placebo esté plenamente justificada.

Además, será necesario explicar claramente las válvulas de seguridad para identificar y tratar oportunamente los riesgos o daños que pudiera sufrir un participante. Todos los eventos adversos deben ser reportados a la institución que avala el proyecto, así como al patrocinador, de contar con él. El mecanis-

mo de reporte de eventos adversos debe quedar establecido en el protocolo, en especial los graves.

#### Plan de análisis estadístico

Si los resultados de una investigación se analizan inadecuadamente, toda la investigación puede verse invalidada. Un análisis estadístico inadecuado puede resultar en médicos tomando decisiones terapéuticas que perjudiquen la salud de pacientes. Independientemente de si los errores se cometen no intencionalmente por falta de conocimiento o si intencionalmente de comete fraude con los datos, las consecuencias pueden ser graves. Este apartado debe redactarse con cuidado y responsabilidad, abarcando no solamente las pruebas que se van a utilizar, sino la forma de analizar los datos faltantes, así como las variables por las cuales se estratificará o ajustará el análisis. De igual manera, en estudios experimentales, los resultados del análisis por intención a tratar y del análisis por protocolo diferirán, por lo que deberá hacerse el compromiso de efectuar ambos.

#### Aspectos éticos

Para este momento pareciera innecesario incluir un apartado de aspectos éticos dado que a lo largo del protocolo se ha considerado la parte ética, no obstante, en esta sección del protocolo hay cuestiones específicas que deben ser incluidas. El grado de riesgo de la investigación es una de ellas. Si se tiene duda sobre el grado de riesgo de una investigación debe consultarse el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, donde se encuentra una lista si bien completa más no exhaustiva, de lo que se considera una investigación sin riesgo, de riesgo mínimo y riesgo mayor que el mínimo.<sup>6</sup> En lugar de afirmar que se cumplirá con lo estipulado en los documentos regulatorios, tal como ya fue comentado en un artículo que se publicó en esta misma revista,<sup>5</sup> lo relevante es la explicación del cómo y el porqué.

Sabemos que una investigación es ética cuando es valiosa, es válida en términos científicos, la selección de los sujetos es justa, el balance riesgo-beneficio es adecuado, se somete a revisión independiente, cuando se realiza un proceso de consentimiento informado válido y se respeta tanto a los potenciales participantes como a los sujetos que ya fueron incluidos en la investigación.<sup>4</sup> Con el fin de no ser redundantes al duplicar información encontrada en

otras partes del protocolo, se sugiere hacer referencia al lugar del protocolo donde puede verificarse el cumplimiento de cada uno de estos puntos. Por ejemplo, en cuanto a la validez científica podrá hacerse referencia al cálculo de tamaño de muestra en cierta página; o la selección justa de los sujetos puede hacer referencia a los criterios de selección, mencionando que las características que hacen elegible a un sujeto están relacionadas con razones científicas y de protección a los participantes y no con razones de discriminación o disponibilidad de estos.

El ejercicio del balance riesgo-beneficio debe realizarse contrastando los potenciales beneficios y riesgos que puedan presentarse. Esta ponderación entre riesgos y beneficios debe incluir solamente los beneficios directos y relacionados con la investigación, no los beneficios indirectos o beneficio no relacionados con la investigación. Debe también plantearse los mecanismos por los cuales se maximizarán los beneficios y se minimizarán los riesgos.

La principal razón por la cual se realiza investigación es para generar conocimiento que sea generalizable, por lo que una actividad obligatoria es la diseminación del conocimiento obtenido a partir las investigaciones. Solo si la sociedad ganará conocimiento, lo que requiere que se compartan los resultados, ya sean positivos o negativos, puede justificarse la exposición a riesgos de sujetos humanos de investigación. Por lo anterior, debe incluirse un plan de publicación de los resultados. Adicional a la publicación de los resultados, es indispensable que se incluya el plan de publicar el protocolo en una base de datos pública, antes de la inclusión del primer participante como lo indica la Declaración de Helsinki.<sup>2</sup>

No debe olvidarse explicar suficientemente la manera en que se protegerán los datos personales de los participantes.

Finalmente, cualquier conflicto de intereses debe ser declarado, especialmente los económicos. No obstante, el investigador debe ser honesto consigo mismo

e identificar otros intereses personales que pudieran limitar su objetividad en la conducción y análisis de los resultados y asegurarse de que sus intereses personales no limiten su capacidad de ser objetivos.

En este artículo no se profundiza en las preguntas que los investigadores debieran hacerse al redactar el formulario de consentimiento informado, sin embargo, en el artículo previo<sup>5</sup> se describe con detalle los componentes de la carta.

### Referencias

Es importante que las referencias que se incluyan en el protocolo estén actualizadas: lo que consideramos verdad en un momento, puede no serlo al siguiente día, de ahí la importancia de incluir las referencias más actualizadas en la materia de estudio. Adicionalmente, nos ayuda a asegurarnos que no se ha contestado recientemente nuestra pregunta de investigación. A menudo sucede que algunos autores con tal de tener más publicaciones envían a las revistas los resultados de una investigación fraccionados en varios manuscritos o publican los resultados de un estudio como preliminares y al agregar más participantes envían de nuevo a publicación el mismo estudio.

### Conclusiones

La presente propuesta de lista de cotejo para el cumplimiento de los aspectos éticos de la investigación clínica debe ser considerada como una herramienta que guíe al investigador acerca de los puntos que debe considerar al escribir su propuesta de investigación. Sin embargo, cada investigador deberá ser consiente que aún cuando se hayan cumplido con todos los puntos mencionados, es posible que la propuesta incumpla con los principios bioéticos básicos.

No obstante, consideramos que el uso de esta guía puede incrementar las probabilidades de generar una propuesta valiosa que considere en cada parte del proyecto los aspectos éticos necesarios para realizar una investigación útil.

---

### Referencias

1. Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent.* 2014;81(3):4-13.
2. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Finlandia: World Medical Association; 2013.

3. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Suiza: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas/Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud; 2016.
4. Emanuel EJ, Wendler D, Grady. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283(20):2701-2711. DOI: 10.1001/jama.283.20.2701
5. Miranda-Navales 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. DOI: 10.29262/ram.v66i1.594
6. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: Diario Oficial de la Federación; 1983.
7. Vanderpool HY (editor). *The ethics of research involving human subjects*. EE. UU.: Frederick MD: University Publishing Group; 1996.
8. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Roy-García IA, Palacios-Cruz L. De vuelta a la clínica: sin justificación no existe pregunta de investigación que valga. *Gac Med Mex*. 2019;155:168-175. DOI: 10.24875/GMM.19004942
9. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 1987;317(3):141-145. DOI: 10.1056/NEJM198707163170304
10. Arias-Gómez J, Villasís-Keever MÁ, Miranda-Navales MG. El protocolo de investigación III: la población de estudio. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(2):201-206.
11. Flores-Ruiz E, Miranda-Navales MG, Villasís-Keever MA. El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. *Estadística inferencial*. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64(3):364-370. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/ram/v64n3/2448-9190-ram-64-03-0364.pdf>
12. Abadie R. To enroll or not to enroll? a researcher struggles with the decision to involve study participants in a clinical trial that could save their lives. *Narrat Inq Bioeth*. 2017;7(1):71-77. DOI: 10.1353/nib.2017.0019

## Late-onset atopic dermatitis with nummular pattern

### Dermatitis atópica de inicio tardío con patrón numular

Evelia Pautt-Lara,<sup>1</sup> Laura Cala-Castro,<sup>1</sup> Olga Harris,<sup>1</sup> Ana Luiza Villarinho<sup>2</sup>

#### Abstract

**Background:** Adults with atopic dermatitis have had a persistent form in childhood or with an onset after the age of eighteen years. Late-onset atopic dermatitis may present with clinical heterogeneity and it often lacks the classic pattern of flexural dermatitis.

**Clinical case:** A 26-year-old man with allergic rhinitis, with late-onset eczema, and an atypical nummular pattern on his trunk and limbs. The skin biopsy showed eczema-like lesions which, together with the patient's personal history and laboratory abnormalities, allowed the diagnosis of the adult's late-onset atopic dermatitis. Treatment with methotrexate was started and there was no response, which is why phototherapy was prescribed due to the dependence on systemic corticosteroids.

**Conclusion:** Atypical presentations of atopic dermatitis in adults represent a clinical challenge. A personal history of atopy, sensitivity to aeroallergens, eosinophilia, and a cutaneous biopsy are essential to establish the diagnosis.

**Keywords:** Atopic dermatitis; Clinical heterogeneity; Flexural dermatitis; Adults

Este artículo debe citarse como: Pautt-Lara E, Cala-Castro L, Harris O, Villarinho AL. Dermatitis atópica de inicio tardío con patrón numular. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):483-487

#### ORCID

Evelia Pautt-Lara, 0000-0002-7207-1663; Laura Cala-Castro, 0000-0002-1010-1433;  
Olga Harris, 0000-0002-2500-8530; Ana Luiza Villarinho, 0000-0002-4049-6114

<sup>1</sup> Instituto de Ciências da Saúde Izamar Milidiú da Silva, Serviço de Dermatologia, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>2</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana/ Escola Nacional de Saúde Pública, Dermatologia Ocupacional, Rio de Janeiro, Brasil

Correspondencia: Evelia Pautt-Lara. eeveliapautt@hotmail.com

Recibido: 2018-09-22

Aceptado: 2019-01-15

DOI: 10.29262/ram.v66i4.552



## Resumen

**Antecedentes:** Los adultos con dermatitis atópica tienen una forma persistente en la infancia o con inicio después de los 18 años. La dermatitis atópica de inicio tardío puede cursar con heterogeneidad clínica y muchas veces sin el patrón clásico de dermatitis flexural.

**Caso clínico:** Hombre de 26 años, portador de rinitis alérgica, con eccema de inicio tardío y patrón numular atípico en tronco y miembros. Con la biopsia cutánea se observaron lesiones tipo eccema, lo que asociado con la historia personal y alteraciones en los exámenes de laboratorio, permitió el diagnóstico de dermatitis atópica del adulto de inicio tardío. Se prescribió metotrexato, sin respuesta, por lo que se inició fototerapia debido a la dependencia de corticoides sistémicos.

**Conclusión:** Las presentaciones atípicas de la dermatitis atópica en el adulto representan un desafío clínico. La historia personal de atopia, la sensibilidad a aeroalérgenos, la eosinofilia y la biopsia cutánea son esenciales para establecer el diagnóstico.

**Palabras clave:** Dermatitis atópica; Heterogeneidad clínica; Dermatitis flexural; Adultos

## Abreviaturas y siglas

DA, dermatitis atópica

## Antecedentes

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis multifactorial inflamatoria crónica cutánea que resultaría de la interacción de factores genéticos personales o familiares y ambientales.<sup>1</sup> Se presenta de forma aislada o como manifestación de un desorden sistémico cuando se asocia con rinitis alérgica, asma y alergia alimentaria.<sup>2,3</sup>

En la mayoría de las ocasiones, la DA se inicia en la infancia (inicio precoz). Su prevalencia en la actualidad varía entre 15 y 30 % de la población pediátrica y entre 1 y 3 % de la población adulta.<sup>4</sup> Aunque gran parte de las DA de la infancia entran en remisión antes de la pubertad, algunas persisten o recidivan durante la vida adulta. Recientemente ha sido reconocida una DA de inicio tardío que comienza después de los 18 años,<sup>3,4,5</sup> cuya prevalencia varía aproximadamente de 8 a 24 % en los casos de eccema atópico.<sup>6,7</sup>

El diagnóstico de la DA se basa en criterios clínicos y para la definición de los casos que con inicio en la vida adulta se adaptaron los criterios utilizados en la población pediátrica.<sup>5</sup> Sin embargo, la DA de inicio tardío del adulto posee gran heterogeneidad clínica y con frecuencia no sigue el patrón clásico de la dermatitis flexural. Existen formas de presentación propias en la adultez: afectación de cabeza y cuello, eccema crónico de las manos y lesiones

numulares. Debido a su morfología atípica, con frecuencia la DA de inicio tardío es un diagnóstico de exclusión y se necesita la realización de pruebas para descartar otras enfermedades u otros tipos de eccema sobreañadidos.<sup>4</sup> Se presenta un caso de DA de inicio tardío de difícil diagnóstico debido al patrón clínico atípico numular y lesiones sugestivas de linfoma cutáneo.

## Caso clínico

Hombre de 26 años de edad, portador de rinitis alérgica leve, quien presentaba placas pruriginosas en tronco desde un año atrás, que se diseminaron a cuello y miembros superiores e inferiores. También informó de prurito y descamación en el cuero cabelludo. Usaba 40 mg/día de prednisona en forma intermitente, con mejoría parcial.

Al examen físico se identificó xerosis difusa, placas policíclicas, algunas de formato anular, con bordes violáceos, infiltradas y descamativas en tronco y en miembros superiores e inferiores. No había lesiones en fosa cubital y poplitea. Fueron consideradas las hipótesis diagnósticas de micosis fungoide, tiña *corporis*, sífilis terciaria y dermatitis atópica del adulto con patrón numular (figuras 1 y 2).

Los exámenes de laboratorio mostraron hemograma con eosinofilia (12 %), IgE total de



Figura 1. Lesiones iniciales que presentó el paciente en miembros inferiores, con formato numular, hipercrómicas, algunas con leve descamación.

2500 UI/mL, velocidad de sedimentación de 6 mm/hora, proteína C reactiva de 0.22, pruebas negativas VDRL, FTA-ABS y serologías para HTLV-1 y VIH. Fueron realizadas dos biopsias de piel con las que se evidenció dermatitis perivascular espongiótica (figura 3). La investigación sérica de IgE específica indicó sensibilización para aeroalérgenos: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, pelo de perro y de gato.

Mediante los resultados se consideró la hipótesis de DA del adulto con patrón de eccema numular. Se le recomendó iniciar fototerapia, sin embargo, el

paciente no aceptó someterse a dicho procedimiento, por lo que se consideró el empleo de ciclosporina, sin embargo, el paciente no la consiguió. Como alternativa se propuso metotrexato (15 mg/semana), asociado con ácido fólico (5 mg/semana) e hidratantes. El paciente continuó con prurito intenso, por lo que se prescribió hidroxizina (50 mg/día) y pregabalina (75 mg/día).

Inicialmente presentó mejoría con posterior recaída clínica con cuadro de eritrodermia exfoliativa, por lo que requirió recurrentemente prednisona (0.5 mg/kg/día). Como no respondió a 25 mg/sema-



Figura 2. Lesiones policíclicas, la mayoría con formato anular, bordes infiltrados, eritematovioláceas, en dorso anterior y posterior, abdomen y miembros superiores. Con más infiltración y descamación.

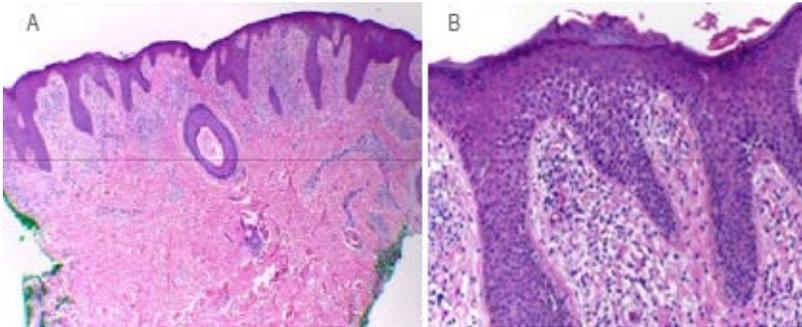


Figura 3. Características histológicas de la dermatitis atópica. A) Acanthis irregular, infiltrado inflamatorio y espesamiento de fibras de colágeno. B) Pequeños focos de parakeratosis, espongiosis y algunos extravasamientos de hematíes.

na de metotrexato, la medicación se suspendió y se inició fototerapia con UVB-NB. El tratamiento se ha llevado en forma irregular por dificultad del paciente para trasladarse al centro hospitalario, por ello, al momento de este informe todavía no se observaba respuesta satisfactoria.

### Discusión

La DA de inicio en el adulto con presentación atípica es un diagnóstico que implica desafíos, dado que la morfotopografía de las lesiones es un elemento importante de los criterios clásicamente utilizados para ese propósito.<sup>7</sup> Según Kanwar y Narang, apenas 18 % de los adultos cumple con los criterios de Hanifin y Rajka.

En población tailandesa con DA de inicio tardío, Kulthanan *et al.*<sup>6</sup> describieron 5.1 % (n = 3) de lesiones flexurales aisladas, 74.6 % (n = 44) flexurales y en otros sitios y en 20.3 % (n = 12) apenas había afectación de áreas no flexurales.

Las lesiones numulares se caracterizan por placas bien delimitadas, redondeadas, eritematosas y descamativas, frecuentemente de evolución crónica; en la DA del adulto se pueden asociar con lesiones de eccema flexural o presentarse de forma aislada.<sup>8</sup> En la literatura especializada han sido descritas como comunes en pacientes asiáticos (17 %)<sup>4,5,6,7,8</sup> y resistentes al tratamiento.

Es común la asociación de la DA del adulto con otras enfermedades atópicas, principalmente rinitis alérgica.<sup>5</sup> No parece haber diferencia entre la DA de inicio precoz y tardío en cuanto a la historia personal o familiar de atopia<sup>5</sup> o en la manifestación de signos y síntomas como xerosis, queilitis y queratosis pilar, entre otros.<sup>9</sup> En el paciente descrito con presentación cutánea atípica, el antecedente de rinitis atópica y las alteraciones laboratoriales como la sensibilidad

a aeroalérgenos y eosinofilia fueron esenciales para el diagnóstico. En general no se utiliza biopsia de piel en la investigación de los eccemas, debido a que no permite distinguir entre las posibles etiologías,<sup>4</sup> sin embargo, en el paciente descrito algunas lesiones en placa tenían aspecto infiltrado y sugerían micosis fungoide, diagnóstico eliminado después del análisis de dos fragmentos de piel.

El tratamiento de la DA de inicio tardío en el adulto es el habitualmente utilizado en el eccema atópico.<sup>7</sup> Nuestro paciente no presentó respuesta favorable al inmunosupresor sistémico prescrito en un inicio; posteriormente se prescribió fototerapia por la disponibilidad del paciente, si bien en primera instancia se había negado a ella. La IgE elevada y la afectación de cabeza y cuello son factores conocidos de peor pronóstico en la DA del adulto, con mayor probabilidad de persistencia de las lesiones de eccema.<sup>3</sup>

Debido a la complejidad de la patología y su tratamiento, se continúan estudiando diferentes medicamentos para el control y la estabilización de la DA moderada a grave que no responde a los inmunosupresores habituales. Como alternativa prometedora existen los inmunobiológicos, sin embargo, hasta el momento solo el dupilumab ha sido aprobado por la Food and Drugs Administration para el tratamiento de DA en adultos. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la hiperactividad de la señalización de las citocinas IL-4 e IL-13, los principales inductores de la inflamación crónica subyacente.<sup>10</sup>

El diagnóstico de la DA de inicio tardío puede ser difícil cuando la presentación clínica es atípica. El establecimiento de criterios diagnósticos para este subtipo de DA y la búsqueda de biomarcadores específicos podrán auxiliar en la definición de casos.

## Referencias

1. Querol-Nasarre I. Dermatitis atópica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11(Supl 17):s317-329. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322009000700003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000700003)
2. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(7):522-529. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2000.00698.x
3. Katsarou A, Armenaka M. Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(1):12-18. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03737.x
4. Silvestre-Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic dermatitis in adults: a diagnostic challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88. DOI: 10.18176/jiaci.0138
5. Megna M, Patruno C, Balato A, Rongioletti F, Stingeni L, Balato N, et al. An Italian multicentre study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(6):443-452. DOI: 10.1007/s00403-017-1739-y
6. Kulthanan K, Samutrapong P, Jiamton S, Tuchinda P. Adult-onset atopic dermatitis: a cross-sectional study of natural history and clinical manifestation. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2007;25(4):207-214. Disponible en: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2018/01/3AdultOnsetAtopicDermatitisVol25No4December2007P207.pdf>
7. Kanwar AJ, Narang T. Adult onset atopic dermatitis: under-recognized or under-reported? *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(3):167-171. DOI: 10.4103/2229-5178.115508
8. Reguiaï Z. Dermatite atopique de L'adulte: présentation clinique, complications et comorbidités. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(Suppl 5):VS15-VS22. DOI: 10.1016/S0151-9638(18)30087-5
9. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. Clinical features of atopic dermatitis in adults are different according to onset. *J Korean Med Sci*. 2017;32(8):1360-1366. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.8.1360
10. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann A, et al. Mexican consensus on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adolescents and adults. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(Supl 2):s8-s88. DOI: 10.29262/ram.v65i6.526

## Clinical manifestations and late diagnosis of common variable immunodeficiency

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico tardío de la inmunodeficiencia común variable

Wilma Carvalho-Neves Forte,<sup>1</sup> Helena Morad,<sup>1</sup> Édilon Oliveira,<sup>1</sup> Antonio Reis,<sup>1</sup> Tainá Mosca,<sup>1</sup> Luiz Leite,<sup>1</sup> Maria da Conceição Santos-de Menezes<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Common Variable Immunodeficiency (CVID) is the most frequent type of severe primary immunodeficiency (PID). Clinical manifestations of CVID occur at any age; nevertheless, they are more frequent between the age of 6 and 10 years, and between the age of 20 and 40 years. In medical literature, there are hardly any diagnostic reports on CVID after 50 years of age. **Clinical case:** A 58-year-old man with a clinical history of repeated infections since the age of 35. The tests showed a decrease in IgG, IgA, and specific antibodies, without any other causes of hypogammaglobulinemia. The CVID diagnosis was made and the patient received treatment with human immunoglobulin replacement and a reinforcement of personal and environmental hygiene. The patient stopped presenting repeated infections.

**Conclusion:** Diagnoses made after the age of 50, although they're late, they are fundamental to the recovery of the patient. In the referred case, replacement with human immunoglobulin allowed an improvement in the quality of life.

**Keywords:** Immunodeficiency syndromes; Common variable immunodeficiency; Intravenous immunoglobulin; Pneumonia

**Este artículo debe citarse como:** Carvalho-Neves Forte W, Morad H, Oliveira É, Reis A, Mosca T, Leite L, Santos-de Menezes MC. Manifestaciones clínicas y diagnóstico tardío de la inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):488-492

#### ORCID

Wilma Carvalho-Neves Forte, 0000-0002-9358-1822; Helena Morad, 0000-0001-7124-2689; Édilon Oliveira, 0000-0002-3226-6968; Antonio Reis, 0000-0002-0538-3392; Tainá Mosca, 0000-0001-5944-3138; Luiz Leite, 0000-0001-6324-7797; Maria da Conceição Santos-de Menezes, 0000-0002-1592-2177

<sup>1</sup>Santa Casa de São Paulo, Facultad de Ciencias Médicas, São Paulo, Brasil

#### Correspondencia:

Wilma Carvalho-Neves Forte. wilmanevesforte@yahoo.com.br

Recibido: 2018-09-25

Aceptado: 2019-03-25

DOI: 10.29262/ram.v66i4.553



## Resumen

**Antecedentes:** La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria (IDP) grave más frecuente. Las manifestaciones clínicas surgen en cualquier edad, pero son más frecuentes entre los seis y 10 años y entre los 20 y 40 años. En la literatura, casi no hay informes de diagnóstico de IDCV después de los 50 años.

**Caso clínico:** Hombre, 58 años de edad, con historia clínica de infecciones de repetición desde los 35 años. Los exámenes mostraron disminución de IgG, IgA, anticuerpos específicos, sin otras causas de hipogammaglobulinemia. Se realizó el diagnóstico de IDCV y recibió reposición de inmunoglobulina humana, así como refuerzo de la higiene personal y ambiental. El paciente dejó de presentar infecciones de repetición.

**Conclusión:** Los diagnósticos después de los 50 años, a pesar de ser tardíos, son fundamentales para la recuperación de los pacientes. En el caso referido, la reposición con inmunoglobulina humana permitió mejorar la calidad de vida.

**Palabras clave:** Síndromes de inmunodeficiencia; Inmunodeficiencia común variable; Inmunoglobulina intravenosa; Neumonía

## Abreviaturas y siglas

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IDP, inmunodeficiencia primaria

Ig, inmunoglobulina

IL, interleucina

PPD, derivado proteico purificado de la tuberculina

## Antecedentes

El término “inmunodeficiencia común variable” (IDCV) fue acuñado en 1971 por la Organización Mundial de la Salud para separar los síndromes de deficiencia de anticuerpos no bien definidos.<sup>1</sup> Actualmente, la IDCV es considerada la más prevalente entre las inmunodeficiencias primarias (IDP) graves.<sup>2</sup> La IDCV se caracteriza por disminución de la inmunoglobulina (Ig) G, A o M, después de la exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.<sup>1</sup> Puede observarse compromiso celular, caída de linfocitos CD4+, aumento no bien esclarecido de CD8+ e inversión de la relación CD4/CD8.

La etiopatogenia incluye menor activación del ZAP-70 en linfocitos T, disminución de las interleucinas (IL) 2, 4, 5, 10 y 12 e interferón gamma, alteraciones en las moléculas de adhesión necesarias para la cooperación entre linfocitos T y B (CD19, TACI o BAFF en B o CD40L o ICOS-L en T). Los pacientes con compromiso celular presentan baja respuesta linfoproliferativa B contra antígenos y mitógenos, producción alterada de citocinas y defectos en la actividad supresora linfocítica.<sup>3</sup>

Las manifestaciones clínicas de la IDCV surgen en cualquier edad y son más frecuentes en los adultos jóvenes; son heterogéneas y resultan principalmente de infecciones, posible desarrollo de enfermedades autoinmunes y neoplasias.

El tratamiento del paciente con IDCV y con neumonías de repetición se realiza con reposición de inmunoglobulina humana, lo que mejora la calidad de vida del paciente y hasta la supervivencia.<sup>4</sup> Para el manejo de la deficiencia de la IgA es necesario hacer un refuerzo de la higiene personal y ambiental.<sup>5</sup>

Se describe un paciente con manifestaciones clínicas y diagnóstico tardíos de IDCV.

## Caso clínico

Hombre de 58 años, de la ciudad de São Paulo, Brasil, derivado a consulta especializada por cuadros repetidos de infección; su peso era de 43 kg.

Como antecedentes mencionó que a los 35 años comenzó a presentar diarrea, que se volvió crónica, además de sinusitis. A los 37 años empezó a trabajar en el aeropuerto; en esa época presentó cuadros frecuentes de neumonía, ocasionalmente dos veces

al mes, por los que casi siempre requería admisión hospitalaria. Evolucionó hacia bronquiectasias y comenzó a recibir azitromicina profiláctica por indicación médica. Sin uso de otras medicaciones diarias. Hasta los 58 años se inició la investigación de IDP.

Los diversos exámenes mostraron hemograma normal, derivado proteico purificado de la tuberculina negativo, prueba negativa para BK, examen de orina normal, creatinina normal, examen coproparasitoscópico positivo para *Giardia lamblia*, iontoforesis normal, serología negativa para virus de la inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr, toxoplasmosis, rubéola y citomegalovirus. La función tiroidea fue normal, FAN negativo, factor reumatoide negativo, IgM normal, valores disminuidos para IgA, IgG, IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4; ausencia de conversión de títulos de anticuerpos antineumocócicos después de la inmunización; linfocitos CD19, CD3, CD4 y CD8 normales (cuadro 1); complemento total, componentes C3 y C4 del complemento normales; quimiotaxia y fagocitosis por fagocitos mononucleares y neutrofilicos normales; el examen de azul de nitrotetrazolio (NBT) también fue normal.

Con los resultados, el paciente recibió el diagnóstico de IDCV y se inició la reposición de inmunoglobulina humana intravenosa (600 mg/kg cada 28 días), además de refuerzo de la higiene personal (gargareo, lavado de manos y de narinas) y ambiental (en especial evitar la ingestión de alimentos crudos fuera de casa). Después del tratamiento dejó de presentar neumonías. Durante el seguimiento, los exámenes coproparasitoscópicos periódicos fueron negativos y los exámenes para enfermedades autoinmunes también. Después de 10 años de seguimiento mantenía un peso de 64 kg.

## Discusión

El paciente descrito reunía más de dos criterios descritos en el consenso de la European Society for Immunodeficiencies: más de cuatro años con infecciones repetitivas, disminución de IgG, IgA, con o sin reducción de IgM; respuesta deficiente a los protocolos de inmunización y exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.<sup>6</sup> El paciente presentaba señales para investigación de IDP propuestas por el Brazilian Group for Immunodeficiency: diarrea crónica y más de dos cuadros de neumonía al año.<sup>7</sup>

En el paciente fueron descartadas causas secundarias de hipogammaglobulinemia: pérdidas renales o intestinales, leucosis, linfomas y uso de medicamentos, dado que el diagnóstico de IDCV es de exclusión,<sup>1</sup> así como otras IDP: CD19 normal (lo que descartó deficiencia de tirosina cinasa de Bruton), sin aumento de IgM, sin infecciones oportunistas e IgE normal (para síndrome de la hiper-IgM), serologías negativas para linfoproliferación después de infección por virus Epstein Bar, sin timoma ni deficiencia de CD19 e CD3 (síndrome de Good).<sup>2,8</sup>

El paciente presentó neumonías de repetición después de comenzar a trabajar en el aeropuerto. Es conocida una distribución bimodal en la aparición de las manifestaciones clínicas de la IDCV de los seis a 10 años y entre los 20 y 40 años.<sup>9</sup> En la literatura se describe la aparición de manifestaciones clínicas de IDCV después de cambios en el ambiente físico, como consecuencia del aglomerado urbano que acarrea contacto con mayor número de patógenos.<sup>10</sup> Es probable que las neumonías del paciente aparecieran a partir de los 37 años porque en esa época empezó a trabajar con público en general, quedando más expuesto a patógenos que necesitan la defen-

Cuadro 1. Valores sanguíneos observados en un paciente de 58 años, al diagnóstico de inmunodeficiencia común variable

Imunoglobulinas séricas (mg/dL)	IgA < 0.7	IgM, 22	IgG, 201	IgE, 18
Valores de referencia (mg/dL)	80-476	57-212	830-2040	5-156
Subclases de IgG del paciente (mg/dL)	IgG1 < 21.5	IgG2 < 8.5	IgG3 < 2.1	IgG4 = 0.66
Valores de referencia (mg/dL)	256-877	180-372	12-92	13-78
Imunofenotipo del paciente (células/mm <sup>3</sup> )	CD19, 136	CD3, 1270	CD4, 635	CD8, 551
Valores de referencia (células/mm <sup>3</sup> )	124-416	849-1963	477-1141	212-725

sa proporcionada por la IgG, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, principales agentes etiológicos de las neumonías.

A los 35 años, el paciente presentó situación clínica que sugirió deficiencia de IgA: diarrea crónica y sinusopatías. A los 37 años presentó deficiencia de IgG2 y de anticuerpos antineumocócicos, de ahí las neumonías de repetición. El retraso en el tratamiento llevó a la evolución de bronquiectasias. La defensa contra la *Giardia lamblia* es principalmente realizada por la IgA, deficiente en el paciente. Es probable que la diarrea crónica, las neumonías de repetición y las bronquiectasias hayan causado el bajo peso del paciente cuando se formuló el diagnóstico y se inició el tratamiento.

Los pacientes con IDCV presentan mayor riesgo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, en especial de la tiroides.<sup>2,9</sup> Por estos motivos, al principio y durante el seguimiento se realizaron exámenes para búsqueda intencionada de enfermedades autoinmunes: anticuerpos antitiroideos, antinucleares, factor reumatoide, complemento total.

Después del diagnóstico, se inició la reposición con Ig humana intravenosa. La dosis habitual recomendada es de 400 a 800 mg/kg, con intervalos de tres a cuatro semanas, con la que se obtiene control clínico y titulaciones séricas estables de IgG.<sup>4</sup> Las

dosis administradas al paciente estaban de acuerdo con esas recomendaciones y fueron eficaces para prevenir nuevas neumonías. El tratamiento de la giardiasis y el refuerzo de la higiene personal y ambiental hicieron desaparecer la diarrea. El resultado del diagnóstico y del tratamiento fue la mejoría en la calidad de vida del paciente.

El diagnóstico de la IDCV en el paciente fue tardío, aun cuando vivía en una de las principales capitales de América del Sur: a los 58 años de edad, 21 años después del inicio de las neumonías. El resultado del retraso fue secuela pulmonar, desnutrición, diversas admisiones hospitalarias y mala calidad de vida. Antes del diagnóstico, los pacientes con IDCV son atendidos por distintas especialidades médicas debido a la situación clínica heterogénea, como ocurrió en este caso. De ahí la importancia del conocimiento de las IDCV por los diferentes especialistas. Es fundamental recordar que, independiente de la edad, en los pacientes con dos o más neumonías al año y diarrea crónica es necesario investigar la existencia de IDP, especialmente IDCV. En la literatura casi no hay informes de diagnóstico de IDCV después de los 50 años. Es probable que los diagnósticos se formulen antes de esta edad, pero es posible que no siempre se recuerde la posibilidad de IDP después de los 40 años.

## Referencias

1. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
2. do Amor-Divino PH, de Carvalho-Basilio JH, Alves-Fabbri RM, Bastos-Polônio I, Carvalho-Neves-Forte W. Bronquiectasia por imunodeficiência comum variável. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):482-484. DOI: 10.1590/S1806-37132015000000095
3. Forte WCN. Imunodeficiências primárias. En: Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado*. Brasil: Atheneu, 2015.
4. Goudouris ES, Silva AMR, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (São Paulo)*. 2017;15(1):1-16. DOI: 10.1590/S1679-45082017AE3844
5. de Oliveira-Serra FA, Mosca T, Santos de-Menezes MC, Carvalho-Neves-Forte W. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(1):34-39. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/216/436>
6. European Society for immunodeficiency. Working definitions for clinical diagnosis of PID. Italia: European Society for immunodeficiency; 2018. Disponible en: <https://esid.org>
7. Brazilian Group for Immunodeficiency. Os 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária. Brasil: Brazilian Group for Immunodeficiency; 2019. Disponible en: <http://www.bragid.org.br>

8. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726. DOI: 10.1007/s10875-015-0201-1
9. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-1657. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377945
10. Beppu-Kazue AP, Melardi-Warchavchik J, Reche-Rodrigues-Gaudino V, Colella-dos Santos M, Santos-de Menezes MC, Carvalho-Neves-Forte W. Pneumonias em imunodeficiência comum variável após mudança de ambiente físico. *Braz J Allergy Immunol.* 2015;3:93-98. DOI: 10.5935/2318-5015.20150019

## When education in asthma is crucial. About a case

### Cuando la educación en asma es crucial. A propósito de un caso

Javier Contreras-Porta,<sup>1</sup> Francisca Vílchez-Sánchez,<sup>1</sup> David Loli-Ausejo,<sup>1</sup> Ana Fiandor,<sup>1</sup>  
Javier Domínguez-Ortega<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Childhood asthma causes frequent hospitalizations and visits to the emergency room because of exacerbations that could be avoided if the disease is managed properly.

**Clinical case:** A 6-year-old girl who has had asthma since her first 16 months of life. She had been taken 130 times to the emergency room; she had been hospitalized 22 times, and she had received numerous medical consultations for asthma. She had never received structured health education, therefore, she was misusing the inhalation devices, and the controller treatment for bronchial inflammation was clearly below the dose according to the level of severity of the disease. There was an intervention focused on health education, an increase in the dose of anti-inflammatory drugs to treat bronchial asthma, and instruction in the proper use of inhaled medications. Since the intervention was made, the patient achieved better control without requiring visits to the emergency room, hospital admissions, or systemic corticosteroids after two years of follow-up.

**Conclusions:** The lack of health education about asthma causes insufficient control of the disease. In the therapeutic approach to patients with severe uncontrolled asthma, it is essential to apply structured procedures of health education.

**Keywords:** Childhood asthma; Therapeutic education; Self-management; Inhaled corticosteroids; Long-acting bronchodilators

Este artículo debe citarse como: Contreras-Porta J, Vílchez-Sánchez F, Loli-Ausejo D, Fiandor A, Domínguez-Ortega J. Cuando la educación en asma es crucial. A propósito de un caso. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):493-498

#### ORCID

Javier Contreras-Porta, 0000-0002-8358-2557; Francisca Vílchez-Sánchez, 0000-0002-3735-6129;  
David Loli-Ausejo, 0000-0002-6282-0122; Ana Fiandor, 0000-0003-0446-9562;  
Javier Domínguez-Ortega, 0000-0002-5397-2327

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Madrid, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación, Madrid, España

Correspondencia: Javier Contreras-Porta.  
contreras.javier01@gmail.com

Recibido: 2019-01-03  
Aceptado: 2019-05-16  
DOI: 10.29262/ram.v66i4.584



## Resumen

**Antecedentes:** El asma infantil ocasiona frecuentes hospitalizaciones y visitas a urgencias por exacerbaciones que podrían ser evitadas con el manejo apropiado de la enfermedad.

**Caso clínico:** Niña de seis años con asma desde los 16 meses de vida. Fue llevada 130 veces al servicio de urgencia, 22 veces fue hospitalizada y recibió otras numerosas consultas médicas por asma. Nunca había recibido educación sanitaria estructuradamente, de manera que utilizaba los dispositivos de inhalación inadecuadamente y el tratamiento controlador de la inflamación bronquial estaba claramente por debajo de la dosis correspondiente al grado de gravedad de su asma. Se realizó una intervención centrada en la educación sanitaria, incremento de la dosis de medicamentos antiinflamatorios bronquiales e instrucción en el uso adecuado de la medicación inhalada. A partir de la intervención, la paciente alcanzó un mejor control sin requerir nuevamente visitas a urgencias, ingresos hospitalarios ni corticoides sistémicos, tras dos años de seguimiento.

**Conclusiones:** La falta de educación sanitaria en asma ocasiona control insuficiente de la enfermedad. En el acercamiento terapéutico al paciente con asma grave no controlada resulta imprescindible aplicar procedimientos estructurados de educación sanitaria.

**Palabras clave:** Asma infantil; Educación terapéutica; Automanejo; Corticoides inhalados; Broncodilatadores de acción prolongada

## Abreviaturas y siglas

Ig, inmunoglobulina

GEMA, Guía Española de Manejo del Asma

## Antecedentes

El asma infantil es muy prevalente y constituye una causa frecuente de hospitalizaciones y visitas a urgencias en pediatría.<sup>1</sup> Muchos de esos eventos podrían evitarse aplicando un procedimiento de educación sanitaria estructurada a los pacientes y adecuando el tratamiento a los escalones de gravedad y control que señalan las principales guías de manejo clínico del asma como la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA),<sup>2</sup> Guía Mexicana del Asma<sup>3</sup> o Global Initiative for Asthma.<sup>4</sup>

Las guías recomiendan que los pacientes con asma reciban educación sanitaria para el automanejo de la enfermedad (cuadro 1). Existen numerosas evidencias de que las intervenciones educativas estructuradas reducen las exacerbaciones, visitas médicas no programadas y hospitalizaciones.<sup>2</sup> Además, mejoran la calidad de vida, el control del asma y la función pulmonar.<sup>2</sup> La educación para el autocontrol en niños debe involucrar a los padres o cuidadores.<sup>2</sup>

## Caso clínico

Niña de seis años que ingresó a la unidad de educación en asma con historia de 22 ingresos por exacerbaciones asmáticas. Además, se habían contabilizado 130 visitas a urgencias por asma, tanto en urgencias hospitalarias como en atención primaria. Entre sus antecedentes personales destacaba hipotiroidismo autoinmune y diabetes mellitus tipo 1, por los que recibía hormona tiroidea e insulina.

Desde los 16 meses de edad, dos semanas tras iniciar asistencia a estancia infantil, comenzó con episodios recurrentes de sibilancias asociadas con infecciones respiratorias. Además, tenía síntomas nocturnos y diurnos persistentes en los periodos intercrisis, por lo que era tratada con salbutamol varias veces al día, con clara limitación de las actividades diarias; también registraba numerosas visitas a urgencias y hospitalizaciones por asma. En cuanto a la diabetes, sufría continuas descompensaciones debido a la utilización frecuente de corticoides sistémicos y al mal control del asma.

Cuadro 1. Información y habilidades básicas que debe aprender un paciente con asma

Conocer que el asma es una enfermedad crónica y necesita tratamiento continuo, aunque no tenga molestias
Saber las diferencias existen entre inflamación y broncoconstricción
Diferenciar los fármacos “controladores” de la inflamación, de los “aliviadores” de la obstrucción
Reconocer los síntomas de la enfermedad
Usar correctamente los inhaladores
Identificar y evitar en lo posible los desencadenantes
Monitorizar los síntomas y el flujo espiratorio máximo
Reconocer los signos y síntomas de agravamiento de la enfermedad (pérdida de control)
Actuar ante deterioro de la enfermedad para prevenir la crisis o exacerbación

Un mes antes de su primera visita a al programa de educación en asma había tenido su exacerbación asmática más grave, por lo que había requerido ingreso en la unidad de cuidados intensivos. En ese momento, su tratamiento consistía en 100 µg de salbutamol cada seis horas y 200 µg de budesonida cada 12 horas, en dispositivos de dosis medida con cámara de inhalación con mascarilla facial.

Funcionalmente mostraba patrones espirométricos obstructivos con pruebas positivas tras la inhalación de broncodilatadores, así como elevación en las determinaciones de la fracción de óxido nítrico exhalado. Las pruebas cutáneas intraepidérmicas y las determinaciones de inmunoglobulina (Ig) E específica para neumoaérgenos resultaron negativas. En las analíticas, pruebas de imagen, prueba de sudor y demás exámenes complementarios no se detectaron hallazgos patológicos.

La paciente había recibido diferentes tratamientos, entre ellos salbutamol, budesonida en diversas dosis (50, 100 y 200 µg), combinación de salmeterol y fluticasona (25/50 µg), ciclos de corticoides orales, nebulizaciones con salbutamol, ipratropio y mucolíticos, tratamientos antirreflujo gastroesofágico (ranitidina y domperidona) y sesiones de fisioterapia respiratoria, sin mejoría.

Aunque había sido atendida en diversos hospitales y centros sanitarios, en ninguna de las numerosas consultas se le habían proporcionado educación sanitaria a la paciente ni a sus padres, ni se corregía la técnica de inhalación, según las recomendaciones de las guías de asma (cuadro 1).

El asma de la niña se clasificó como asma persistente grave de acuerdo con GEMA.<sup>2</sup> Los problemas detectados en el manejo de la paciente se enumeran en el cuadro 2. La intervención realizada se basó en los contenidos de GEMA<sup>2</sup> y se describe en el cuadro 3.

La paciente evolucionó favorablemente desde los primeros días tras el nuevo régimen terapéutico. Los parámetros de función pulmonar se normalizaron con rapidez, así como los resultados de las pruebas de control del asma, con lo que mejoró la calidad de vida de la paciente y la de su familia. Los padres se implicaron activamente en la estrategia educativa desde la primera visita, lo cual resultó decisivo en el logro de los buenos resultados.

Al momento de este reporte habían transcurrido más de dos años desde que se comenzó con la intervención indicada. Desde entonces, la paciente no ha requerido atención en urgencias, hospitalizaciones, ni corticoides sistémicos, como se indica en la figura 1.

## Conclusiones

La educación en asma produjo resultados rápidos presumiblemente debido a que los padres habían recibido previamente educación sanitaria en el manejo de la diabetes,<sup>5</sup> otra patología crónica cuyo control también mejoró significativamente.

En los niños con asma grave se recomienda tratamiento con la combinación de corticoide inhalado y broncodilatador de acción prolongada y en cuanto se consiga el control, disminuir las dosis hasta llegar a

Cuadro 2. Problemas identificados en una niña con asma

Asma no controlada

Dispositivo de inhalación inadecuado para la edad

Técnica de inhalación incorrecta

Ausencia de plan de tratamiento por escrito

Dosis de tratamiento antiinflamatorio bronquial insuficiente para la gravedad del asma

Falta de información sobre la enfermedad y sus tratamientos

Seguimiento insuficiente para la gravedad del caso

la mínima efectiva.<sup>6</sup> Las modificaciones en los tratamientos se deben realizar de forma escalonada, ajustando la medicación según el control de los síntomas y valorando el riesgo futuro y la edad del niño.

Aunque no se han realizado suficientes estudios sobre las combinaciones de corticoide inhalado y broncodilatadores de acción prolongada en menores de cinco años, los autores que sí los han utilizado han obtenido resultados positivos y los consideran seguros en la edad infantil.<sup>7,8</sup>

Una de las causas principales del control insuficiente del asma en niños y adultos es la utilización incorrecta de los dispositivos de inhalación, que incluye el empleo de cámaras de inhalación inadecuadas para la edad del paciente. Siempre se debería mostrar y comprobar una técnica correcta después de prescribirlos, así como revisarla en cualquier

visita de seguimiento. Hay que dar por escrito instrucciones sobre la técnica correcta, felicitar por los logros, corregir los errores y valorar los cambios.<sup>9</sup>

En los pacientes con asma no controlada es importante el seguimiento frecuente, ofrecer la posibilidad de consultas rápidas con los servicios sanitarios por correo electrónico o por teléfono para resolver dudas, proporcionar explicaciones suficientes a la familia, dar la medicación preventiva adecuada y tener en cuenta los factores ambientales.<sup>10</sup> Hay que destacar la importancia del trabajo interdisciplinar de los profesionales de la salud y la necesidad de derivar e interconsultar desde atención primaria y pediatría los casos con mal control.

Una de las principales enseñanzas que se pueden extraer es que la falta de educación en asma influye en el control insuficiente de la enfermedad y en

Cuadro 3. Intervención realizada en una niña con asma no controlada

Información verbal y escrita sobre el asma y sus tratamientos, insistiendo en la importancia de la buena adhesión a los medicamentos

Elaboración de un plan de tratamiento por escrito en colaboración con los padres, que incluyó incremento en el tratamiento de control de la inflamación hasta el escalón 5 de GEM, sustituyendo la budesonida por la combinación salmeterol/fluticasona 25/50 µg (dos inhalaciones/12 horas con cámara de inhalación), con incremento a 25/125 µg (dos inhalaciones/12 horas) cuando empeoraba. Montelukast, salbutamol y los otros tratamientos se mantuvieron igual

Sustitución de la cámara de inhalación con mascarilla, por otra cámara con boquilla.

Instrucción en la técnica de inhalación correcta a la niña y a sus padres

Autorregistro de síntomas, tratamientos y función pulmonar, mediante el dispositivo *peak flow meter*

Aumento en la frecuencia de las visitas de seguimiento clínico, especialmente al inicio de la intervención, hasta lograr el control del asma

Posibilidad de realizar consultas online urgentes mediante correo electrónico para resolver dudas y ajustar los tratamientos

Con base en la Guía Española de Manejo del Asma (GEMA).<sup>2</sup>

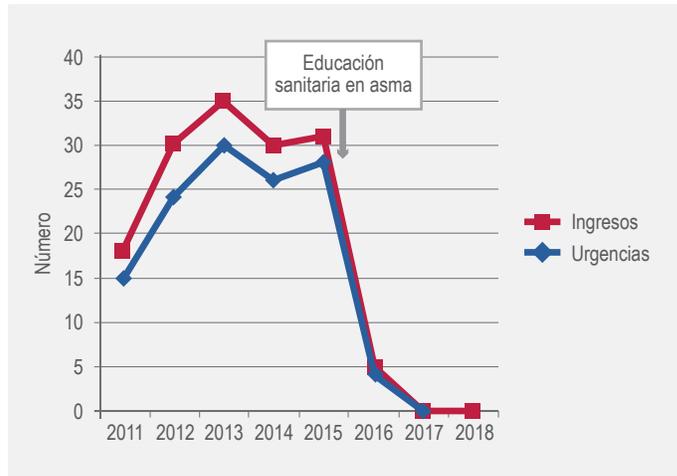


Figura 1. Ingresos al hospital antes y después de la intervención educativa.

la mala calidad de vida. Si la mayoría de los niños con asma recibiesen educación sanitaria y el nivel de tratamiento adaptado al grado de severidad indicado en las guías clínicas, se reducirían de forma notable las visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios. Consideramos que las organizaciones sanitarias deberían favorecer el desarrollo de programas educativos en asma, para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el enorme gasto por el control insuficiente de esta enfermedad en los niños.

Con la comunicación de este caso queremos hacer énfasis en la importancia de ser conscientes de que algunas rutinas en la práctica clínica en el manejo del asma no están actualizadas a la evidencia científica disponible, pero debemos darles visibilidad como primer paso para modificarlas. La educación sanitaria en asma ha demostrado su eficacia en numerosos estudios con diversos diseños, pero aún no se realiza en numerosas unidades.

## Referencias

1. Mancilla-Hernández E, González-Solórzano EVM, Medina-Ávalos MÁ, Barnica-Alvarado HB. Prevalencia del asma y sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(4):351-357. DOI: 10.29262/ram.v63i4.189
2. GEMA 4.3. Guía española de manejo del asma. España: Luzán 5; 2018. Disponible en: [https://www.semg.es/images/documentos/docs\\_varios/GEMA\\_43.pdf](https://www.semg.es/images/documentos/docs_varios/GEMA_43.pdf)
3. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana FI, Fernández-Vega M, Cano-Salas MC, et al. Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(Supl 1):s11-s128. DOI: 10.29262/ram.v64i0.272
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Canadá: Global Initiative for Asthma; 2012. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2012-GINA.pdf>
5. Beacham BL, Deatrick JA. Health care autonomy in children with chronic conditions: implications for self-care and family management. *Nurs Clin North Am.* 2013;48(2):305-317. DOI: 10.1016/j.cnur.2013.01.010
6. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2004;(2):CD002314. DOI: 10.1002/14651858.CD002314.pub2
7. Sekhsaria S, Alam M, Sait T, Starr B, Parekh M. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in combination with a long-acting beta 2-agonist in asthmatic children under age 5. *J Asthma.* 2004;41(5):575-582. DOI: 10.1081/jas-120033986

8. Hatziaorou E, Kouroukli E, Galogavrou M, Papanikolaou D, Terzi D, Anagnostopoulou P, et al. Efficacy and safety of the combination fluticasone propionate plus salmeterol in asthmatic preschoolers: an observational study. *J Asthma*. 2019;56(6):573-580. DOI: 10.1080/02770903.2018.1474923
9. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(Supl.1):1-14. DOI: 10.1016/S0300-2896(13)70068-1
10. Márques-Mejías MA, Tomás-Pérez M, Hernández I, López I, Quirce S. Asthma exacerbations in the pediatric emergency department at a tertiary hospital: relationship with environmental factors. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(5):365-370. DOI: 10.18176/jiaci.0364

## Oral anaphylaxis by ingestion of mites contaminated oats in Panama City

### Anafilaxia oral por ingestión de avena contaminada por ácaros en la ciudad de Panamá

Roberto Julio Miranda,<sup>1</sup> Olga M. Barrera,<sup>1</sup> Juan José Lezcano,<sup>1</sup> Ingrid Murgas,<sup>1</sup> Mario Sánchez-Borges<sup>2</sup>

#### Abstract

**Background:** Oral anaphylaxis due to food intake contaminated with mites (OMA, oral mite anaphylaxis) is an allergic reaction that can represent life risk for patients. There are reports of cases from different parts of the world and they involve mainly processed foods based on wheat flour contaminated with mites of several families of the *Astigmatina* cohort. However, it remains as a little known and difficult to diagnose syndrome. The objective of this study was to describe the first clinical case of OMA due to the consumption of oat flakes in Panama City, Panama.

**Clinical case:** Female patient of 39-years-old was entered an emergency room with allergic cutaneous and respiratory symptoms one hour after ingesting granola and oatmeal with milk at breakfast. After antiallergic treatment, the cause of allergy was determined by applying skin prick tests for ingested food and house mites. Results indicated a negative reaction for food and positive for mites. The mite analysis of the food samples directed in the identification of the species *Blattisocius keegani* and *Suidasia pontifica*, with a high density of the latter in flaked oats.

**Conclusions:** This work is the first worldwide report of anaphylaxis due to consumption of oats contaminated with mites.

**Key words:** Panama; OMA; Domestic mites; Suidasia

Este artículo debe citarse como: Miranda RJ, Barrera OM, Lezcano JJ, Murgas I, Sánchez-Borges M. Anafilaxia oral por ingestión de avena contaminada por ácaros en la ciudad de Panamá. Rev Alerg Mex. 2019;64(4):499-503

#### ORCID

Roberto Julio Miranda, 0000-0001-8681-6681; Olga M. Barrera, 0000-0002-8702-6347;  
Juan José Lezcano, 0000-0002-4555-5128; Ingrid Murgas, 0000-0002-9222-4823;  
Mario Sanchez-Borges, 0000-0002-9308-6418

<sup>1</sup>Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Departamento de Investigación en Entomología Médica, Panamá, Panamá

<sup>2</sup>Centro Médico Docente La Trinidad, Departamento de Alergología e Inmunología Clínica, Caracas, Venezuela

Correspondencia: Olga M. Barrera. ombarrera555@hotmail.com

Recibido: 2019-05-20

Aceptado: 2019-11-20

DOI: 10.29262/ram.v66i4.633



## Resumen

**Antecedentes:** La anafilaxia oral por ingesta de alimentos contaminados con ácaros (OMA) es una reacción alérgica que puede representar riesgo de vida para los pacientes. Aun cuando se tienen reportes de casos de diversas partes del mundo que involucran principalmente alimentos elaborados con harina de trigo contaminada con ácaros de varias familias de la cohorte *Astigmatina*, OMA permanece como un síndrome poco conocido y de difícil diagnóstico. El objetivo del estudio fue describir el primer caso de OMA por consumo de avena en hojuelas ocurrido en la ciudad de Panamá, Panamá.

**Caso clínico:** Mujer de 39 años que ingresó a urgencias de un hospital con cuadro alérgico cutáneo y respiratorio una hora después de ingerir granola y avena con leche en el desayuno. Después del tratamiento antialérgico se procedió a determinar la causa de la alergia mediante aplicación de pruebas de punción cutánea para los alimentos ingeridos y ácaros domésticos. Los resultados indicaron reacción negativa para alimentos y positiva para ácaros. El análisis acarológico de las muestras de alimentos resultaron en la identificación de las especies *Blattisocius keegani* y *Suidasia pontifica*, con alta densidad de la última en la muestra de avena.

**Conclusiones:** El presente reporte constituye el primero en el mundo de anafilaxia por consumo de avena contaminada con ácaros.

**Palabras clave:** Anafilaxia oral; Ácaros domésticos; Avena

## Abreviaturas y siglas

OMA, *oral mite anaphylaxis*

## Antecedentes

La anafilaxia oral por ingesta de alimentos contaminados con ácaros (OMA, *oral mite anaphylaxis*) es una reacción alérgica que puede representar riesgo de vida para los pacientes.<sup>1,2,3</sup>

Sánchez Borges *et al.*<sup>4</sup> indican que los casos de OMA en Caracas, Venezuela, pueden llegar a ser la tercera causa de anafilaxia, después de los medicamentos y alimentos. A pesar de esto, la OMA continúa siendo un síndrome de difícil diagnóstico, ya que la mayoría de las veces es atendido y resuelto en los servicios de urgencias y se estima que muchos casos se registran como alergias de origen desconocido.<sup>4,5</sup>

La identificación de este síndrome requiere una exhaustiva historia clínica del paciente, pruebas de punción con los alimentos incriminados y los ácaros domésticos, así como el estudio acarológico de las muestras llevadas por el paciente.<sup>4</sup>

Los reportes de estos casos provienen prácticamente de todos los continentes.<sup>6</sup> La mayoría involucra alimentos preparados con mezclas que contienen

harina de trigo, además de otros componentes, entre ellos proteína animal.<sup>2,7</sup> Los ácaros implicados con la contaminación de esos alimentos son de la cohorte *Astigmatina*, familia *Pyroglyphidae*, conocidos como “ácaros del polvo doméstico”, y los llamados “ácaros de almacenajes”: *Acaridae*, *Suidasiidae* y *Echymipodidae*.<sup>6,8,9</sup>

El objetivo de este trabajo es reportar por primera vez un caso de anafilaxia por ingesta de avena en hojuelas contaminada con ácaros, ocurrido en la ciudad de Panamá.

## Caso clínico

Mujer de 39 años, ingresada a urgencias de un hospital privado por dificultad respiratoria, tos seca, disfonía, congestión nasal y rinorrea hialina. Refirió que los síntomas aparecieron una hora después de desayunar granola y avena en hojuelas y leche de vaca. La paciente fue tratada con antihistamínicos, corticoides intravenosos y terapia de nebulización con solución salina normal, salbutamol y budesonida, con resolución completa de los síntomas después de cuatro horas.

La historia médica reveló asma bronquial, rinitis alérgica y desde dos años atrás, hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos. La paciente tenía antecedente de un cuadro similar a los 14 años, que involucró el consumo de panqueca y en el cual no se logró determinar la posible causa de la reacción alérgica.

La paciente fue referida del servicio de urgencias al de alergología para análisis especializados, con el fin de determinar la causa del cuadro alérgico. Se le practicaron pruebas de laboratorio generales: hemograma completo, radiografía de tórax, determinación de niveles de IgE total (mediante quimioluminiscencia) y pruebas de punción cutánea con alimentos y ácaros. Las pruebas de punción cutánea se realizaron con los siguientes extractos: leche de vaca, avena, alérgenos de *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Suidasia sp.* [1/100 (p/v)]; se empleó histamina (2.75 mg/mL) y solución salina fisiológica como controles positivo y negativo, respectivamente.

La inspección acarológica de la granola y la avena se llevó a cabo en el Departamento de Investigación en Entomología Médica del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, ciudad de Panamá. Para cada alimento se tomaron tres alícuotas de aproximadamente 0.1 g y se analizaron bajo el estereoscopio. Para el conteo de ácaros, se tomaron ejemplares vivos y muertos. El sobre de avena examinado (presentación de 24 g) estaba sellado y era parte de la misma caja del que consumió la paciente el día del cuadro alérgico y había cumplido 10 semanas en la despensa.

El hemograma indicó valores normales. La radiografía del tórax resultó de apariencia normal. La concentración de IgE total resultó aumentada: 387 UI/mL (rango de referencia, 1 a 180 UI/mL). Las pruebas cutáneas de punción resultaron negativas para leche de vaca y avena. Los extractos de los ácaros provocaron una reacción fuertemente positiva para *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Suidasia sp.* y moderadamente positiva para *Blomia tropicalis*. Las lecturas se realizaron después de 20 minutos de aplicar los extractos. Se consideraron positivas las reacciones que produjeron una pápula con un diámetro medio > 3 mm.

La inspección acarológica resultó negativa para ácaros en las alícuotas de granola, mientras que la avena resultó positiva para las tres alícuotas. Con

base en los conteos por alícuotas, se calculó la densidad de ácaros por gramo (cuadro 1). Se logró corroborar la presencia de *Suidasia pontifica* Oudemans, 1905 (*Suidasiidae*) (figura 1) y *Blattisocius keegani* Fox, 1947 (*Blattisociidae*) (figura 2), en proporciones de aproximadamente 100 a 1.

## Discusión

Reportes provenientes de Japón describen cuadros de anafilaxia provocados por consumo de alimentos que contenían avena.<sup>10,11</sup> Hasta donde conocemos, nuestro reporte es el primero de OMA que involucra avena como alimento contaminado por ácaros.

La avena es un cereal de consumo común en Panamá, por su alto nivel nutricional y fácil preparación. Puede comprarse en variadas presentaciones: en hojuelas o molida, para cocer, cocida lista para consumir o como parte de otros productos (por ejemplo, granolas). Adicionalmente, es utilizada como una opción de cereal para pacientes con enfermedad celíaca, aunque se ha encontrado que puede ocurrir contaminación de gluten proveniente del procesamiento de otros cereales.<sup>12</sup>

En la paciente descrita, las pruebas cutáneas positivas para extractos de ácaros y negativas para leche de vaca y avena indicaron que la causa de la anafilaxia no fue el alimento, sino los ácaros contenidos en él. Por último, la revisión de los alimentos evidenció alta contaminación por *Suidasia pontifica* en las muestras de avena revisada.

*Suidasia pontifica* es un ácaro frecuente en los almacenes de granos y alimentos secos; ha sido encontrado en leche en polvo<sup>13</sup> y harina de trigo en

Cuadro 1. Conteo de ácaros por alícuota de avena

Alícuota	Masa (g de avena)	Conteo de ácaros	Densidad (ácaros/g de avena)
1	0.099	519	5 242
2	0.0989	1 037	10 485
3	0.0987	335	3 394
Promedio	0.0988	630	6 373*

\*Calculado con base en las densidades de cada alícuota, no en los valores promedio de masa y conteo de ácaros por muestra.



Figura 1. *Suidasia pontifica* macho.



Figura 2. *Blattisocius keegani* hembra.

casos de OMA en Venezuela y Panamá.<sup>5,14</sup> En condiciones de laboratorio tarda 12.6 días en completar su ciclo de huevo a adulto, con una longevidad promedio de 50 días y una fecundidad promedio de 111 huevos por hembra.<sup>15</sup> No son detectables a simple vista y sus poblaciones pueden alcanzar densidades de miles de individuos por gramo de alimento.

Por su parte, *Blattisocius keegani* es una especie depredadora que se alimenta de huevos de insectos y otros ácaros, que completa su ciclo de huevo a adulto en seis días, con una longevidad de 23 días para las hembras y una fecundidad de aproximadamente 34 huevos por hembra, mucho menor comparada con *Suidasia pontifica*.<sup>16</sup>

En el caso descrito es posible que la contaminación con ácaros ocurriera antes del empaquetado de la avena<sup>7,17</sup> o se dio en la despensa porque la cobertura de papel del empaquetado fue ineficiente contra la colonización de ácaros.<sup>17</sup>

## Conclusiones

Se registra el primer caso de OMA por consumo de avena en hojuelas en la ciudad de Panamá, en una mujer con historial de cuadro de anafilaxia similar a los 14 años por consumo de panquecas.

Se logró identificar dos especies de ácaros, uno muy abundante (*Suidasia pontifica*) y otro de escasa representación (*Blattisocius keegani*). *Suidasia pontifica* es una especie de ácaro *Astigmatina* muy frecuente en almacenes de granos y alimentos secos, previamente asociado con casos de OMA en Venezuela y Panamá.

## Agradecimientos

Al doctor Edgardo Fernández y a las licenciadas en enfermería Betzy Chaverra y Mirla Beitia, del Hospital San Fernando. Así como a la doctora Indira Santos y licenciada Betzy Parenti, por el aporte brindado a este trabajo.

## Referencias

1. Hannaway PJ, Miller JD. The pancake syndrome (oral mite anaphylaxis) by ingestion and inhalation in a 52-year old woman in the northeastern United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(4):397-398. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60607-2
2. Matsumoto T, Hisano T, Hamaguchi M, Miike T. Systemic anaphylaxis after eating storage-mite contaminated food. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996;109(2):197-200. DOI: 10.1159/000237220
3. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacón R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Iraola V, Fernández-Caldas E. Pancake syndrome (oral mite anaphylaxis). *WAO J.* 2009;2(5):91-96. DOI:10.1186/1939-4551-2-5-91.

4. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E. Hidden allergens and oral mite anaphylaxis: the pancake syndrome revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(4):337-343. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000175
5. Barrera OM, Murgas IL, Bermúdez S, Miranda RJ, Barrera M. Anafilaxia oral por ingestión de alimentos contaminados con ácaros en Ciudad de Panamá, 2011-2014. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(2):112-117. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/71/147>
6. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacón R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Anaphylaxis from ingestion of mites: pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):31-35. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.026
7. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Delgado J, Arteaga C, Barber T, et al. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(3):308-313. DOI: 10.1016/s0091-6749(97)70047-2
8. Wen DC, Shyur SD, Ho CM, Chiang YC, Huang LH, Lin MT, et al. Systemic anaphylaxis after the ingestion of pancake contaminated with the storage mite *Blomia freemani*. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(6):612-614. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61027-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61027-7)
9. Iglesias-Souto J, Sánchez-Machín I, Iraola V, Poza-Guedes P, González-Pérez R, Matheu V. Oral mite anaphylaxis by *Thyreophagus entomophagus* in a child: a case report. *Clin Mol Allergy.* 2009;7(1):10. DOI:10.1186/1476-7961-7-10
10. Inuo C, Kondo Y, Itagaki Y, Kurihara K, Tsuge I, Yoshikawa T, et al. Anaphylactic reaction to dietary oats. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(4):300-308. DOI: 10.1016/j.anai.2013.01.008
11. Ototake Y, Inomata N, Sano S, Takahashi S, Aihara M. A case of an anaphylactic reaction due oats in granola. *Allergol Intern.* 2015;64:386-387. Disponible en: [https://www.allergologyinternational.com/article/S1323-8930\(15\)00142-2/pdf](https://www.allergologyinternational.com/article/S1323-8930(15)00142-2/pdf)
12. Mojico JR, Hernando-Campo A, Lombardia M, Mena MC, Méndez E. Avena en la dieta sin-gluten: un riesgo para la salud del celíaco contaminación masiva en productos de avena. *Rev Gastrohnp.* 2004;6:15-17. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/0907/026b3e0b2f3d5fee934688ae6e387c35b4cb.pdf>
13. Ho, TM. First report of *Suidasia pontifica* (Acari: Acaridae) in milk powder. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1996;27(4):853-854. Disponible en: <https://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/1996-27-4/1996-27-4-853.pdf>
14. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernández-Caldas E, Suárez-Chacón R, Caballero-Fonseca F, Castillo S, et al. Mite-contaminated foods as a cause of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(6 Pt 1):738-743. DOI: 10.1016/s0091-6749(97)80005-x
15. Mercado D, Puerta L, Caraballo L. Life-cycle of *Suidasia medanensis* (=pontifica) (Acari: Suidasiidae) under laboratory conditions in a tropical environment. *Exp Appl Acarol.* 2001;25(9):751-755. DOI: 10.1023/a:1016363402904
16. Younes A, Hamama HB. Life history and predation of the mite, *Blattisocius keegani* Fox (Acari-Ascidae) on eggs of *Ephestia kuehniella* Zeller (Lepidoptera-Pyralidae). *Bull Ent Soc Egypt.* 2008;85:225-232.
17. Matsumoto T, Satoh A. The occurrence of mite-containing wheat flour. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(5):469-471. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2004.00175.x

## Mast cell activation syndrome. About a clinical case

### Síndrome de activación mastocitaria. A propósito de un caso clínico

Ricardo Cardona,<sup>1</sup> María Angélica Muñoz-Ávila,<sup>1</sup> Catalina Gómez-Henao,<sup>1</sup> Susana Díez-Zuluaga,<sup>1</sup> Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas<sup>2</sup>

#### Abstract

**Background:** Monoclonal mast cell activation syndrome is included in mast cell activation disorders in which, after a diagnostic process, it is not possible to meet the required criteria for a diagnosis of systemic mastocytosis.

**Clinical case:** A 73-year-old woman who presented two events of anaphylaxis 15 minutes after the intake of yucca; with a positive skin test, elevated tryptase, and mast cells with abnormal phenotype in the bone marrow biopsy, and without criteria for systemic mastocytosis.

**Conclusions:** The diagnosis of monoclonal mast cell activation syndrome requires high clinical suspicion for patients with recurrent anaphylaxis and elevated tryptase, for whom joint management with hematology is essential.

**Key words:** Mastocytosis; Anaphylaxis; Tryptase

Este artículo debe citarse como: Cardona R, Muñoz-Ávila MA, Gómez-Henao C, Díez-Zuluaga S, Gálvez-Cárdenas KM. Síndrome de activación mastocitaria. A propósito de un caso clínico. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):504-509

#### ORCID

Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413; María Angélica Muñoz-Ávila, 0000-0002-4070-7591; Catalina Gómez-Henao, 0000-0001-9760-9610; Susana Díez-Zuluaga, 0000-0002-7254-1629; Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas, 0000-0003-1192-9053

<sup>1</sup>Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Medellín Colombia

<sup>2</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Correspondencia: Ricardo Cardona. rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2019-01-16

Aceptado: 2019-07-08

DOI: 10.29262/ram.v66i4.587



## Resumen

**Antecedentes:** Entre los desórdenes de activación mastocitaria se incluye el síndrome de activación monoclonal de mastocitos, que no cumple con los criterios requeridos para hacer el diagnóstico de mastocitosis sistémica.

**Caso clínico:** Mujer de 73 años que presentó dos cuadros de anafilaxia 15 minutos después del consumo de yuca, con prueba cutánea positiva, triptasa elevada y mastocitos con fenotipo anormal en la biopsia de médula ósea, sin criterios de mastocitosis sistémica.

**Conclusiones:** El diagnóstico de síndrome de activación monoclonal de mastocitos requiere alta sospecha clínica ante pacientes con anafilaxia recurrente y triptasa elevada, en quienes es indispensable el manejo conjunto con hematología.

**Palabras clave:** Mastocitosis; Anafilaxia; Triptasa

## Abreviaturas y siglas

FCM, factor de células madre  
MS, mastocitosis sistémica

SAMM, síndrome de activación monoclonal de mastocitos

## Antecedentes

Entre los desórdenes de activación mastocitaria destaca la mastocitosis y el síndrome de activación monoclonal de mastocitos, los cuales se derivan de una infiltración y proliferación excesiva de los mastocitos a diferentes tejidos.<sup>1</sup> Estos trastornos siempre deben sospecharse y descartarse en pacientes con manifestaciones clínicas frecuentes derivadas de la liberación de mediadores mastocitarios, principalmente en los casos con episodios recurrentes de anafilaxia.<sup>2</sup> El diagnóstico se basa en criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud para mastocitosis sistémica (MS), para lo cual es vital el trabajo conjunto con hematología. Nuestro objetivo es revisar el síndrome de activación mastocitaria a propósito de un paciente con episodios recurrentes de anafilaxia.

## Caso clínico

Mujer de 73 años, quien presentó dos episodios de anafilaxia, el primero manifestado por angioedema, eritema generalizado, opresión torácica, vómito y diarrea, por lo que requirió atención en el servicio de urgencias. El segundo episodio lo presentó ocho días después con angioedema, eritema generalizado, disnea, alteración de la conciencia, emesis y diarrea; también fue tratada en urgencias. En ninguno de los dos episodios se aplicó adrenalina. Los episodios ocurrieron a los 15 minutos del consumo de alimen-

tos (en ambos, la paciente indicó consumo de pollo, aguacate y yuca).

El servicio de alergología realizó diversos estudios: las pruebas de punción cutánea con extractos comerciales de alimentos y látex fueron negativas; la prueba con aguacate crudo fue negativa y con yuca cruda, positiva; la radioalergoabsorbencia con alimentos fue negativa; el hemoleucograma, el perfil hepático, la ecografía de abdomen y la ferritina fueron normales; la IgE sérica total fue de 24.05 UI/mL, la triptasa sérica de 23.6 ng/mL y la control de 21.9 ng/mL.

Se interconsultó a hematología, donde se solicitó aspirado y biopsia de médula ósea (mielograma, citometría de flujo, citogenética, coloración especial de Giemsa). Se identificó diferencial de 0.26 % de mastocitos, los cuales presentaban fenotipo anormal: algunos con forma fusiforme y expresaban CD117, CD25 y CD2 y ausencia de mutaciones en el exón 17 del gen *KIT*. A partir de los datos clínicos y paraclínicos se formuló el diagnóstico de síndrome de activación monoclonal del mastocito.

## Discusión

Los mastocitos son importantes células efectoras del sistema inmune,<sup>1</sup> descritos por primera vez en 1878 por Paul Ehrlich,<sup>3</sup> los cuales se creía derivaban de células mesenquimales; en 1990 se demostró que se desarrollan a partir de células madre hematopoyéti-

cas pluripotenciales, son liberados a la circulación como precursores de mastocitos y completan su diferenciación en el tejido conectivo.

Los mastocitos están ampliamente distribuidos en todo el cuerpo en el espacio perivascular, pero están localizados particularmente cerca de las superficies expuestas al medio ambiente como piel, vías respiratorias, tracto gastrointestinal y genitourinario.<sup>4,5</sup> Por su ubicación y receptores constituyen una de las principales células involucradas en el inicio de la respuesta inmune ante diferentes estímulos como patógenos y toxinas ambientales (venenos), razón por la que están relacionados con la respuesta inmune innata, adaptativa y reacciones alérgicas.<sup>6,7</sup> Según el contenido de proteasas dentro de los gránulos citoplasmáticos se pueden clasificar en dos grupos: como predominantemente triptasa o triptasa y quimasa.<sup>4</sup> Los primeros son el tipo predominante en la mucosa del aparato respiratorio y gastrointestinal y los segundos, en el tejido conectivo de la dermis y el tracto gastrointestinal.

Una molécula clave en la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de los mastocitos es el factor de células madre (FCM) o KIT ligan-

do, mediante la unión a la proteína transmembrana que funciona como receptor con actividad tirosina cinasa o KIT (CD117).<sup>3,7</sup> Se ha logrado encontrar varias mutaciones en este ligando, las cuales están asociadas con la proliferación de mastocitos, resultando así en activación no controlada del receptor, con consecuente acumulación y activación de mastocitos morfológicamente e inmunofenotípicamente anormales en los tejidos; la mutación más frecuente es el cambio de un aspartato por una valina en el codón 816 (D816V).<sup>1,5,8</sup>

Los desórdenes relacionados con la activación mastocitaria pueden darse por alteración primaria de los mastocitos (intrínseca) o por mecanismos no derivados de estos (extrínsecos) (figura 1).<sup>6</sup> Entre los desórdenes asociados con la activación primaria de los mastocitos está la mastocitosis, que a su vez puede ser clasificada como cutánea<sup>4,9,10</sup> (figura 2) y sistémica, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud actualizados en 2008<sup>4,9,10</sup> (figura 3), y el síndrome de activación monoclonal de mastocitos, con un componente proliferativo y, por ende, carga mastocitaria más baja.<sup>7</sup> Ambos son considerados como desórdenes clonales de mastocitos.

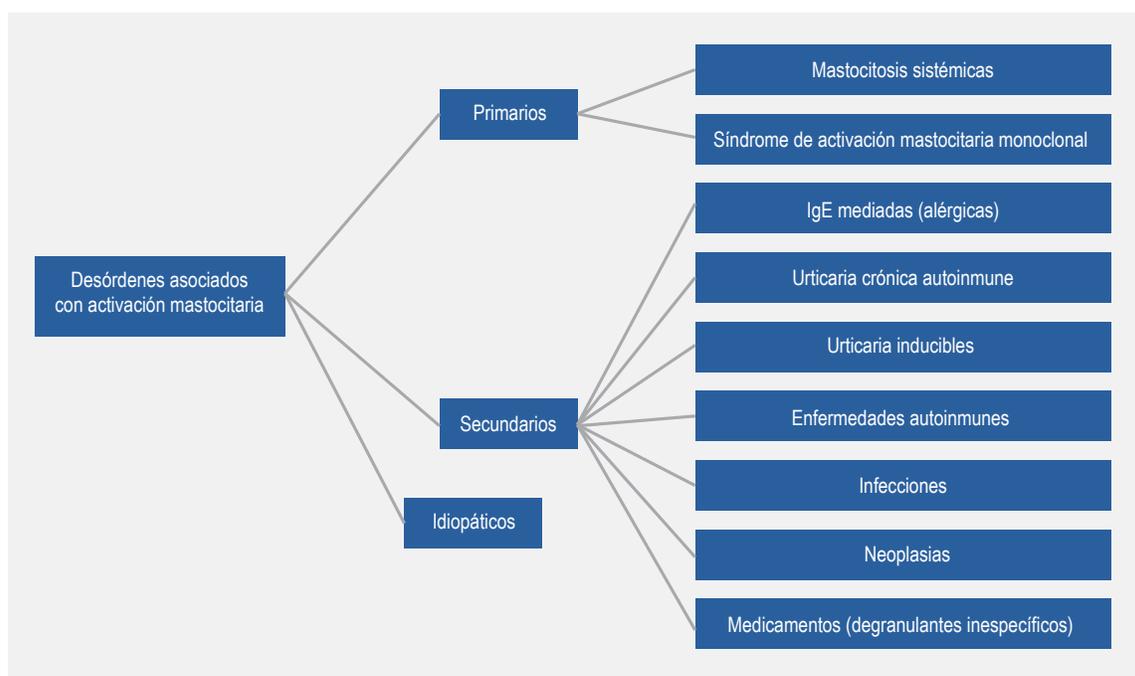


Figura 1. Desórdenes asociados con la activación mastocitaria, según el origen de esta. Adaptado de la referencia 6.

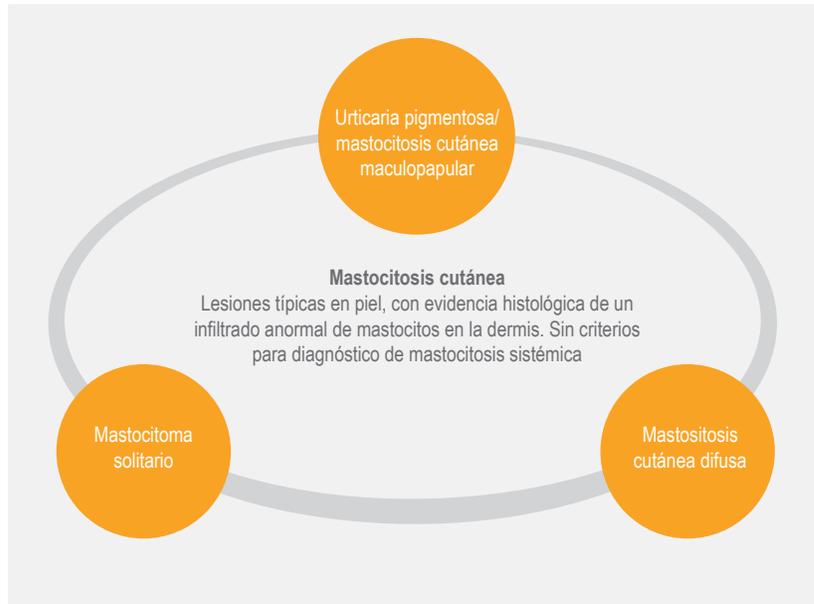


Figura 2. Desórdenes asociados con la activación primaria de los mastocitos.

El síndrome de activación monoclonal de mastocitos (SAMM) se caracteriza por episodios recurrentes de síntomas derivados de la activación de mastocitos con la subsecuente liberación de sus mediadores en uno o más órganos, que puede llevar a enrojecimiento, erupciones, angioedema, prurito, broncoconstricción, manifestaciones gastrointestinales (como dolor abdominal, vómito, diarrea) e, incluso, cuadros más severos como anafilaxia; puede ser originado por diversos desencadenantes, entre los que destaca la picadura de himenópteros.<sup>7,11,12</sup>

Después de realizar un amplio estudio diagnóstico, los pacientes no presentan lesiones en piel características de mastocitosis cutánea, compromiso de médula ósea (o compromiso inferior al requerido para el criterio diagnóstico mayor de mastocitosis) ni logran cumplir al menos con tres criterios menores para MS.<sup>13,14,15,16</sup> Principalmente, la enfermedad clonal mastocitaria se evidencia por mutaciones en *c-KIT*, mastocitos morfológicamente atípicos y expresión de CD2 o CD25, ya que la triptasa puede estar solo levemente elevada.<sup>6,7,16</sup> Este síndrome puede ser considerado como una etapa temprana de la MS, cuando la carga mastocitaria aún es baja; se desconoce con el tiempo cuántos casos pueden llegar a cumplir los criterios de MS, pero algunos pudieran hacerlo.<sup>12</sup>

Diferenciar el SAMM de la mastocitosis sistémica indolente representa un gran reto, sobre todo

la limitada a la médula ósea, donde no se encontrará compromiso de órgano extracutáneo diferente a la infiltración de mastocitos anormales. Para el diagnóstico es fundamental el estudio de la médula ósea.<sup>10</sup> La Red Europea de Competencia sobre Mastocitosis (ECNM, European Competence Network on Mastocytosis) ha propuesto un algoritmo para seleccionar a los pacientes sin lesiones en piel que se benefician de la realización del estudio de médula ósea,<sup>11</sup> el cual debe incluir biopsia, frotis, citometría de flujo para evaluar los mastocitos y detección de la mutación de *c-KIT*.<sup>3,13</sup>

En esta propuesta de la ECNM se destaca que ante manifestaciones en piel compatibles con mastocitosis en adultos es necesario realizar el estudio de médula ósea, pero la biopsia de médula ósea estaría indicada en quienes se sospecha mastocitosis sistémica y en aquellos sin manifestaciones cutáneas solo ante presencia de REMA positivo, el cual considera sexo, síntomas clínicos y niveles de triptasa. Además, se recomienda el estudio de médula ósea en los pacientes sin síntomas compatibles, pero con triptasa ligeramente elevada (15 a 30 ng/mL) y estudios positivos para mutación *C-KIT* en sangre periférica (figura 1). En quienes no cumplen con los criterios, pero con sospecha clínica, se aconseja seguimiento anual con niveles de triptasa sérica.<sup>11,12</sup>

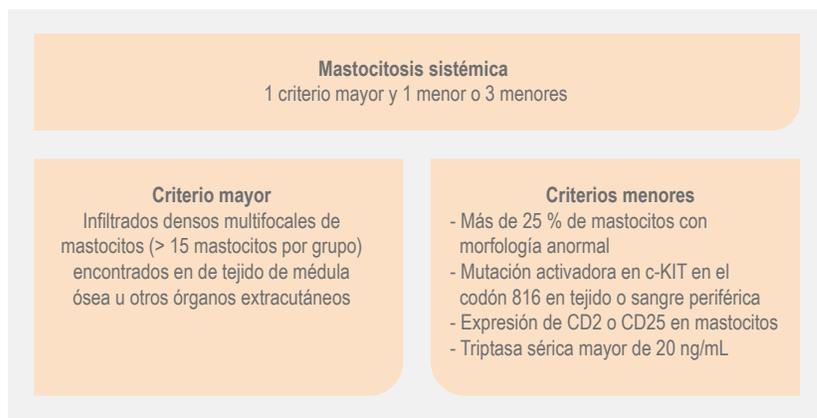


Figura 3. Criterios de la Organización Mundial de la Salud actualizados en 2008 para la calificación de mastocitosis sistémica.

## Conclusión

Ante un paciente con episodios repetitivos de reacciones alérgicas (principalmente anafilaxia) y niveles elevados de triptasa es importante resaltar la importancia de la sospecha clínica hacia el diagnóstico potencial de mastocitosis, que requiere, en conjunto con hematología, todos los estudios encaminados a confirmar el diagnóstico, entre ellos el aspirado de médula ósea es fundamental.

Si bien en este caso no se cumplían los criterios diagnósticos requeridos para mastocitosis, se evidenciaron marcadores de activación mastocitaria y alteración en los mastocitos en médula ósea, hallazgo que pudo ser demostrado gracias a la participación del grupo de hematología, que permitió la aproximación diagnóstica acertada, lo que repercute directamente en el tratamiento y pronóstico del paciente.<sup>3</sup>

## Referencias

1. Onnes MC, Tanno LK, Oude-Elberink JNG. Mast cell clonal disorders: classification, diagnosis and management. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3(4):453-464. DOI: 10.1007/s40521-016-0103-3
2. Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:98-105. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.98
3. Pardanani A. Systemic mastocytosis: disease overview, pathogenesis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(5):1117-1128. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.08.001.
4. Fuller SJ. New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1143-1168. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.08.008.
5. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):181-196. DOI: 10.1016/j.iac.2013.09.001.
6. Akin C, Valent P, Metcalfe D. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. Towards a global classification for mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1099-1104. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.035.Mast.
7. Akin C. Mast cell activation syndromes presenting as anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):277-285. DOI: 10.1016/j.iac.2015.01.010
8. Abid A, Malone MA, Curci K. Mastocytosis. *Prim Care*. 2016;43(3):505-518. DOI: 10.1016/j.pop.2016.04.007
9. Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):207-218. DOI: 10.1016/j.iac.2014.02.003
10. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2017;91(11):1147-1159. DOI: 10.1002/ajh.09111

11. Valent P, Escribano L, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, Broesby-Olsen S, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014;69(10):1267-1274. DOI: 10.1111/all.12436
12. Álvarez-Twose I, González-de Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Esteban-López MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1269-1278. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.019
13. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilò MB, Brockow K, Oude Elberink H, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(7):755-763. DOI: 10.1111/all.12617
14. Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):288-297. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol24issue5/1.pdf>
15. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):283-295. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.003.
16. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med*. 2016;279(3):211-228. DOI: 10.1111/joim.12410

## The situation of tobacco control in The Americas. A current vision

## Situación del control del tabaco en las Américas. Una visión actual

Marilyn Urrutia-Pereira,<sup>1</sup> Herberto José Chong-Neto,<sup>2</sup> Dirceu Solé<sup>3</sup>

### Abstract

Smoking is still the leading cause of illness and preventable death across the world. The financial cost of smoking is estimated at 1.4 billion USD per year around the world. The Report on Tobacco Control in the Region of The Americas aims to provide an overview of the current state of trends in the tobacco epidemic and the implementation of effective policies to combat it. This report presents updated and validated data about prevalence, tobacco-related mortality, and progress on adopting legislation and policies associated with the six known measures to stop smoking, MPOWER of the World Health Organization.

**Keywords:** Tobacco; Public health; MPOWER

Este artículo debe citarse como: Urrutia-Pereira M, Chong-Neto HJ, Solé D. Situación del control del tabaco en las Américas. Una visión actual. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):510-513

### ORCID

Marilyn Urrutia-Pereira, 0000-0001-6575-7897; Herberto José Chong-Neto, 0000-0002-7960-3925;  
Dirceu Solé, 0000-0002-3579-0861

<sup>1</sup>Universidade Federal do Pampa, Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

<sup>3</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

Correspondencia: Marilyn Urrutia-Pereira. dr.marilyn@uol.com.br

Recibido: 2019-08-12

Aceptado: 2019-10-16

DOI: 10.29262/ram.v66i4.654



## Resumen

Fumar sigue siendo la principal causa de enfermedad y muerte prevenible en el mundo. El costo económico de fumar se estima en 1.4 mil millones de dólares anuales en todo el mundo. El Informe sobre el Control del Tabaco en la Región de las Américas tiene como objetivo proporcionar una visión general del estado actual de las tendencias en la epidemia del consumo de tabaco y la implementación de políticas efectivas para combatirla. Este informe presenta datos actualizados y validados sobre prevalencia, mortalidad relacionada con fumar tabaco y avances en la aprobación de leyes y políticas relacionadas con las seis medidas para dejar de fumar propuestas por la Organización Mundial de la Salud, conocidas como MPOWER.

**Palabras clave:** Tabaco; Salud pública; MPOWER

## Abreviaturas y siglas

FCTC, *Framework Convention on Tobacco Control*

OMS, Organización Mundial de la Salud

## Antecedentes

Fumar sigue siendo la principal causa de enfermedad y muerte prevenible en el mundo. Cada evento clínico puntual que afecta a una persona en particular hoy se extiende a lo largo de su vida y al complejo social que lo rodea.<sup>1</sup> El costo económico del tabaquismo se estima en 1.4 mil millones de dólares por año en todo el mundo y aproximadamente 40 % corresponde a países de bajos y medianos ingresos.<sup>2</sup>

El informe sobre el control del tabaco recientemente publicado en la Región de las Américas tiene como objetivo proporcionar una visión general del estado actual de las tendencias de la epidemia del tabaquismo y la implementación de políticas efectivas para combatirla en los 35 Estados miembros de la Región.<sup>3</sup>

Este informe presenta datos actualizados y validados sobre prevalencia y mortalidad relacionada con el tabaco y avances en la aprobación de leyes y políticas relacionadas con las seis medidas de control del tabaquismo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), conocidas como MPOWER.<sup>4</sup>

Los esfuerzos para reducir el consumo de tabaco en estos países se han visto obstaculizados por la industria del tabaco, cuyo *lobby* implacable ha impedido que los gobiernos introduzcan políticas más agresivas.<sup>5,6,7</sup> El informe de la OMS también destaca las dificultades de evaluar y comparar tendencias y proyecciones, ya que algunas regiones que han de-

mostrado fallas en el control del tabaco continúan proporcionando datos menos sólidos sobre su situación real.<sup>5</sup>

Considerando el consumo de cigarrillos entre los adolescentes como uno de los comportamientos de riesgo de salud más importantes, nos centraremos en conocer los datos actuales del *Informe de Control del tabaco de la Región de las Américas* sobre este grupo de edad, los factores relacionados y el impacto de nuevas formas de consumo de tabaco asociadas con otras drogas ilícitas, para evaluar si las políticas sanitarias aplicadas son adecuadas a la realidad actual.<sup>3</sup>

Según el informe, la prevalencia del consumo de tabaco entre los adolescentes varía ampliamente entre países, desde 3.8 % en Canadá hasta 28.7 % en Jamaica, con un predominio de hombres en la mayoría de los países, excepto Colombia, Argentina, Chile y Brasil, donde las mujeres son las que más fuman.<sup>3</sup>

El consumo de cigarrillos varió de 1.4 % en Antigua y Barbuda a 26.2 % en Colombia. El uso de cigarrillos electrónicos variaron de 1.1 % en Surinam, 8.5 % en Jamaica a 17.2 % en Trinidad y Tobago; el empleo de narguilé varió de 1.9 % en Perú a 13 % en República Dominicana.<sup>3</sup>

El informe advierte sobre la importancia de que los sistemas de vigilancia del tabaco incluyan información no solo sobre productos aparentemente

te consumidos, sino también sobre todos los tipos de tabaco y nuevos productos que la industria está desarrollando, que permita la identificación de cambios iniciales en los patrones de consumo y realizar las adaptaciones necesarias a las políticas existentes.<sup>3</sup>

### **MPOWER en la Región de las Américas**

M (monitor), Monitorear el consumo y el Convenio Marco para el Control del Tabaco (FCTC/OMS)

A pesar de los grandes esfuerzos del programa MPOWER<sup>4</sup> para reducir la prevalencia del tabaquismo por la Iniciativa sin Tabaco de la OMS, basada en las medidas del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (FCTC, *Framework Convention on Tobacco Control*), firmado en 2005 por 168 países, de los cuales 29 pertenecen a las Américas, los problemas continúan ya que pocos de esos países han sido capaces de implementar completa y uniformemente el FCTC para implementar políticas efectivas de prevención y control del tabaquismo<sup>4</sup> y es probable que se desaceleren los esfuerzos.<sup>3</sup>

Aunque seis países de la Región de las Américas tienen entre cuatro y seis medidas en el nivel más alto de aplicación, 17 solo tienen entre una y tres medidas y 12 países (Antigua y Barbuda, Bahamas, Belice, Cuba, Dominica, Granada, Haití, Nicaragua, Paraguay, República Dominicana, Saint Kitts y Nevis, San Vicente y las Granadinas) no tienen una sola medida para el control del tabaco en su nivel más alto de aplicación, aun cuando nueve de estos son parte del FCTC.<sup>3</sup>

En la Región de las Américas, en diciembre de 2016, 10 países (Canadá, Estados Unidos, Panamá, Colombia, Brasil, Argentina, Chile, Uruguay, Costa Rica, Barbados) y alcanzaron el nivel más alto de aplicación, otros 13 países tienen datos representativos para adultos y jóvenes. No obstante lo anterior, es necesario que esta información se recopile a intervalos periódicos máximos de cinco años y advierte que, de los 10 países con un fuerte sistema de vigilancia en las Américas, la mitad son países de altos ingresos.<sup>4</sup>

P (*Protect*), proteger a la población de la exposición al humo del tabaco

Esta es una de las medidas más avanzadas en la Región, con 19 países totalmente libres de humo en lugares públicos cerrados, trabajo y transporte público

(Canadá, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, Haití, Jamaica, Barbados, Trinidad y Tobago, Colombia, Venezuela, Guyana, Surinam, Ecuador, Perú, Chile, Argentina, Uruguay y Brasil).<sup>8</sup>

O (*Offer*), ofrecer ayuda para dejar de fumar El FCTC establece que el tratamiento del tabaquismo y la dependencia de la nicotina es un componente esencial de cualquier estrategia integral de control del tabaco.<sup>4</sup> Canadá, Estados Unidos, México, Panamá, Puerto Rico y Brasil tienen servicios para dejar de fumar y de terapia de reemplazo de nicotina sin costos para el paciente.

W (*Warn*), advertir sobre los peligros del tabaco Las medidas del conjunto W son las más avanzadas en la región, donde 18 países (Estados Unidos, México, Barbados, Santa Lucía, Trinidad y Tobago, Jamaica, Guyana, Panamá, Costa Rica, El Salvador, Venezuela, Ecuador, Brasil, Perú, Bolivia, Chile, Argentina y Uruguay) tienen advertencias sanitarias al más alto nivel de aplicación, con gráficos que ocupan 50 % del paquete de cigarrillos. Brasil, México y Venezuela tienen advertencias que ocupan 100 % de uno de los lados principales del paquete de cigarrillos y el 30 % de la superficie del otro lado.<sup>3</sup>

Solo cinco países (Guyana, Panamá, Surinam, Trinidad y Tobago y Uruguay) han prohibido la exhibición de productos de tabaco en los puntos de venta. Debe recordarse que la exposición de los productos de tabaco en los puntos de venta también es una forma de publicidad y promoción.<sup>9</sup>

R (*Raise*), aumentar los impuestos al tabaco

La medida que ha experimentado el menor progreso desde 2008, tanto en el mundo como en la región, ha sido aumentar los impuestos al tabaco. Cada año, en los países latinoamericanos fumar cuesta alrededor de 34 mil millones de dólares en presupuestos de salud.<sup>10</sup>

Si bien muchos piensan que una solución importante para las economías de los países son los impuestos al tabaco, estos apenas cubren 35 % de los gastos médicos directos que genera el tabaco, independientemente de los costos asociados restantes.<sup>3</sup>

### **Conclusión**

Los datos presentados muestran que es poco probable que los países latinoamericanos alcancen el

objetivo de la reducción relativa global de 30 % establecida en el Plan de Acción Mundial para las Enfermedades no Transmisibles.

Conocer la realidad de cada país en relación con su situación en el combate del tabaquismo es el primer paso para tomar medidas de salud pública que modifiquen esa situación.

La información al respecto debe servir como alerta en la planificación de acciones futuras para el control del tabaco, especialmente donde se recopilieron los datos y se encontró escaso progreso.

Recordemos que ha habido y seguirá habiendo contratiempos, barreras inesperadas, interferencia de la industria tabacalera y obstáculos políticos difíciles de superar. A pesar de ello, cada vez que los

consumidores de tabaco consulten en la atención primaria por cualquier motivo deberíamos ofrecerles breves consejos para dejar de fumar, proporcionar una línea nacional de servicios de ayuda de cesación del tabaquismo y una terapia de reemplazo de nicotina a bajo costo o gratuita. De esta manera, la combinación de dos o más de estas medidas permitirá aumentar el éxito para dejar el tabaco.

Es importante que nos comprometamos a garantizar que todos nuestros pacientes estén completamente protegidos del gran daño de la epidemia del tabaco, identificando la reducción del consumo de tabaco como una palanca clave para lograr todos los Objetivos de Desarrollo Sostenible y no solamente los directamente relacionados con la salud.

---

## Referencias

1. Johnson NB, Hayes LD, Brown K, Hoo EC, Eithier KA; Centers for Disease Control and Prevention. CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors: United States, 2005-2013. *MMWR Suppl.* 2014;63(4):3-27. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su6304a2.htm>
2. U.S. National Cancer Institute and World Health Organization. The economics of tobacco and tobacco control. National Cancer Institute Tobacco Control Monograph 21. NIH Publication No. 16-CA-8029A. Bethesda, Md, EE.UU./Ginebra, Suiza; 2016. Disponible en: [https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/21/docs/m21\\_complete.pdf](https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/21/docs/m21_complete.pdf)
3. Informe sobre el control del tabaco en la Región de las Américas, 2018. EE.UU.: Pan American Health Organization; 2018. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49237>
4. MPOWER: a policy package to reverse the tobacco epidemic. Suiza: World Health Organization; 2008. Disponible en: [http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_english.pdf](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_english.pdf)
5. WHO Global report on trends of prevalence of tobacco smoking 2000-2015. Suiza: World Health Organization; 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272694/9789241514170-eng.pdf?ua=1>
6. Soneji S, Yang J, Knutzen KE, Moran MB, Tan ASL, Sargent J, et al. Online tobacco marketing and subsequent tobacco use. *Pediatrics.* 2018;141(2):e20172927. DOI: 10.1542/peds.2017-2927
7. DiFranza JR, Wellman RJ, Sargent JD, Weitzman M, Hipple BJ, Winickoff JP, et al. Tobacco promotion and the initiation of tobacco use: assessing the evidence for causality. *Pediatrics.* 2006;117(6):e1237-e1248. DOI: 10.1542/peds.2005-1817
8. Global Tobacco Surveillance System Data (GTSSData). EE. UU.: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tobacco/global/gtss/gtssdata/index.html>
9. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Suiza: World Economic Forum; 2011. Disponible en: [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Harvard\\_HE\\_GlobalEconomicBurdenN](http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenN)
10. Pichon-Riviere A, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Reynales-Shigematsu LM, Pinto MT, et al. Impacto económico del tabaquismo en los sistemas de salud de América Latina: un estudio en siete países y su extrapolación a nivel regional. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40(4):213-221. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpsp/2016.v40n4/213-221/>

## The knowledge level of pediatricians from Lima, Peru, about food allergies

### Nivel de conocimiento sobre alergia alimentaria por parte de pediatras de Lima, Perú

En los últimos años, la prevalencia de alergias alimentarias ha aumentado y sus presentaciones clínicas son cada vez más severas.<sup>1</sup> El diagnóstico temprano de una alergia alimentaria es importante tanto para prevenir nuevas reacciones, como para el manejo nutricional apropiado.<sup>2</sup> En todo el mundo se han publicado estudios que muestran las deficiencias en el conocimiento sobre alergias alimentarias por parte de los pediatras,<sup>3,4</sup> sin embargo, poco se conoce de esta situación en Perú. Por ello, llevamos a cabo un estudio para determinar el nivel de conocimiento sobre alergias alimentarias de los pediatras de establecimientos de salud de tercer nivel de Lima, Perú, y los factores asociados.

Se elaboró un cuestionario de 15 preguntas de opción múltiple que fue revisado por expertos en alergología (n = 4). Con el cuestionario se recopiló información sobre cuatro dominios de alergia alimentaria: definición y desencadenantes, presentación clínica, diagnóstico y manejo (2, 4, 6, y 3 preguntas en cada sección, respectivamente). El cuestionario fue aplicado a pediatras en 15 hospitales de tercer nivel de Lima, Perú, durante agosto y setiembre de 2018. Para el análisis de los datos se incluyeron los participantes que contestaron 80 % o más del cuestionario, 86 de un total de 96 pediatras (tasa de rechazo de 10.4 %); se excluyeron los valores perdidos, por lo que el total varió según el ítem. Se obtuvo el consentimiento informado verbal de los participantes. Los datos fueron analizados de forma descriptiva.

Fueron incluidos 86 pediatras, la edad media fue de  $48.5 \pm 11.4$  años y la mayoría fue del sexo femenino (62.8 %, n = 54). El tiempo de ejercicio medio de la especialidad fue de  $16.5 \pm 10.1$  años; 78.3 % (n = 54/69) refirió haber recibido información sobre alergias alimentarias durante el pregrado, 83.2 % (n = 62/73) durante el posgrado y 73.2 % (n = 52/71) durante el ejercicio profesional; 6.9 % (n = 5/72) indicó haber realizado alguna actividad de investigación sobre alergias alimentarias durante el pregrado, 7.9 % (6/76) durante el posgrado y 5.3 % (4/75) durante su ejercicio como pediatra. La mayoría

César Galván<sup>1</sup>  
0000-0003-3517-3051;  
Luis Fabio Gonzales-Morales<sup>2</sup>  
0000-0003-1641-8367;  
Daniel Mendoza-Quispe<sup>3</sup>  
0000-0003-0174-5816

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Salud del Niño, Centro de Referencia Nacional de Alergia, Asma e Inmunología, Lima, Perú

<sup>2</sup>Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, Perú

<sup>3</sup>Asociación para el Desarrollo de la Investigación en Ciencias de la Salud, Lima, Perú

Correspondencia: Luis Fabio Gonzales Morales. [luis.gonzales33@unmsm.edu.pe](mailto:luis.gonzales33@unmsm.edu.pe)

Recibido: 2019-08-19  
Aceptado: 2019-10-03  
DOI: 10.29262/ram.v66i4.657

Este artículo debe citarse como: Galván C, Gonzales-Morales LF, Mendoza-Quispe D. Nivel de conocimiento sobre alergia alimentaria por parte de pediatras de Lima, Perú. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):514-515



(83 %, n = 44/53) señaló que los pacientes con sospecha de alergia alimentaria representaban menos de 10 % de su consulta externa.

De forma general, los participantes respondieron correctamente 43.7 ± 13.2 % del cuestionario. Respecto a definición y desencadenantes, los participantes tuvieron una media de preguntas correctas de 74.4 ± 29.4 %. Se identificó un adecuado conocimiento del concepto de alergia alimentaria y de los principales alimentos alergénicos (73.3 y 76.5 %, respectivamente). En presentación clínica, los participantes tuvieron una media de preguntas correctas de 38.6 ± 19.7 %; se identificó dificultad (18.8 %) en reconocer las manifestaciones clínicas de la anafilaxia. En cuanto al diagnóstico, los participantes tuvieron una media de preguntas correctas de 34.1 ± 20.9 %. En la sección relativa a manejo, tuvieron una media de preguntas correctas de 49.2 ± 25.4 %.

Podemos afirmar que respecto a la base teórica sobre las alergias alimentarias, los participantes obtuvieron resultados que pueden considerarse aceptables; sin embargo, es clara la deficiencia de conocimiento en cuanto a la práctica clínica, lo cual puede deberse a deficiencia en la instrucción académica o a otros factores que deben ser investigados con el fin de solucionar esta carencia.

En conclusión podemos afirmar que existen importantes vacíos en cuanto al conocimiento de alergias alimentarias por parte de los pediatras, por lo que es necesario implementar estrategias que ayuden a mejorar la educación en este tema.

---

## Referencias

1. Nocerino R, Leone L, Cosenza L, Berni-Canani R. Increasing rate of hospitalizations for food-induced anaphylaxis in Italian children: an analysis of the Italian Ministry of Health database. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):833-835. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1912
2. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):118-124. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1352
3. Gupta RS, Springston EE, Kim JS, Smith B, Pongracic JA, Wang X, et al. Food allergy knowledge, attitudes and beliefs of primary care physicians. *Pediatrics.* 2010;125(1):126-132. DOI: 10.1542/peds.2009-1116
4. Al-Herz W, Husain K, Al-Khabaz A, Moussa MAA, Al-Refaee F. Awareness of food allergies: a survey of pediatricians in Kuwait. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):11. DOI: 10.1186/s12887-016-0773-9